

Carolina Isabel Ribeiro Seabra

## Farmacocinética do Ibuprofeno



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015



Carolina Isabel Ribeiro Seabra

## Farmacocinética do Ibuprofeno



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

## Farmacocinética do Ibuprofeno

Atesto a originalidade deste trabalho:

---

*Carolina Isabel Ribeiro Seabra*

Trabalho de Pós-Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Professor Doutor Sérgio Barreira

## Sumário

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) da família dos derivados arilpropiónicos usado no tratamento sintomático de artrite reumatoide, osteoartrite, tendinite e bursite aguda principalmente em pacientes com intolerância gastrointestinal a outros AINE.

A intensidade dos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção varia com o tempo; por esta razão, a quantidade de fármaco no organismo, também varia ao longo do tempo. O ibuprofeno apresenta um tempo de semivida relativamente curto e que é diferente para os seus dois isómeros e uma cinética de absorção linear. É rapidamente e extensamente absorvido no trato gastrointestinal apresentando uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas superior a 98% com um volume de distribuição até 0,2 L/kg. Acumula-se em quantidades apreciáveis nos tecidos inflamados onde haja necessidade de atividade anti-inflamatória/analgésica; e é excretado em 70 a 80% com a urina e fezes.

Os estudos farmacocinéticos da variação da concentração de um fármaco e dos seus metabolitos ao longo do tempo e local permitem construir modelos apropriados para interpretar a cinética de um fármaco bem como a sua eficácia e toxicidade.

No caso específico do ibuprofeno esses estudos permitiram concluir que a farmacocinética do ibuprofeno é bem descrita por um modelo bicompartimental que considere a conversão do R-ibuprofeno em S-ibuprofeno e um compartimento efeito para ter em conta o desfasamento entre a concentração plasmática no sangue e a resposta.

Nos estudos mais recentes, a farmacocinética do ibuprofeno tem vindo a ser modelada usando modelos de base fisiológica que permitem quantificar a concentração da molécula em órgãos alvo específicos.

**Palavras-chave:** Ibuprofeno, Farmacocinética, Modelos Farmacocinéticos Compartimentais, Modelos Farmacocinéticos de Base Fisiológica

## **Abstract**

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that belongs to the family of arylpropionic derivatives used in the symptomatic treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, acute tendonitis and bursitis in patients with gastrointestinal intolerance to other NSAIDs.

The intensity of the absorption, distribution, metabolism and excretion varies with time; for this reason, the amount of drug molecule in the body also varies over time. Ibuprofen has a relatively short half-life and that is different for the two isomers and a linear absorption kinetics. It is rapidly and extensively absorbed in the gastrointestinal tract and 98% of the molecules bind to serum proteins. It has a distribution volume up to 0.2 L / kg and accumulates in significant quantities in the inflamed tissues where there is need for anti-inflammatory/analgesic activity; it is excreted in 70 to 80% with urine and feces.

The analysis of the variation of the concentration of a drug and its metabolites over time and local allow building appropriate models to interpret the kinetics of a drug its efficacy and toxicity. In the specific case of ibuprofen these studies showed that the pharmacokinetics of ibuprofen is well described by a two-compartment model that considers the conversion of R-ibuprofen into S-ibuprofen and includes an effect compartment to take into account the time lag between plasma concentration in the blood and the response.

In more recent studies, the pharmacokinetics of ibuprofen has been modeled using physiologically based models, these allow to quantify the concentration of the molecule in specific target organs.

**Keywords:** Ibuprofen, Pharmacokinetics, Compartmental models, Physiologically Based Pharmacokinetic models

## **Metodologia**

Este trabalho teve como objetivo apresentar o estado do conhecimento relativamente à farmacocinética do ibuprofeno. A sua elaboração teve por base os resultados de uma pesquisa bibliográfica acerca do tema entre os meses de setembro de 2014 e junho de 2015, em diversas bases de dados científicas, nomeadamente: PubMed, o Science Direct e a b-On e/ou em motores de busca tais como: o Google Académico e o AltaVista Search.

Privilegiou-se a pesquisa de artigos científicos e estudos escritos em inglês e português. Os critérios utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica foram: relevância do conteúdo, resultados com suporte experimental e a atualidade.

“A mente que se abre a uma nova ideia,  
jamais voltará ao seu tamanho original”

*Albert Einstein*

## **Agradecimentos**

### Agradeço

Ao meu orientador Professor Doutor Sérgio Barreira, que tanto me ajudou e acompanhou na elaboração desta tese, transmitindo-me o saber e a orientação científica fundamentais, sem os quais me não seria possível a sua conclusão;

A todos os professores da Universidade Fernando Pessoa, que me proporcionaram a formação necessária para poder alcançar os conhecimentos indispensáveis à conclusão do meu curso;

A todos os funcionários da Universidade Fernando Pessoa, que sempre foram tão atenciosos comigo, em especial nos momentos mais difíceis da minha formação, em que tive de conciliar os estudos com as dificuldades decorrentes dos problemas de saúde que tive;

Aos meus colegas, e em especial à Ângela Rodrigues, Cláudia Santos, Diana Pereira, Luísa Silva, Rui Santos, Sandro Santos e Simão Mendes, por todo o apoio a nível académico e pessoal que me dispensaram, e que jamais esquecerei. Pelo esforço que fizeram em se deslocarem a minha casa para me incentivarem a continuar o meu curso, levando-me às aulas quando a minha mobilidade era reduzida. São estas atitudes que não se esquecem e que conseguem consolidar amizades que perdurarão para sempre;

Ao Patrick Pais pela paciência, disponibilidade, força e amizade que sempre demonstrou ter para comigo, quando retirava ao seu tempo de lazer outros tantos tempos para me ajudar e apoiar, apesar de frequentar um curso distinto do meu e ao Karim Doughmane pela ajuda preciosa disponibilizada no tratamento gráfico deste trabalho e pelas sugestões dadas.

À minha família, em especial aos meus pais, Ana Paula Seabra e Fernando Seabra, pela força e confiança que em mim sempre depositaram, proporcionando-me a formação que agora termino. Um agradecimento muito em especial à minha irmã, Bárbara Seabra,

pela ajuda, confiança, apoio e críticas que me ajudaram a vencer os inúmeros obstáculos que encontrei pela frente, e que em muito me ajudaram e incentivaram a prosseguir até ao fim;

Aos meus amigos, Eng.º Bruno Conde, Dr. Hugo Silva e Prof.ª Paula Nóbrega pela sua amizade, apoio e constante motivação que, embora fora do contexto académico, me incutiram para a realização da presente tese;

Recentemente, e nesta minha nova fase profissional, não posso deixar de agradecer à Dra. Irene Araújo, Dr. Luís Araújo, Dr. Nuno Lázaro, ao Artur Filho e à D.ª Laura Ribeiro, que me têm ensinado e ajudado nesta nova etapa da minha vida, bem como ao Luís Teixeira pela sua amizade e boa disposição que transmite quando, no seu trabalho, passa pela farmácia.

O meu muito obrigada a todos os que estão, e sempre estiveram, a meu lado!

**Índice**

	<b>Página</b>
<b>Sumário</b>	i
<b>Abstract</b>	ii
<b>Metodologia</b>	iii
<b>Agradecimentos</b>	v
<b>Índice</b>	vii
<b>Índice de Figuras</b>	viii
<b>Índice de Tabelas</b>	xi
<b>Abreviaturas</b>	xii
<b>I. Introdução</b>	1
I.1. O ibuprofeno	2
I.2. Síntese do ibuprofeno	5
I.3. Mecanismo de ação do ibuprofeno	8
I.4. Relação entre a dose, a concentração plasmática e o efeito	13
I.5. Cinética de absorção	17
I.5.1. Velocidade de absorção e quantidade absorvida	17
<b>II. Farmacocinética não compartimental do ibuprofeno</b>	19
<b>III. Modelação matemática da farmacocinética do ibuprofeno</b>	30
III.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais	30
III.1.1. Descrição matemática de um modelo compartimental	34
III.1.2. Modelos farmacocinéticos compartimentais utilizados para o ibuprofeno	38
III.2. Modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK)	50
III.2.1. Formulação matemática de um modelo PBPK	54
III.2.2. Descrição da farmacocinética do ibuprofeno usando modelos PBPK	58
<b>IV. Conclusões</b>	64
<b>V. Bibliografia</b>	66

## Índice de Figuras

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Estrutura química das duas formas isoméricas de ibuprofeno.	3
<b>Figura 2.</b> Mecanismo da inversão metabólica do ibuprofeno.	4
<b>Figura 3.</b> Síntese do ibuprofeno da Boots Company.	6
<b>Figura 4.</b> Esquema da síntese do ibuprofeno pelo processo da BHC.	7
<b>Figura 5.</b> Síntese de prostaglandinas e leucotrienos.	9
<b>Figura 6.</b> Locais determinantes das isoformas da COX.	10
<b>Figura 7.</b> Representação esquemática das diferenças estruturais entre os locais de ligação do substrato à COX-1 e COX-2, que permitiram o desenvolvimento de inibidores seletivos.	12
<b>Figura 8.</b> Processos farmacocinéticos.	14
<b>Figura 9.</b> Variação típica da quantidade de fármaco e seus metabolitos com o tempo.	15
<b>Figura 10.</b> Cinética de absorção de ordem 1 (linha contínua) e de ordem 0 (linha descontínua) (A) e em escala semilogarítmica (B).	18
<b>Figura 11.</b> Plasma curva concentração-tempo para (+)-S-ibuprofeno (azul) e (-)-R-ibuprofeno (vermelho) após uma dose oral única de 400 mg de (-)-R-ibuprofeno na presença de arginina (A) e 800mg (B) de mistura racémica ibuprofeno na presença de arginina.	21
<b>Figura 12.</b> Perfil de concentração no plasma de diferentes formulações de ibuprofeno ao longo do tempo.	22
<b>Figura 13.</b> Metabolismo do ibuprofeno, onde: ♦ = centro quiral; * = sítios de glucuronidação.	24
<b>Figura 14.</b> Perfil de concentração no plasma de S-ibuprofeno e R-ibuprofeno numa mistura racémica ao longo do tempo.	25
<b>Figura 15.</b> Concentrações de ibuprofeno após uma única injeção intravenosa de 10 mg/Kg de ibuprofeno no LCR.	27

- Figura 16.** Modelos compartimentais. Modelo monocompartimental: a) antes da administração e b) depois da administração, a distribuição é rápida e uniforme. Modelo bicompartimental: a) antes da administração; b) de seguida, o fármaco difunde-se para os órgãos bem irrigados, e c) equilíbrio do fármaco com o restante organismo. Modelo tricompartmental: a) antes da administração; b) de seguida o fármaco difunde-se para os órgãos bem irrigados; c) equilíbrio do fármaco com o restante organismo e d) acumulação contínua do fármaco nos órgãos nos quais o fármaco se deposita. 31
- Figura 17.** Modelos compartimentais. A) Modelo monocompartimental, B) Modelo bicompartimental, C) Modelo tricompartmental. 32
- Figura 18.** Relação entre concentrações plasmáticas e tecidulares. A) Após injeção intravenosa do fármaco bicompartimental. B) Após múltiplas doses de um fármaco tricompartmental. 34
- Figura 19.** Representação esquemática de uma curva histerese anti-horário para a relação entre concentração plasmática e efeito farmacológico. 37
- Figura 20.** Esquema do modelo PK-PD para o ibuprofeno. 37
- Figura 21.** Variação da concentração de ibuprofeno no soro ao longo do tempo. 39
- Figura 22.** Representação esquemática do modelo farmacocinético usado por Trocóniz e colaboradores. CL = *clearance* plasmático; CLD = *clearance* intercompartimental; DGRN = dose administrada de ibuprofeno em grânulos efervescentes; D<sub>susp</sub> = dose 40
- Figura 23.** Representação esquemática do modelo farmacocinético usado por Loétch e colaboradores (Loétch *et al*, 2001). Sendo que A: quantidade de fármaco, C: concentração, CL: a *clearance* corporal, Q: apuramento intercompartimental, V: o volume de distribuição, Ke0: constante de velocidade de transferência de plasma para o local de efeito. O número do compartimento ao qual pertence um parâmetro é dado em parênteses com o respetivo parâmetro. Fi representa a *clearance* total de R-ibuprofeno. 42
- Figura 24.** Modelo farmacocinético utilizado por Beringer (2001). Para monitorização terapêutica das concentrações máximas em pacientes com fibrose cística. 45
- Figura 25.** Modelo farmacocinético para a mistura racémica de ibuprofeno (Gregoire *et al*. (2004)). As setas representam as constantes de velocidade de primeira ordem para a transformação unilateral de R- a S-ibuprofeno (K<sub>21</sub>); a constante de eliminação de R- e S-ibuprofeno (K<sub>el</sub>); o volume de distribuição de R- e S-ibuprofeno (V). 47
- Figura 26.** Representação esquemática do modelo farmacocinético proposto por Ronly Har-Even *et al*. (2014). Administração oral de uma dose (D<sub>po</sub>) de

ibuprofeno absorvido no trato gastrointestinal (GI) para o compartimento central com um tempo de absorção (Tlag) e uma constante de absorção de primeira ordem (ka). O equilíbrio entre o cérebro e o LCR ocorre rapidamente. Sendo (Req) a constante de equilíbrio entre as concentrações de ibuprofeno no plasma e CL a Clearance. 49

**Figura 27.** Representação gráfica de um modelo PBPK de corpo inteiro com base fisiologicamente dissecado em sete tecidos/compartimentos de órgãos: cérebro, pulmões, coração, pâncreas, fígado, intestino, rim e tecido adiposo/muscular. Fluxo do sangue, Q, e concentração de uma substância, [X]. 52

**Figura 28.** Estrutura geral de um modelo PBPK para um mamífero. 53

**Figura 29.** Passos para o desenvolvimento de um modelo PBPK (Adaptado de Feras, 2011) 54

**Figura 30.** Diagrama esquemático do modelo PBPK usado por Edginton e colaboradores para avaliar o efeito do stresse fisiológico na farmacocinética do R- e S-ibuprofeno (Edginton, *et al.*, 2009). 59

**Figura 31.** Perfil de concentrações no plasma simulado vs observado para o R-ibuprofeno (vermelho) e S-ibuprofeno (azul), em repouso (A), calor (B), exercício (C) e calor com exercício (D). Tempo de esvaziamento gástrico (63%) foi de 30 min em repouso, e otimizado para 65 min (calor) e 10 min (exercício). 60

**Figura 32.** Simulação do perfil farmacocinético do ibuprofeno com o efeito do calor e exercício físico e da frequência cardíaca (repouso (70 batimentos / min) (vermelho), stresse térmico (120 batimentos / min) (verde), com exercício/sem stresse térmico (120 batimentos / min) (azul). 61

**Figura 33.** Distribuição da fração absorvida nos oito segmentos do intestino segundo o modelo de ADAM. Barras rosas (em 5 min) e barras azuis (em 90 min). 62

## Índice de Tabelas

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1.</b> Parâmetros farmacocinéticos para o ibuprofeno administrado sob a forma de comprimidos com 400 mg (média e desvio padrão).	26
<b>Tabela 2.</b> Parâmetros farmacocinéticos para o ibuprofeno racémico.	44
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros farmacêuticos para a população e respectivos desvios padrão para o ibuprofeno em suspensão e comprimidos.	46

## Abreviaturas

**ADME** – Absorção, distribuição, metabolização e eliminação

**AINEs** - Anti-inflamatórios não esteroides

**AUC** – Área sob a curva de concentração plasmática

**AUMC** - Área sob a curva do momento de ordem 1

**BCS** - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

**Cl** - *Clearance*

**C<sub>max</sub>** - Concentração máxima

**CME** - Concentração mínima eficaz

**CMT** - Concentração mínima tóxica

**CoA** - Coenzima A

**COX** - Enzima cicloxiogenase

**CSF** - Fluidos sinoviais

**CYP2C9** - Citocromo P450 2C9

**HPLC** - Cromatografia líquida de alta resolução

**IL** – Interleucina

**IUPAC** – União Internacional de Química Pura e Aplicada

**K<sub>a</sub>** - Constante de absorção

**K<sub>e</sub>** - Constante de eliminação

**LCR** - Líquido cefalorraquidiano

**MS** - Espectrometria de massa

**MRT** – Tempo de residência médio

**PBPK** – Modelo farmacocinético de base fisiológica

**PBPK / PD** - Modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de base fisiológica

**PDA** - Canal arterial patente

**PGs** - Prostaglandinas

**pH** – Valor-p da concentração do catião  $H^+$

**PL** - Período de latência

**SNC** – Sistema nervoso central

$t_{1/2}$ - Tempo de semivida

**TE** - Tempo eficaz

**Tlag** – Tempo de latência

$t_{max}$  – Tempo para o qual se atinge a concentração máxima

**TNF** - Fator de necrose tumoral

**Vc** – Volume do compartimento central

**Vd** - Volume de distribuição

## I. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são conhecidos há mais de 100 anos e estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica para mitigar a inflamação, a dor, a febre e na profilaxia contra doenças cardiovasculares (Carmen *et al.*, (2002).

Desde o isolamento, em 1829 por Leraux, da salicilina e com a demonstração dos seus efeitos antipiréticos, a investigação de substâncias com propriedades anti-inflamatórias nunca mais parou (Monteiro *et al.*, 2008).

Um marco importante na história destes fármacos foi a utilização a partir de 1875 do salicilato de sódio para tratar a febre reumática, como agente antipirético e no tratamento da gota. O enorme sucesso deste fármaco levou à produção do ácido acetilsalicílico que após comprovação dos seus efeitos anti-inflamatórios foi introduzido na prática clínica em 1899 por Dresser, com o nome de aspirina (Júnior, 2007; Monteiro *et al.*, 2008).

Devido à intolerância gastrointestinal desta classe química, procuram-se sintetizar outras substâncias com menores efeitos adversos e, assim, no início de 1950, desenvolveu-se o primeiro anti-inflamatório não salicilato, a fenilbutazona. Este fármaco não teve grande futuro já que foi associado a casos de agranulocitose e o seu uso foi abandonado.

Em 1963, surge outro derivado não salicilato, a indometacina, para substituir a fenilbutazona. Esta molécula revelou ter intensas ações analgésica e anti-inflamatória (Júnior, 2007). Com efeito, a década de 60 do século XX marca o início de uma procura mais generalizada de novos fármacos, visando encontrar uma molécula cada vez com mais eficácia e menos efeitos indesejáveis, principalmente gastrointestinais e, entre as candidatas encontradas estão: o naproxeno, o cetoprofeno, o ibuprofeno, o piroxicam, o tenoxicam, o meloxicam, o diclofenac, o aceclofenac, o sulindac, a nimesulida, o fentiazac, e muitos outros que atualmente têm sido denominados de AINEs tradicionais.

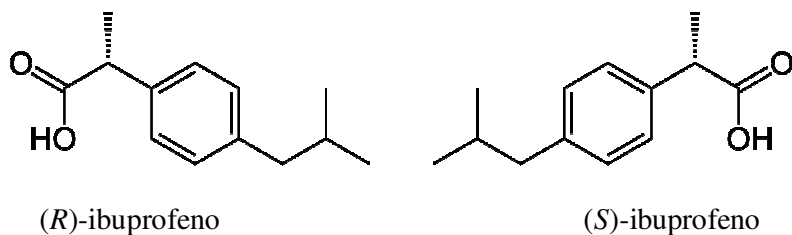
Em 1971, Sir John Vane e colaboradores ao estudarem a atividade anti-inflamatória da aspirina conseguiram demonstrar que a ação deste composto estava associada à capacidade de inibir a produção de prostaglandinas (PGs), através de uma provável competição com o sítio ativo da enzima cicloxigenase (COX), mas foi apenas em 1990, que se conseguiu demonstrar que a COX é constituída por duas isoformas, com características químicas e fisiológicas bem definidas, a COX-1 (constitucional ou fisiológica) e a COX-2 (induzida ou inflamatória) (Júnior, 2007; Monteiro *et al.*, 2008).

Os anos que se seguiram foram férteis no desenvolvimento de variados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores seletivos de COX-2 (meloxicam, nimesulida, celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe), com a capacidade de aumentar a aceitação destes fármacos pelos pacientes, reduzir a toxicidade (principalmente gastrointestinal), e aumentar o efeito anti-inflamatório (Brenol *et al.* 2000; Monteiro *et al.*, 2008).

Os AINEs têm sido a classe de fármacos mais prescrita na área da Reumatologia, porém algumas preocupações a respeito da segurança desses fármacos (agora na área cardiovascular) tornam esta prática sujeita a alguns riscos. Desde 2004, com a retirada do rofecoxibe e valdecoxibe do mercado, as prescrições dos AINEs tiveram uma queda de 15% (Ardoin e Sundy, 2006; Monteiro *et al.*, 2008).

### **I.1. O ibuprofeno**

O ibuprofeno, Figura 1, é um fármaco pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e ao sub-grupo químico dos fármacos derivados do ácido 2-arilpropiónico, que têm em comum com os restantes AINEs a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre (Osswald, 2001; Almeida, 2009).



**Figura 1.** Estrutura química das duas formas isoméricas de ibuprofeno.

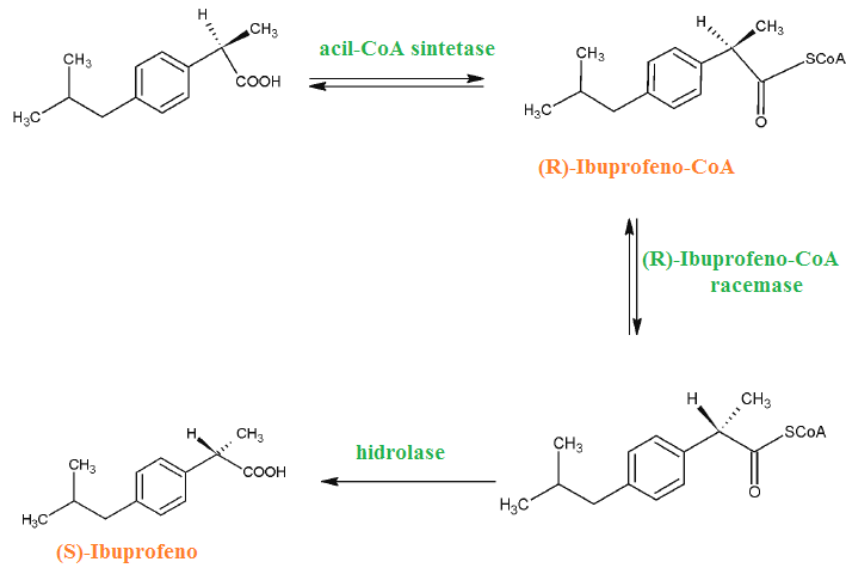
O ibuprofeno foi sintetizado pela primeira vez em 1961, no Reino Unido, pela equipa liderada por Stewart Adams da Boots Company, Figura 3, e começou a ser comercializado em 1969, no Reino Unido, para o tratamento da artrite reumatóide e em 1974, nos EUA (Almeida, 2009). Todavia, a utilização deste fármaco só disparou a partir de 1983, quando começou a ser vendido sem receita nas farmácias no Reino Unido (Almeida, 2009).

O ibuprofeno cristaliza sob a forma de cristais incolores, com leve odor característico, praticamente insolúveis em água, mas solúveis em soluções aquosas diluídas alcalinas e de carbonatos, e em solventes orgânicos tais como: a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio (Farmacopeia Portuguesa, 2010).

O nome IUPAC do ibuprofeno é ácido (2RS)-2-[4-(2- metilpropil)fenil]propanóico e como o nome indica, o ibuprofeno tem um centro esteriogénico no carbono 2, Figura 1. Os dois possíveis enantiómeros do ibuprofeno apresentam diferentes efeitos biológicos e metabolismo. O enantiómero (S)-ibuprofeno apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, sendo o outro enantiómero (R)-ibuprofeno inativo (Geisslinger *et al.*,1989).

Apesar disso, o ibuprofeno é comercializado há cerca de 30 anos na forma de mistura racémica uma vez que o custo de produção do puro enantiómero (S) é elevado e a presença no organismo humano da enzima isomerase 2-amilpropionil-CoA epimerase permite converter 50% a 60% de R(-)-ibuprofeno no enantiómero S(+)-ibuprofeno, Figura 2 (Evans, 2001; Duggan *et al.*, 2011).

## Farmacocinética do Ibuprofeno



**Figura 2.** Mecanismo da inversão metabólica do ibuprofeno.

O ibuprofeno pode encontrar-se no mercado sob a forma de comprimidos, cápsulas, suspensão oral, granulado, supositórios, creme ou gel e gotas de aplicação tópica e intravascular.

O ibuprofeno é utilizado no alívio sintomático da dor de cefaleias, mialgias, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorreia primária, traumatismos com entorses, luxações e fracturas, febre e alívio da dor aguda ou crónica associada à reacção inflamatória (Osswald, 2001; Marques, 2009).

Apesar do seu abuso começar a ser preocupante, um estudo realizado pela Universidade de Harvard, revelou que as pessoas que consomem regularmente ibuprofeno têm um risco de desenvolver Doença de Parkinson inferior em cerca de 38% comparativamente com pessoas que não tomam o fármaco e outro estudo mostra que o uso prolongado de ibuprofeno diminui a probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer (Osswald, 2001).

Apesar de ser geralmente bem tolerado, o consumo de ibuprofeno pode desencadear dor de cabeça e de estômago, vômitos, diarreia, podendo também produzir diversas gastropatias, entre as quais, úlceras no estômago e duodeno pois bloqueia a produção da

barreira de protecção da mucosa gástrica. Contudo, este efeito é menor que o causado pelo ácido acetilsalicílico (Higuchi, 1963; Melo, *et al.*, 2004).

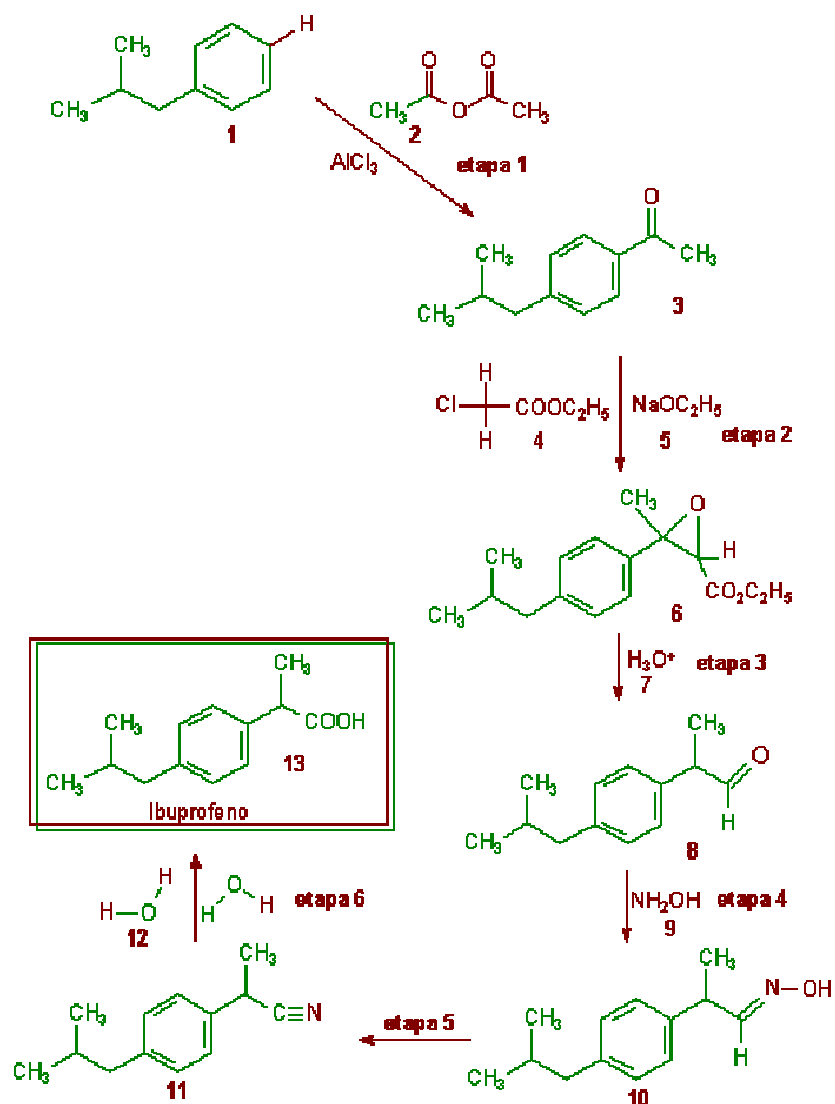
O ibuprofeno, deve ser administrado com precaução em doentes asmáticos, com quadros alérgicos, com insuficiência cardíaca, com insuficiência hepática ou renal, ou ainda com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (Bula do ibuprofeno Generis, 2013).

## **I.2. Síntese do ibuprofeno**

O esquema da síntese do ibuprofeno proposto por Adams e colaboradores em 1961 é apresentado na Figura 3 (Cann, 2011).

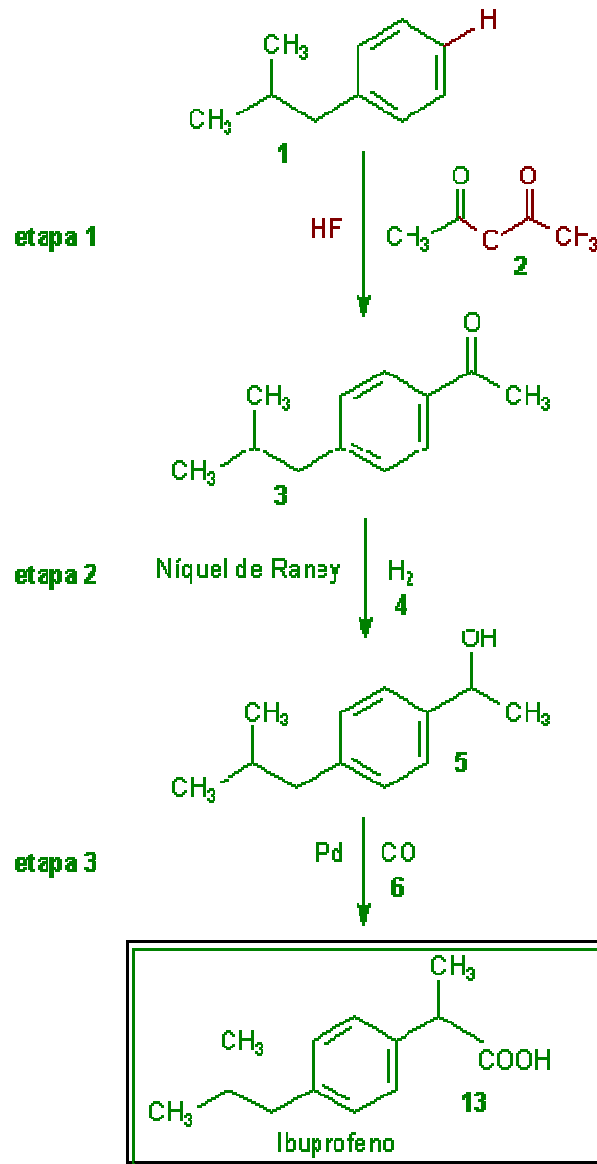
Nos anos oitenta a perda da patente da Boots Company PLC associada ao facto das vendas do fármaco dispararem por este ter passado a ser de venda livre, motivou o desenvolvimento, por parte de outras companhias, de vias sintéticas alternativas para o ibuprofeno. A Hoechst Celanese Corporation, desenvolveu uma em três etapas, Figura 4, permitindo desta forma diminuir o número de reagentes utilizados e os resíduos produzidos. Por outro lado a utilização de menos recursos, de equipamentos e a maior quantidade de ibuprofeno produzido num menor período de tempo diminuiu o preço da molécula (Cann, 2011).

A Hoechst Celanese acabou por fundar, em parceria com a Boots Company, a BHC Company com o objetivo de produzir e comercializar o ibuprofeno. A BHC Company foi galardoada, em 1997, com Prémio Presidencial Desafio em Química Verde e o prémio Kirpatrick de Empreendimento em Engenharia Química da revista Chemical Engineering devido ao desenvolvimento da síntese de ibuprofeno em três etapas (Cann, 2011).



**Figura 3.** Síntese do ibuprofeno da Boots Company.

Fonte: <http://www.scranton.edu/faculty/cannm/greenchemistry/portuguese/organicmodule.shtml>



**Figura 4.** Esquema da síntese do ibuprofeno pelo processo da BHC.

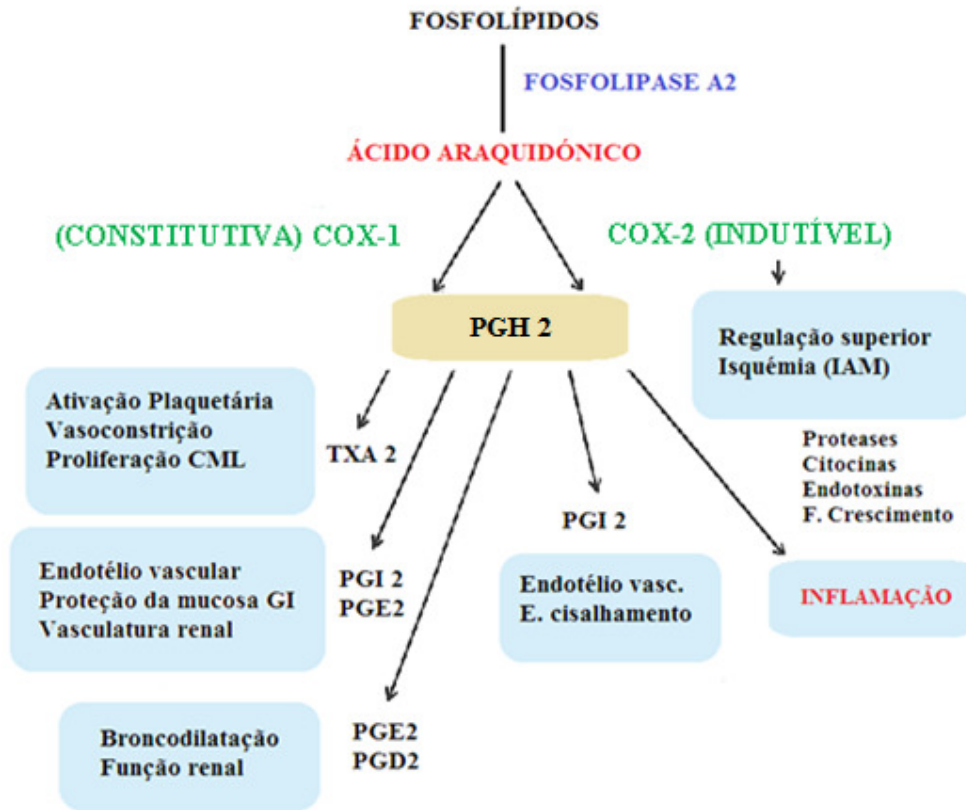
Fonte: <http://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/20817/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>

Com o objetivo de melhorar as características físico-químicas do ibuprofeno de forma a aumentar a versatilidade deste fármaco, algumas indústrias têm produzido variantes com propriedades específicas, como é o caso do Ibuprofeno DC85® que foi desenvolvido pela multinacional alemã, BASF (Almeida, 2009).

Um dos principais problemas na produção do ibuprofeno é o seu baixo ponto de fusão, podendo durante o processo produtivo ocorrer fusão do ibuprofeno e conseqüentemente a adesão às punções do composto, o que obriga à paragem da produção para limpeza. Por outro lado, o ibuprofeno em pó, no seu estado puro, não apresenta escoamento, o que dificulta a sua utilização em formas farmacêuticas. A nova formulação da BASF tem como base quatro pressupostos: proteger o ibuprofeno das altas temperaturas, aumentar a produtividade, desenvolver uma formulação que não requeira a adição de mais nenhum excipiente (reduzir a percentagem de lubrificantes usados) e obter uma libertação de fármaco extremamente rápida (Patente, 2008; Almeida, 2009). Esta formulação apresenta um revestimento com um nanomaterial através de um processo de fabrico especial. É este tipo de material que protege o ibuprofeno e simplifica o processo de fabrico das formas farmacêuticas com ibuprofeno (Patente, 2008; Almeida, 2009).

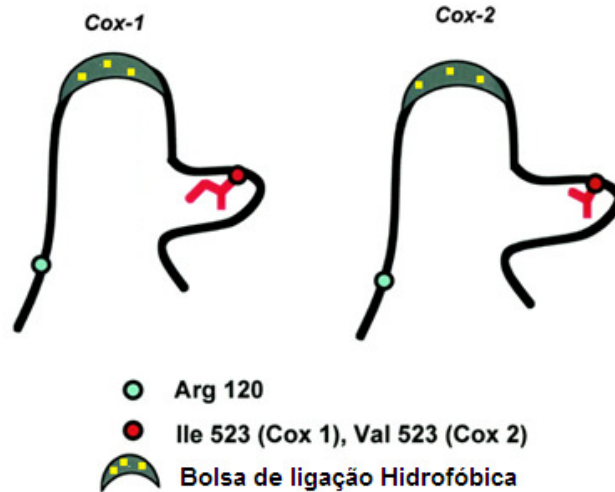
### **I.3. Mecanismo de ação do ibuprofeno**

No ano de 1971, Sir John Vane e seus colaboradores nos estudos da atividade anti-inflamatória da aspirina demonstraram que a ação desta molécula estava intimamente relacionada com a sua capacidade de inibir a produção de prostaglandinas (PGs), segundo um mecanismo competitivo pelo local ativo da enzima cicloxigenase (COX), Figura 5 (Monteiro, 2008).



**Figura 5.** Síntese de prostaglandinas e leucotrienos (Batlouni, 2010).

Um avanço importante na terapêutica anti-inflamatória foi a descoberta, em 1991, de duas isoformas da COX, a COX-1 e a COX-2, Figura 6. A COX-1 apresenta 17 aminoácidos na porção amino-terminal, enquanto a COX 2 apresenta 18 aminoácidos na porção carboxi terminal. Apesar de semelhantes na estrutura proteica com cerca de 60% de homologia na sequência de aminoácidos, estas enzimas são codificadas por genes diferentes. A COX-1 tem os seus genes localizados nos cromossomas 9 e na COX-2 os seus genes estão localizados nos cromossomas 1 (Hilário *et al.*, 2006).



**Figura 6.** Locais determinantes das isoformas da COX. (adaptado de Antman *et al.*, 2005).

As duas isoformas apesar das suas pequenas diferenças apresentam funções distintas, a COX-1 está presente em quase todos os tecidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins) estando associada à produção de prostaglandinas e consequentemente a diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, hemóstase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal sendo denominada de enzima constitutiva, Figura 5 (Hilário *et al.*, 2006).

Por outro lado, a COX-2 está presente nos locais de inflamação sendo expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos, por isso é denominada de enzima indutiva. Esta isoforma encontra-se noutros tecidos e órgãos, tais como, rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular. A COX-2 é induzida pelas citocinas (IL-1, IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF) e outros mediadores da inflamação (fatores de crescimento e endotoxinas). A sua expressão no sistema nervoso central permite a mediação central da dor e da febre e contribuem para a percepção da dor (Chandrasekharan *et al.*, 2002).

A ação dos AINEs resulta da inibição competitiva com o ácido araquidônico pelo centro ativo das enzimas COX e consequente na diminuição da produção de prostaglandinas,

combatendo desta forma a inflamação, a dor e a febre. Ou seja, quando ocorre uma lesão na membrana celular constituída fundamentalmente por fosfolípidos, a enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas, é ativada por citocinas pró-inflamatórias (IL)-1 resultando na produção de ácido araquidónico pela degradação dos fosfolípidos. O ácido araquidónico é posteriormente metabolizado formando os leucotrienos, pela ação da enzima lipooxigenase, e as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos, pela ação da enzima cicloxigenase, Figura 5 (Fitzgerald e Patrono, 2001).

A ação antipirética dos AINEs resulta da inibição da formação de prostaglandina E2 pela COX. Esta prostaglandina é um mediador importante na ativação do centro nervoso no hipotálamo que regula a temperatura corporal. Níveis elevados de prostaglandina E2 em estados inflamatórios, como infeções, provocam um aumento da temperatura.

O efeito analgésico dos AINEs deve-se à inibição da produção local de prostaglandinas aquando da inflamação, uma vez que a diminuição destas diminui a sensibilização dos terminais nervosos locais da dor quando da ação de mediadores inflamatórios como a bradicinina (Osswald, 2001).

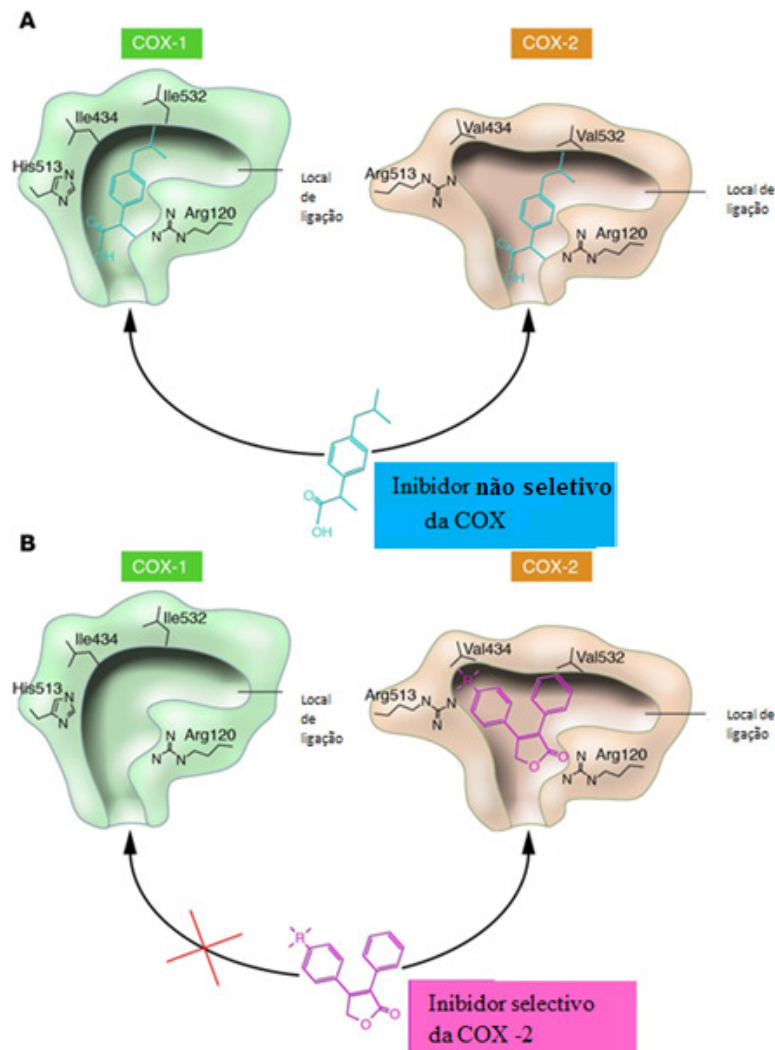
Os AINEs que inibem de forma mais seletiva ou específica a COX 1 inibem a formação de tromboxanos aumentando o risco de sangramentos e a danos no trato gastrointestinal.

Contudo, a dose dos AINEs necessária para reduzir a inflamação é superior à necessária para inibir a formação de prostaglandinas, sugerindo outros mecanismos de ação pelos quais são mediados os efeitos anti-inflamatórios. Assim, para além da inibição da produção de prostaglandinas, os atuais anti-inflamatórios inibem proteases específicas envolvidas na degradação de proteoglicanos e os colagénios de cartilagem, e inibem a geração de radicais de oxigénio, principalmente superóxido (Vane e Botting, 1995).

Na tentativa de aumentar a aceitação dessas medicações pelos pacientes, reduzir a toxicidade (principalmente gastrointestinal) e aumentar o efeito anti-inflamatório desenvolveram-se vários AINEs, inibidores seletivos de COX-2. Um facto a ter em

conta é que alguns estudos demonstram que a COX-2 também desempenha um papel fisiológico (protetor) importante tanto no estômago como nos rins (Osswald, 2001).

Tal como os outros AINEs, o ibuprofeno atua por inibição das cicloxigenases evitando assim a formação de mediadores pró-inflamatórios. O ibuprofeno é um inibidor não seletivo da COX-2, ou seja, inibe simultaneamente a COX-1 e a COX-2, Figura 7 (Osswald, 2001).



**Figura 7.** Representação esquemática das diferenças estruturais entre os locais de ligação do substrato à COX-1 e COX-2, que permitiram o desenvolvimento de inibidores seletivos. Fonte: <http://www.jci.org/articles/view/27291/figure/1>

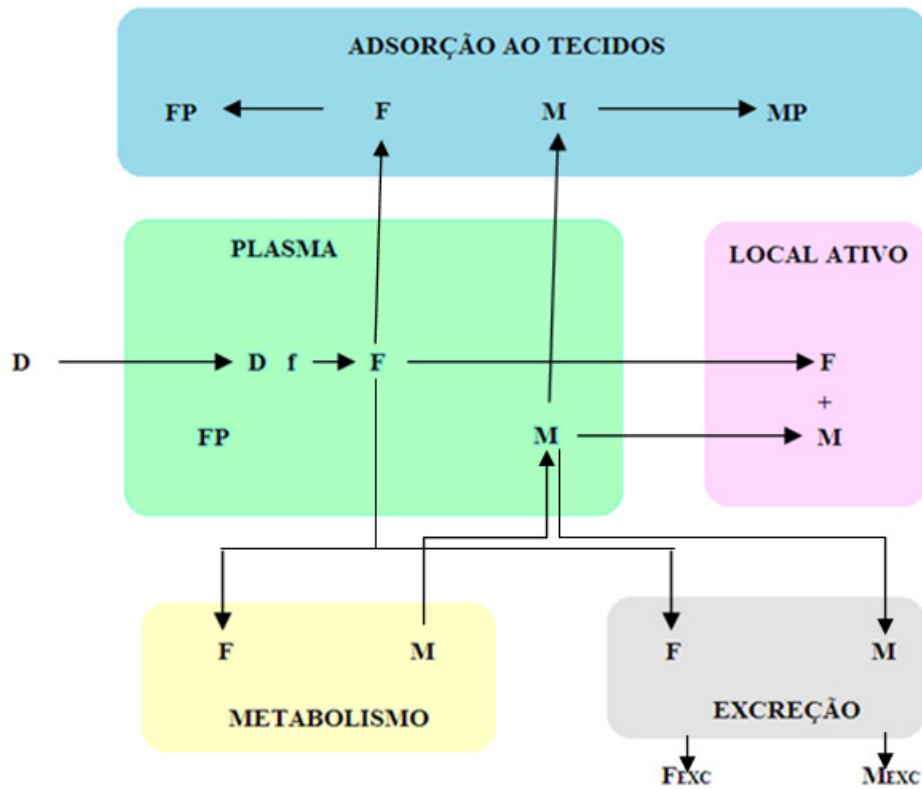
Por outro lado, o ibuprofeno apresenta também uma ação anticoagulante, uma vez que diminui a formação de coágulos sanguíneos como consequência da diminuição dos tromboxanos quando da inibição da COX-1 (Osswald, 2001).

#### **I.4. Relação entre a dose, a concentração plasmática e o efeito**

O conhecimento dos processos de absorção, distribuição e eliminação dos fármacos e dos fatores que os influenciam é fundamental para uma adequada seleção do tratamento farmacológico com a máxima eficácia e os menores efeitos secundários.

A concentração de fármaco que atinge o local ativo é o resultado de processos tais como, Figura 8:

- a) **Absorção:** entrada do fármaco no organismo que inclui o processo de libertação da forma farmacêutica, dissolução e absorção
  
- b) **Distribuição do fármaco:** o fármaco após dissolução difunde-se do local de adsorção para a circulação sistêmica e a partir desta para os tecidos.
  
- c) **Eliminação do fármaco:** a eliminação pode ocorrer após metabolismo principalmente hepático, onde o fármaco sofre biotransformação em metabolitos mais hidrossolúveis ou ser excretado sem alteração quando este se encontra numa forma hidrossolúvel fácil de eliminar via renal, biliar etc. Em alguns casos, este metabolismo pode produzir metabolitos ativos (Armijo, 2003).

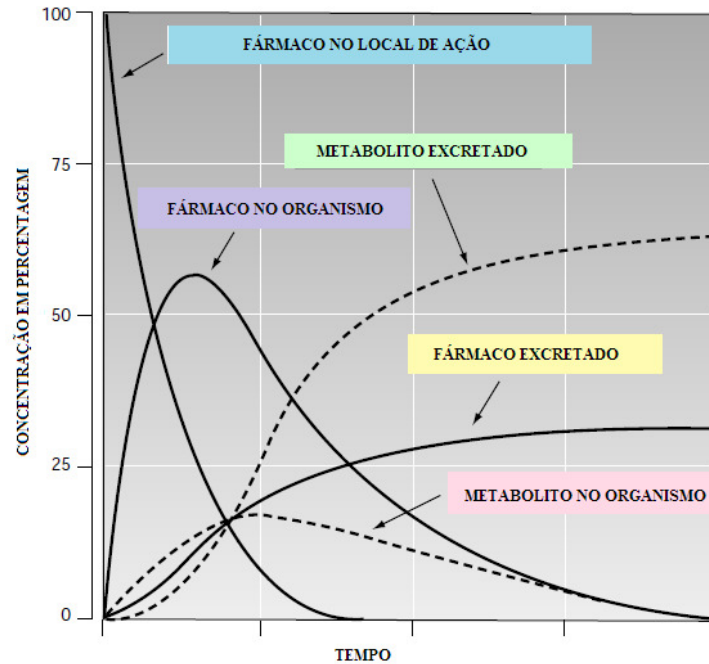


F = Fármaco livre; f = Fração biodisponível; D = Dose administrada; M = Metabolito ativo livre,  $M_{ex}$  = Metabolito excretado; MP = Metabolito ativo unido a proteínas; FP = Fármaco unido a proteínas.

**Figura 8.** Processos farmacocinéticos (adaptado de Armijo, 2003).

A quantidade de fármaco no organismo varia com o tempo em função destes três processos (absorção, distribuição e eliminação). Já a quantidade de metabolitos dependerá dos mecanismos de metabolização e de eliminação, Figura 8.

Na prática é difícil determinar a quantidade de fármaco no local de ação, pois as concentrações tecidulares são dependentes das concentrações plasmáticas, assim sendo, analisa-se a variação temporal das concentrações plasmáticas para estudar os efeitos do fármaco. Por exemplo, após administração de um fármaco por via oral a sua concentração plasmática aumenta e a adsorção predomina face à excreção do fármaco, atingindo um máximo quando a entrada do fármaco é igual à sua saída e diminui quando a eliminação é superior à absorção, Figura 9 (Armijo, 2003).



**Figura 9.** Variação típica da quantidade de fármaco e seus metabolitos com o tempo (adaptado de Armijo, 2003).

Nos fármacos para os quais o efeito biológico está diretamente relacionado com a concentração no local de ação o estudo do efeito do fármaco deve ter em conta os seguintes parâmetros:

- a) **Concentração mínima eficaz (CME):** que representa o valor a partir da qual se verifica ação terapêutica.
- b) **Concentração mínima tóxica (CMT):** representa o valor a partir da qual se observam efeitos secundários. A razão entre o CMT e o CME define o índice terapêutico do fármaco.
- c) **Período de latência (PL):** tempo entre a administração e o início da ação farmacológica, ou seja o tempo necessário para que a concentração plasmática atinja a CME.

- d) **Intensidade do efeito:** para muitos fármacos este parâmetro está relacionado com a concentração máxima, contudo, a concentração nos tecidos pode variar de acordo com a ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas, o fluxo sanguíneo ou a afinidade do fármaco para determinado tecido. Por outro lado, existem fármacos cuja resposta é do tipo “tudo ou nada” e outros após se ter atingido o efeito máximo o aumento da concentração plasmática não aumenta a intensidade do efeito, apenas a duração de ação.
- e) **Duração de ação:** também designado de tempo eficaz (TE), representa o tempo no momento em que se atinge a CME. Existem fármacos, tais como os que se acumulam nos tecidos e os que tem uma ação irreversível nos quais os efeitos se prolongam após descida das concentrações plasmáticas (Armijo, 2003).

A variabilidade da resposta a um determinado fármaco também depende de fatores farmacodinâmicos que alteram a sensibilidade do organismo para o fármaco e consequentemente a relação entre os níveis plasmáticos e os efeitos farmacológicos. Os fatores farmacodinâmicos que mais afetam a variabilidade da resposta farmacológica são:

- a) **Fatores fisiológicos:** tais como o padrão genético, a idade, os hábitos alimentares, a ingestão de álcool, o hábito de fumar e a gravidez.
- b) **Fatores patológicos:** tais como as alterações a nível da função renal, hepática ou cardíaca.
- c) **Fatores iatrogénicos:** que resultam da interação entre os fármacos administrados simultaneamente (sinergismo ou antagonismo) (Armijo, 2003).

## I.5. Cinética de absorção

Os estudos da cinética de absorção de um fármaco visam quantificar a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica englobando os processos de libertação do fármaco da forma farmacêutica, a dissolução, a absorção propriamente dita e a eliminação, incluindo o estudo da velocidade de absorção e os fatores que a influenciam.

### I.5.1. Velocidade de absorção e quantidade absorvida

A velocidade de absorção corresponde ao número de moléculas de fármaco absorvido por unidade de tempo que depende da constante de absorção ( $K_a$ ) e do número de moléculas em solução no local de absorção. A constante de absorção representa a probabilidade de absorção de uma molécula por unidade de tempo. Por exemplo, um valor de  $K_a$  de  $0,03 \text{ h}^{-1}$  indica que numa hora absorvem-se, aproximadamente, 3% das moléculas disponíveis. Já o tempo de semivida de absorção ( $t_{1/2}$ ) representa o tempo necessário para reduzir para metade o número de moléculas a absorver e é inversamente proporcional á constante de absorção:

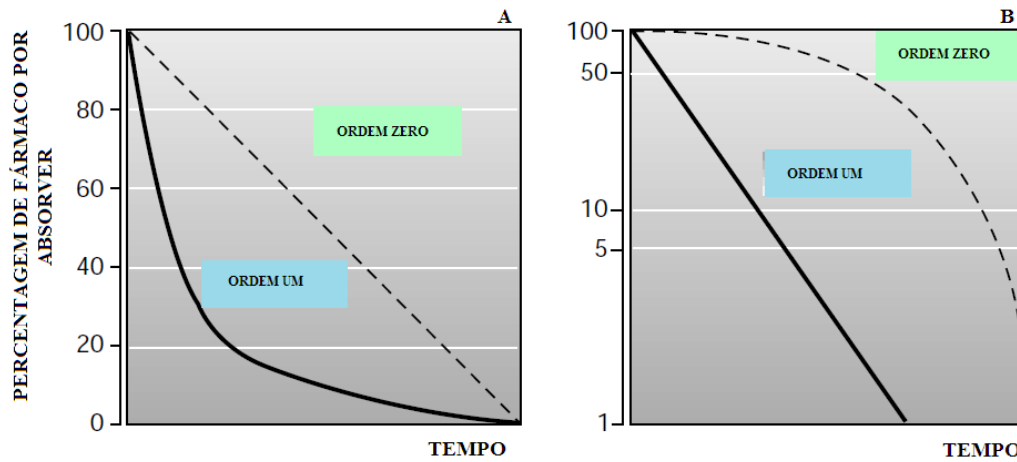
$$t_{1/2}=0,963/K_a$$

Assim sendo, quanto mais rápida a absorção de um fármaco, maior será a sua constante de absorção e menor o tempo de semivida de absorção (Armijo, 2003).

A absorção dos fármacos pode ocorrer segundo um mecanismo de cinética de primeira ordem (ordem 1) ou de cinética de ordem zero. Na cinética de absorção de ordem 1 a velocidade de absorção diminui com a quantidade de fármaco não absorvido ou seja o número de moléculas absorvidas por unidade de tempo diminui com o tempo de forma exponencial, Figura 10. A maioria das formas farmacêuticas são absorvidas segundo uma cinética de ordem 1 na qual a totalidade das moléculas administradas estão

inicialmente disponíveis para absorver, diminuindo à medida que as moléculas são adsorvidas.

Na cinética de absorção de ordem 0, o número de moléculas não absorvidas por unidade de tempo permanece constante durante todo ou na maior parte do processo de absorção.



**Figura 10.** Cinética de absorção de ordem 1 (linha contínua) e de ordem 0 (linha descontínua) (A) e em escala semilogarítmica (B) (adaptado de Armijo, 2003).

## II. Farmacocinética não compartimental do ibuprofeno

Relativamente à farmacocinética do ibuprofeno e segundo Rainsford (Rainsford, 2009) é preciso ter em consideração que:

1. Dependendo da formulação particular, existem taxas de absorção rápidas com subsequente "efeito de primeira passagem" no fígado fase 1 e fase 2 a metabolitos derivados de ácidos carboxílicos e fenólicos e subsequente conjugação com ácido glucurónico.
2. A biodisponibilidade global do ibuprofeno é uma consequência da ligação deste às proteínas do plasma de alto e baixo volume de distribuição, da capacidade de se acumular em quantidades apreciáveis nos tecidos inflamados onde haja necessidade de atividade anti-inflamatória/analgésica (fluidos sinoviais, CSF), mas não nos locais em que ocorrem efeitos colaterais (Brune, 2007).
3. O ibuprofeno apresenta um tempo de semivida de eliminação no plasma relativamente curto, e embora maior nos pacientes com doenças hepáticas e renais não é suficientemente elevado para ser considerado um efeito lateral. Com efeito, o maior tempo de semivida tem sido sugerido como um fator que influencia a baixa incidência de efeitos gastrointestinais graves (sangramento, úlceras pépticas) (Henry *et al.*, 1998).
4. O ibuprofeno apresenta cinética linear até dosagens de 1200 mg.
5. Os estados patológicos crónicos (artrite) têm pouco impacto sobre a cinética do ibuprofeno. No entanto, a dor cirúrgica aguda reduz as concentrações plasmáticas dos dois isómeros R (-) e S (+)-ibuprofeno (Jamali e Kunz-Dober, 1999). Este efeito tem sido sugerido para considerar o ajuste da dose na terapia da dor cirúrgica aguda com base na provisão para o aumento da dose para atender controlo adequado da dor.
6. Os parâmetros farmacocinéticos  $t_{1/2}$ , AUC, Vd, e *clearance* para comprimidos de ibuprofeno são consistentes com o regime de dosagem habitual de 400 mg até 2400 mg diárias.

Os AINEs são, geralmente, rapidamente absorvidos quando administrados por via oral. Estudos realizados com doses orais de 400 mg de ibuprofeno demonstraram que a concentração 20-40 µg/ml é atingida em 1-2 horas diminuindo para 5 µg/mL ao final de 6 horas.

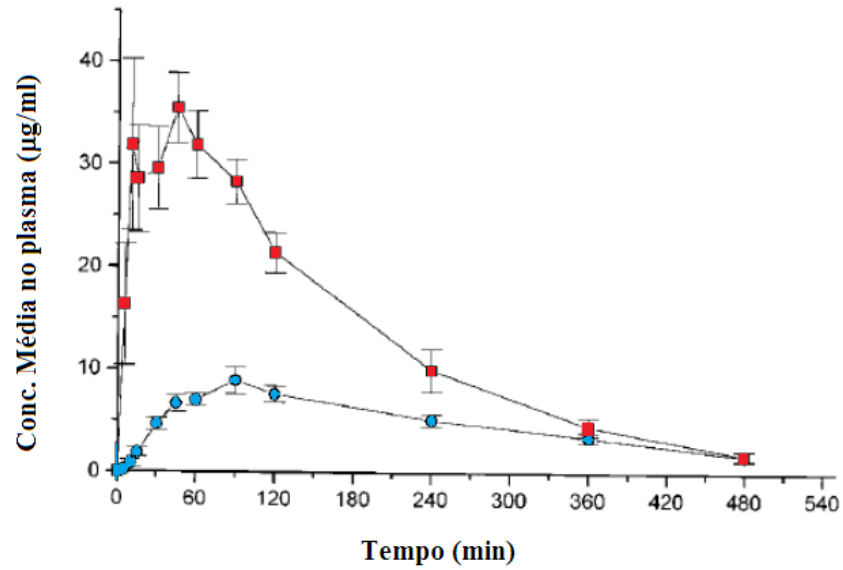
A administração tópica é outra via também eficaz, que comparada com a via oral e em doses repetidas pode alcançar concentrações até 4 a 7 vezes maior no menisco e na cartilagem, e até 100 vezes nos tendões. As concentrações no soro e no líquido sinovial são inferiores às observadas com administração oral, menos 5% no plasma, o que explica a ausência de efeitos adversos gastrointestinais (Bejarano, 2006).

O ibuprofeno é rapidamente e extensamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo que o seu perfil de concentração no plasma varia de acordo com a formulação, Figura 11.

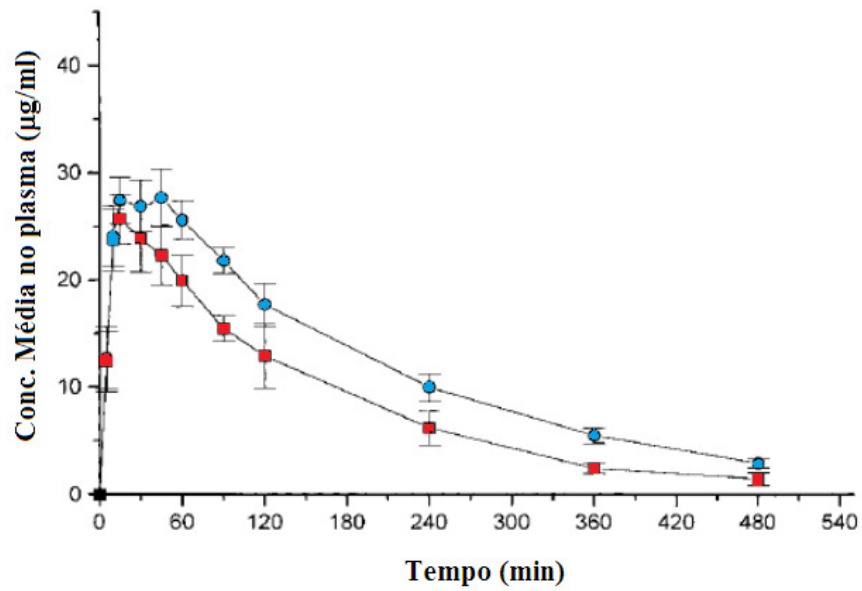
No final dos anos 90 investigou-se a farmacocinética não compartimental dos enantiómeros de ibuprofeno. Num estudo os níveis plasmáticos de ambos os enantiómeros foram monitorizados até 480 minutos após doses orais únicas de 800 mg de ibuprofeno racémico com uma formulação granular solúvel (saqueta) contendo L-arginina (nome comercial de Spedifen<sup>®</sup>, 400 mg de (-)-R-ibuprofeno contendo L-arginina ou 400 mg de (+)-S-ibuprofeno contendo L-arginina) (Fornasini *et al.*, 1997).

Os resultados obtidos demonstraram alguma variabilidade inter-individual para os parâmetros farmacocinéticos avaliados para as diferentes formulações, Figura 11.

A) 400mg



B) 800 mg



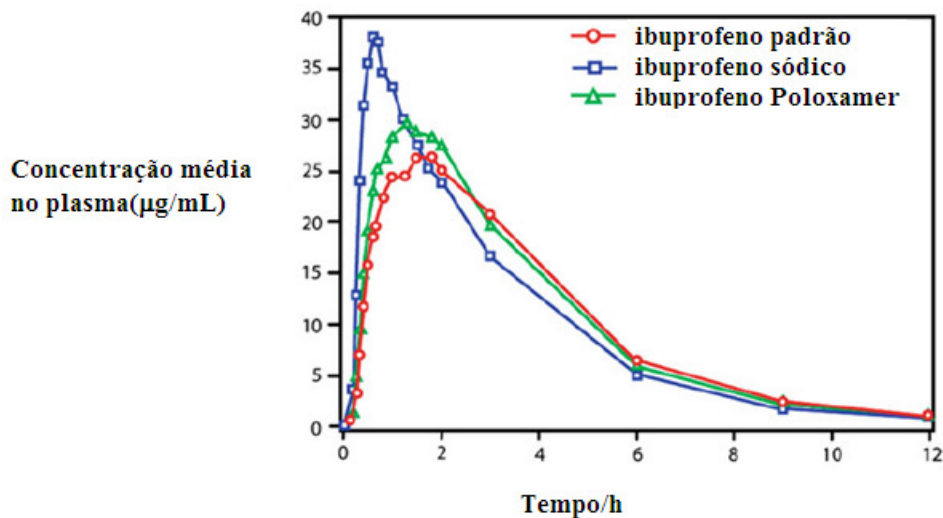
**Figura 11.** Plasma curva concentração-tempo para (+)-S-ibuprofeno (azul) e (-)-R-ibuprofeno (vermelho) após uma dose oral única de 400 mg de (-)-R-ibuprofeno na presença de arginina (A) e 800mg (B) de mistura racêmica ibuprofeno na presença de arginina. (adaptado de Fornasini, 1997).

Por exemplo o valor de  $C_{max}$  para (+)-S-ibuprofeno contendo L-arginina é de  $36,2 \pm 7,7$  mg / L para  $t_{max}$  de 28,6 min, para o (+)-S-ibuprofeno contendo L-arginina em

mistura racêmica é de  $29,9 \pm 5,6$  mg / L para  $t_{\max}$  de 30,2 min, para o (-)-R-ibuprofeno contendo L-arginina é de  $35,3 \pm 5,0$  mg / L para  $t_{\max}$  de 50,0 min e para o (-)-R-ibuprofeno contendo L-arginina em mistura racêmica é de  $25,6 \pm 4,4$  mg / L para  $t_{\max}$  de 22,9 min. Os valores de referência foram de  $43 \pm 9$  mg / L para  $t_{\max}$  de 64 min (Fornasini *et al.*, 1997).

De acordo com o estudo, a administração de Spedifen® permitiu uma absorção mais rápida do isômero (+)-S-ibuprofeno com valores de  $t_{\max}$  muito mais baixos do que os observados para este isômero quando da administração de formulações sólidas orais convencionais, tais como cápsulas ou comprimidos de ibuprofeno em mistura racêmica. Esta característica é particularmente favorável quando se pretende um efeito analgésico mais rápido (Fornasini *et al.*, 1997).

Segundo Dewland e colaboradores (Dewland *et al.*, 2009) nas formulações ibuprofeno sódico e ou solubilizado (Poloxamer) a molécula é mais rapidamente absorvida que a forma ácida de ibuprofeno, Figura 12.



**Figura 12.** Perfil de concentração no plasma de diferentes formulações de ibuprofeno ao longo do tempo (adaptado de Dewland *et al.*, 2009).

Os estudos de biodisponibilidade mostram que o ibuprofeno formulado em cápsulas gelatinosas moles apresenta um tempo máximo para atingir a concentração máxima

menor que a formulação em comprimidos, o que indicia uma absorção e ação mais rápida das cápsulas (Almeida, 2009).

Está reportado que o ibuprofeno é um fármaco que apresenta uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas e à albumina em concentrações terapêuticas, superior a 98%, com um volume de distribuição, após administração oral, de 0,1 a 0,2 L/kg. A sua elevada ligação às proteínas plasmáticas permite que o fármaco, quando administrado por via oral, seja absorvido na sua totalidade no trato intestinal e com uma biodisponibilidade próxima de 100% (Almeida, 2009).

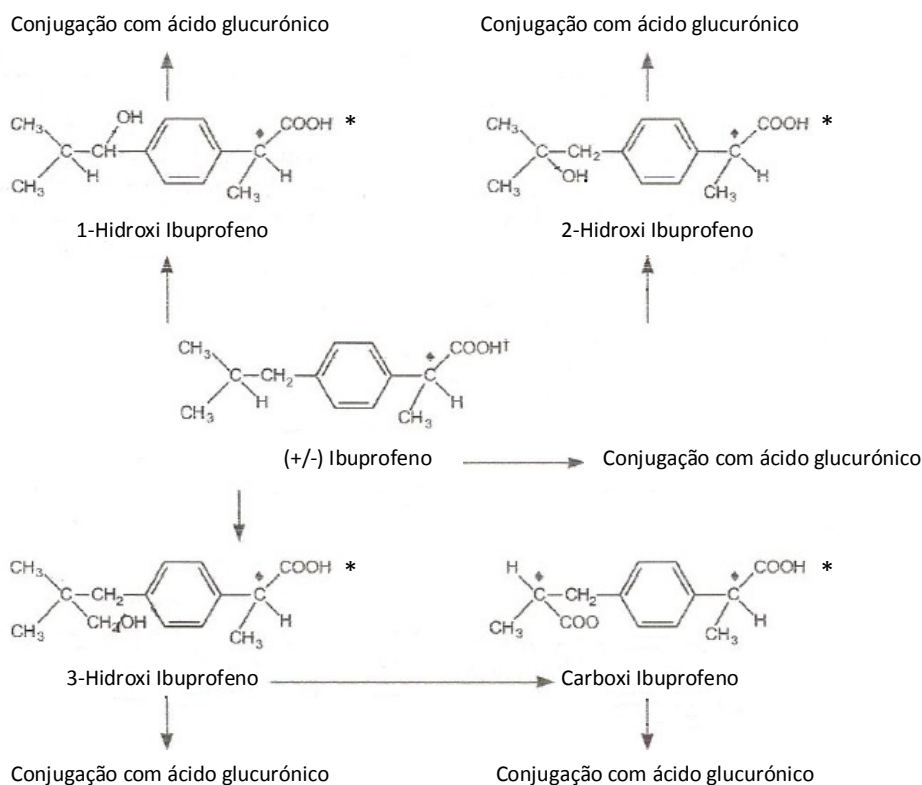
Após a administração, 70 a 80% da dose terapêutica é excretada com a urina e fezes, na forma de uma mistura do composto original livre inalterado e metabolitos. O ibuprofeno sofre metabolização oxidativa hepática por ação da isoenzima CYP2C9. Foram identificados quatro metabolitos de fase I na urina: o 1-hidroxi-ibuprofeno, o 2-hidroxi-ibuprofeno, o 3-hidroxi-ibuprofeno e o carboxi-ibuprofeno. Uma outra via metabólica, em menor quantidade é a conjugação com o ácido glucurónico. Todos os metabolitos identificados são farmacologicamente inativos (Almeida, 2009).

Assim sendo, do ibuprofeno ingerido apenas cerca de 15% é excretado na forma inalterada, sendo 43% metabolizado em carboxi-ibuprofeno e 26% em 2-hidroxi-ibuprofeno. Apesar de o carboxi-ibuprofeno ser o mais excretado, este é mais facilmente biodegradado, e por isso, o 2-hidroxi-ibuprofeno é o mais persistente no ambiente

O enantiómero R-(-)-ibuprofeno atua nas vias do metabolismo lipídico e é incorporado nos triglicerídeos conjuntamente com ácidos gordos endógenos. Já o S-(+)-ibuprofeno não atua nas vias do metabolismo lipídico sendo por isso considerado metabolicamente mais seguro que o (R, S)-ibuprofeno. Os dois enantiómeros são, portanto, diferentes, quer a nível das suas propriedades farmacológicas quer a nível dos seus perfis metabólicos (Almeida, 2009).

As principais vias do metabolismo da mistura racémica envolvem a conversão de cerca de 40% a 60% de R- ibuprofeno em S-ibuprofeno, a oxidação da cadeia lateral *terc-*

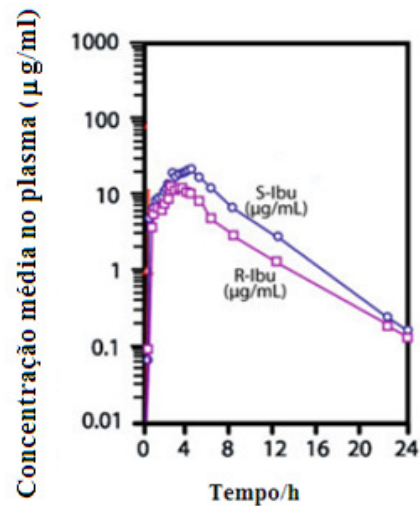
butilo em grupo hidroxilo ou grupo carbonilo é catalisada pelo citocromo P450 e a conjugação com o ácido glucurónico catalisada pela transferases, segundo a Figura 13.



**Figura 13.** Metabolismo do ibuprofeno, onde: ♦ = centro quiral; \* = sítios de glucuronidação (adaptado de Davies, 1998)

O tempo de semivida para o S-ibuprofeno é de cerca de 3,7 h, já para o conjugado glucuronídeo do enantiómero R é de cerca de 1,7 h (Johnson *et al.*, 2007). A depuração plasmática do ibuprofeno é de aproximadamente 0,05 L/h/kg (Almeida, 2009).

Comparando o perfil de concentrações no plasma para os dois enantiómeros do ibuprofeno, Figura 14, verifica-se que o enantiómero S atinge um máximo de concentração ligeiramente após o enantiómero R o que pode resultar do tempo necessário para a conversão do R-ibuprofeno em S-ibuprofeno.



**Figura 14.** Perfil de concentração no plasma de S-ibuprofeno e R-ibuprofeno numa mistura racémica ao longo do tempo (adaptado de Dewland *et al.*, 2009).

Na Tabela 1 encontram-se os parâmetros farmacocinéticos para os dois enantiómeros numa mistura racémica para comprimidos de 400 mg.

Os estudos também revelam que existe uma correlação positiva entre as concentrações séricas de ibuprofeno e o efeito analgésico entre 1 a 3 horas após administração. Os níveis plasmáticos aumentados levam ao aumento da analgesia e que a farmacocinética do ibuprofeno não é alterada pela administração concomitante de antiácidos (Almeida, 2009).

**Tabela 1.** Parâmetros farmacocinéticos para o ibuprofeno administrado sob a forma de comprimidos com 400 mg (média e desvio padrão).

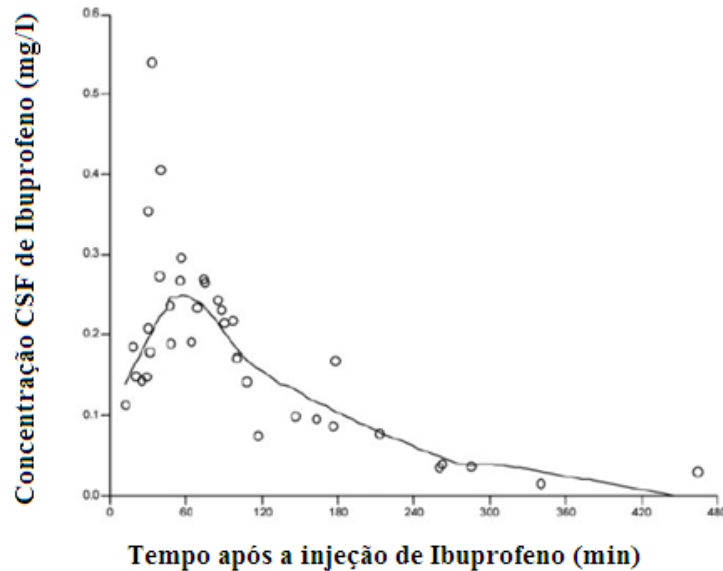
Parâmetros	S-ibuprofeno	R-ibuprofeno
<b>Análise não Compartmental</b>		
Ke (h <sup>-1</sup> )	0,359 ± 0,128	0,538 ± 0,087*
t1/2 (h)	2,18 ± 0,83	1,33 ± 0,25
tmax (h)	1,64 ± 0,71	1,59 ± 0,77
Cmax (mg/mL)	19,0 ± 4,7	17,8 ± 3,3
AUC (mg/h/mL)	75,0 ± 27,1	52,2 ± 11,5*
AUMC (mg/h/mL)	328 ± 229	155 ± 72*
MRT (h)	4,08 ± 1,52	2,86 ± 0,79*
Cl/F (L/h)	2,90 ± 0,73	4,00 ± 0,85*
Vd/F (L)	8,61 ± 2,63	7,46 ± 1, 22

\*P&lt;0,05

Em 2007 Hannu Kokki e colaboradores avaliaram a capacidade de absorção do ibuprofeno no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a concentração plasma com efeito analgésico em crianças após a cirurgia inguinal utilizando um total de 36 crianças saudáveis (25 meninos e 11 meninas) com idades entre 3 meses a 12 anos as quais receberam uma única injeção intravenosa de ibuprofeno (10 mg/kg). As amostras de fluido cefalorraquidiano e de sangue foram recolhidas aos 10 minutos e 8 horas após a injeção. Nas crianças que sofreram cirurgia inguinal, recolheu-se uma outra amostra de sangue no momento em que a criança apresentou dor pela primeira vez após cirurgia (Hannu Kokki, *et al.* 2007).

De acordo com os resultados das análises verificou-se que em todas as amostras de LCR a concentração de ibuprofeno variou entre os 15 e os 541 µg / L, Figura 15, sendo que as concentrações mais elevadas foram atingidas ao final de 30 a 38 minutos após a injeção intravenosa de uma solução 10 mg / kg. Em todas as amostras de líquido cefalorraquidiano recolhidas após 30 minutos de administração de fármaco a concentração de ibuprofeno no LCR excedeu a concentração de ibuprofeno no plasma.

As concentrações analgésicas no plasma após a cirurgia inguinal variaram entre os 10 e os 25 mg / L (Hannu Kokki *et al.*, 2007).



**Figura 15.** Concentrações de ibuprofeno após uma única injeção intravenosa de 10 mg/Kg de ibuprofeno no LCR (adaptado de Hannu Kokki *et al.*, 2007).

Os resultados obtidos neste estudo indicam que o ibuprofeno penetra facilmente no LCR em crianças. Em adultos, Bannwarth e colaboradores descreveram que as concentrações de LCR após administração de 800 mg de ibuprofeno por via oral atingem um pico de concentração para (R)-ibuprofeno e para (S)-ibuprofeno da ordem dos 168 e 315  $\mu\text{g} / \text{L}$ , respectivamente (Bannwarth *et al.*, 1995). A concentração de ibuprofeno total calculada no LCR de adultos foi de 483 mg/L sendo este valor semelhante ao valor de 541  $\mu\text{g}/\text{L}$  no presente estudo com crianças. Após a administração oral de ibuprofeno a adultos o pico de concentração no LCR foi alcançada ao final de 3 horas em contraste com os 30 minutos, no presente estudo, o que indica que quando se pretende uma ação analgésica espinal rápida a primeira dose de ibuprofeno deve ser administrada por via intravenosa (Hannu Kokki *et al.*, 2007).

O objetivo secundário deste estudo foi estimar a concentração analgésica de ibuprofeno. A concentração de ibuprofeno no plasma no início da dor variou entre os 10 e os 25 mg/L, com uma concentração média de 21 mg/L, resultado consistente com o relatado em adultos. As concentrações plasmáticas de ibuprofeno foram mantidas durante 2 a 4 horas. Assim sendo, deve ser prática comum na dor cirúrgica a administração de uma segunda dose de ibuprofeno após 3 a 4 horas da primeira dose. De referir que as crianças do presente estudo foram sujeitas a uma anestesia epidural com bupivacaína, o que pode ter afetado o percepção da dor durante a recuperação. Outros estudos referem que as crianças submetidas a anestesia epidural com bupivacaína podem apresentar menor dor do que aquelas que recebem anestesia por inalação (Hannu Kokki *et al.*, 2007).

Em adultos, a concentração analgésica foi semelhante à obtida em doentes submetidos a cirurgia dentária. Segundo Laska e colaboradores após administração de comprimidos com uma dosagem de 400 mg-800 mg de ibuprofeno a adultos com dor moderada ou grave após extração do terceiro molar, metade dos pacientes tiveram alívio completo da dor para uma concentração sérica de 26 mg/L (Laska *et al.*, 1986). Em outro estudo utilizando um modelo de dor cutânea/acidose verificou-se que comprimidos com 800 mg de ibuprofeno induziam o alívio da dor após 25 minutos da administração do fármaco correspondendo a uma concentração plasmática média de 25 mg/L (Hannu Kokki *et al.*, 2007).

Embora o ibuprofeno possa ser detetado nas primeiras amostras de LCR (obtidas 10 min após administração) o valor não é estatisticamente válido. As características físico-químicas dos fármacos em particular o seu grau de lipofilicidade/ ionização no local de absorção é um fator fundamental para no processo de adsorção dos fármacos no LCR e no SNC. A maioria dos AINEs, incluindo o ibuprofeno são lipofílicos e suas formas apresentam um log P (coeficiente de partição octanol-água) entre 1 a 3. Devido à sua elevada lipofilicidade seria de esperar que os AINEs pudessem atravessar facilmente o SNC. No entanto, a absorção do ibuprofeno no LCR é limitada ao pH fisiológico (7,4), uma vez que este fármaco está quase todo na forma ionizada (99%). Por outro lado, o valor do coeficiente de partição aparente de ibuprofeno a pH de 7,4 é 1,1 tornando-o capaz de entrar facilmente no LCR (Hannu Kokki *et al.*, 2007).

Outro possível fator que restringe a penetração de ibuprofeno no LCR é o seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas. Mais de 99% do ibuprofeno está ligado às proteínas plasmáticas, e acredita-se que apenas a fração livre do fármaco no plasma seja capaz de passar as membranas biológicas. Outros possíveis fatores que restringem a penetração do ibuprofeno no LCR são os mecanismos de efluxo da barreira sangue-fluido cerebrospinal, tais como, os sistemas de transporte de íons orgânicos e a resistência à passagem de fármacos por parte da camada proteica (Hannu Kokki *et al.*, 2007).

### **III. Modelação matemática da farmacocinética do ibuprofeno**

Uma descrição farmacocinética como a apresentada na secção anterior é incompleta dado que não permite, por exemplo, avaliar a distribuição do fármaco no organismo. Para ultrapassar esta e outras limitações os farmacêuticos recorrem a descrições matemáticas do organismo usando os chamados modelos farmacocinéticos. A farmacocinética pode depois ser simulada em computador (Ritschel, 1992; Shargel e Yu, 1999; Dipiro, 2002).

Existem vários tipos de modelos farmacocinéticos que podem ser utilizados para representar a velocidade dos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos fármacos nomeadamente os modelos compartimentais e os modelos de base fisiológica.

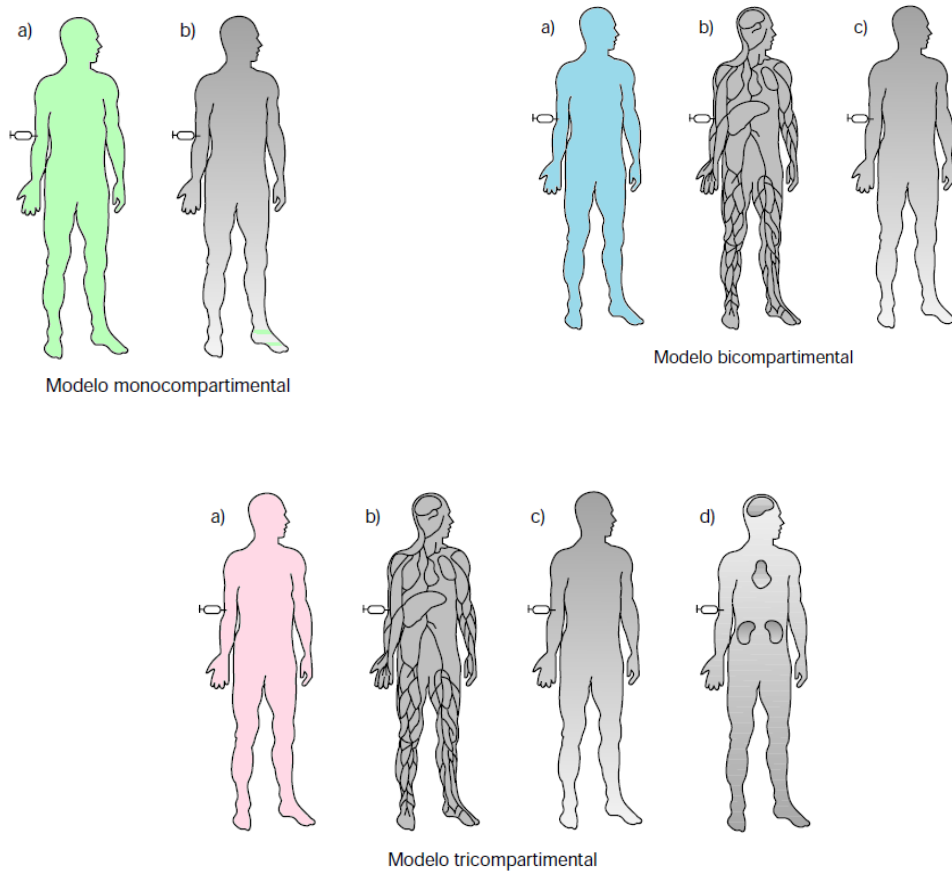
#### **III.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais**

O tipo de modelo básico em farmacocinética é o compartimental. Um modelo compartimental representa, de uma forma simplificada o organismo humano como uma série, ou sistema, de compartimentos que comunicam reversivelmente entre si. Estes compartimentos podem ser reais, isto é, corresponder a órgãos, ou fictícios. Existem compartimentos aquosos tais como: o plasma, a água intersticial e a água intracelular e os compartimentos não aquosos que podem atuar como depósitos tais como: as proteínas plasmáticas e os tecidos, os ácidos nucleicos e os lípidos intracelulares. Os modelos compartimentais variam no número de compartimentos utilizados. Os modelos mais utilizados são os monocompartimentais, os bicompartimentais e os tricompartmentais, Figuras 16 e 17.

A distribuição de um fármaco considera-se do tipo monocompartimental quando é rápida e uniforme por todo o organismo, ou seja, quando o organismo se comporta como um único compartimento central, Figura 17. Este é considerado o mais simples

dos modelos, e representa os fármacos que após administração, se distribuem para todos os tecidos atingindo rapidamente o equilíbrio.

Na administração por via intravascular toda a dose do fármaco entra na circulação sistêmica não havendo lugar à absorção, se for por via extravascular a absorção deve ser considerada (Welling, 1997; Shargel, Yu, 1999; Dipiro, 2002).



Modelo monocompartimental: a) antes da administração e b) depois da administração, a distribuição é rápida e uniforme. Modelo bicompartimental: a) antes da administração; b) de seguida, o fármaco difunde-se para os órgãos bem irrigados, e c) equilíbrio do fármaco com o restante organismo. Modelo tricompartmental: a) antes da administração; b) de seguida o fármaco difunde-se para os órgãos bem irrigados; c) equilíbrio do fármaco com o restante organismo e d) acumulação contínua do fármaco nos órgãos nos quais o fármaco se deposita.

**Figura 16.** Modelos compartimentais.

Fonte: <http://es.slideshare.net/Fcorumf/farmacocintica-31549913>

Os processos de absorção e eliminação que ocorrem após administração de um fármaco por via oral, intramuscular ou subcutânea, e que condicionam o perfil plasmático resultante, são adequadamente descritos por modelos farmacocinéticos de primeira ordem, os quais permitem a determinação dos parâmetros  $K_a$  (constante de absorção de primeira ordem);  $F$  (fração da dose absorvida, ou biodisponibilidade) e  $K_e$  (constante de eliminação terminal).

Assim, utilizando-se o modelo monocompartimental aberto com absorção e eliminação de primeira ordem é possível a determinação dos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $Cl$ ,  $K_a$ ,  $t_{(1/2)a}$ ,  $Vd$ ,  $K_e$ ,  $t_{(1/2)e}$  (Welling, 1999).



A) Modelo monocompartimental, B) Modelo bicompartimental, C) Modelo tricompartmental.

**Figura 17.** Modelos compartimentais.

No modelo de distribuição bicompartimental, os fármacos administrados por via intravenosa difundem-se com velocidade elevada num compartimento central e com menor velocidade num compartimento periférico, Figuras 16 e 17.

Este tipo de modelo traduz dois processos: distribuição (processo rápido) e eliminação (processo lento). Permite determinar:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $K_a$ ,  $t_{(1/2)a}$ ,  $k_{\alpha}$  (constante de distribuição);  $t_{(1/2)\alpha}$  (meia-vida de distribuição),  $k_{\beta}$  (constante de eliminação) e  $t_{(1/2)\beta}$  (meia-vida de eliminação),  $Cl$ ,  $Vd$  (Ritschel, 1992; Welling, 1997; Shargel, Yu, 1999; Dipiro, 2002).

Nos modelos tricompartmentais o organismo é modelado por um conjunto de três compartimentos:

- a) **O compartimento central:** inclui o plasma, a água intersticial e intracelular de compartimentos de fácil acesso ou seja os tecidos bem irrigados, como coração, os pulmões, o fígado, os rins, as glândulas endócrinas e o SNC no caso do fármaco atravessar a BHE.
- b) **O compartimento periférico superficial:** formado pela água intracelular pouco acessível; ou seja a dos tecidos menos irrigados, como pele, a massa adiposa, os músculos, a medula óssea e os depósitos celulares (proteínas e lípidos) com os quais os fármacos ligam-se facilmente.
- c) **O compartimento periférico profundo:** inclui os depósitos tecidulares com os quais os fármacos ligam-se fortemente e libertam-se lentamente.

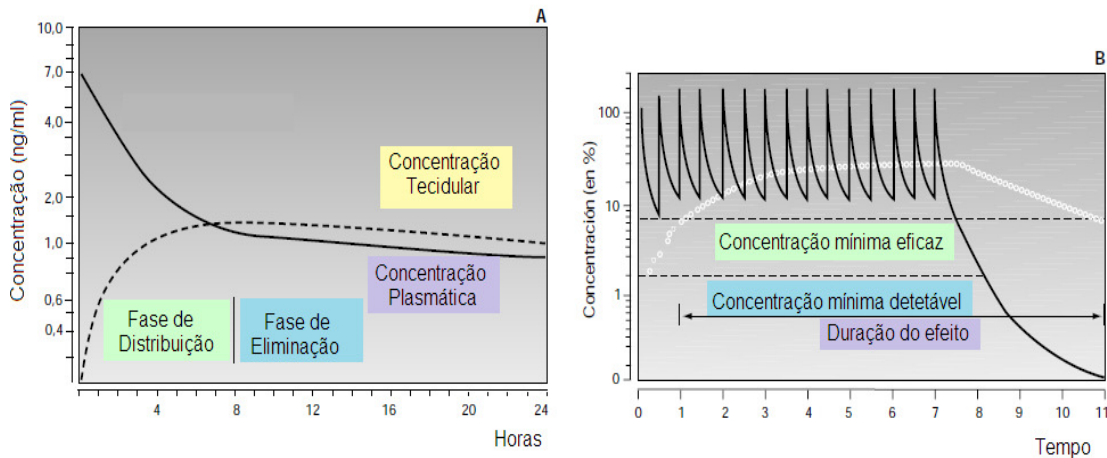
Os fármacos com distribuição tricompartmental fixam-se fortemente a determinados tecidos nos quais se acumulam e dos quais se libertam lentamente, Figura 16. Este modelo também é conhecido como modelo de acúmulo ou de sítio de armazenamento e é caracterizado por três zonas na curva de concentração plasmática *versus* tempo.

Este modelo aplica-se quando o fármaco se acumula num tecido e o fármaco apresenta uma eliminação bifásica, representada por uma fase de eliminação rápida ( $\beta$ ) e uma fase de eliminação lenta ( $\gamma$ ). Este modelo permite calcular:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $K_a$ ,  $t_{(1/2)a}$ ,  $k_\alpha$  (constante de distribuição);  $t_{(1/2)\alpha}$  (meia-vida de distribuição),  $k_\beta$  (constante de eliminação rápida) e  $t_{(1/2)\beta}$  (meia-vida de eliminação rápida),  $k_\gamma$  (constante de eliminação lenta),  $t_{(1/2)\gamma}$  (meia-vida de eliminação lenta) Cl, Vd (Ritschel, 1992; Welling, 1997; Shargel, Yu, 1999; Dipiro, 2002).

No modelo monocompartmental verifica-se um paralelismo temporal entre as concentrações plasmáticas e o efeito do fármaco. No modelo bicompartimental, também se observa este paralelismo quando o efeito do fármaco resulta de uma ação num

compartimento central; no entanto, quando o efeito do fármaco ocorre no compartimento periférico, existem diferenças quando as concentrações plasmáticas são altas e as concentrações tecidulares baixas, regressando a ter um comportamento paralelo quando se atinge o equilíbrio entre os compartimentos, ou seja após distribuição, Figura 18 A.

No modelo tricompartmental, quando o efeito do fármaco ocorre no compartimento periférico profundo, o máximo de efeito do fármaco demora a surgir e desaparecerá mais intensamente do que indicariam as concentrações plasmáticas, Figura 18 B.

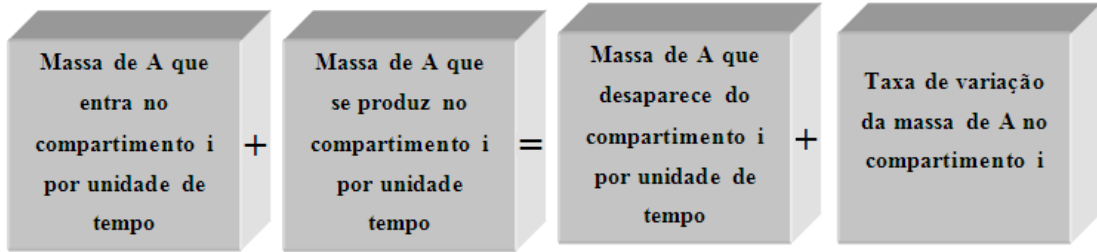


A) Após injeção intravenosa do fármaco bicompartimental. B) Após múltiplas doses de um fármaco tricompartmental.

**Figura 18.** Relação entre concentrações plasmáticas e tecidulares.

### III.1.1. Descrição matemática de um modelo compartimental

Para obter os parâmetros farmacocinéticos associados a um dado modelo compartimental é necessário ajustar o modelo matemático teórico que descreve o modelo compartimental a dados farmacocinéticos obtidos experimentalmente. O modelo matemático é obtido aplicando-se o princípio de conservação da massa a cada compartimento (Barreira, 2014). Para uma dada molécula A e para um compartimento i ter-se-á:



A velocidade de desaparecimento do fármaco do compartimento é normalmente proporcional à quantidade de fármaco existente no compartimento.

Aplicando este princípio à massa de fármaco em cada compartimento,  $m_i$ , conclui-se que os modelos compartimentais apresentados na Figura 17 são descritos pelos seguintes sistemas de equações diferenciais:

**Modelo A:**  $\frac{dm}{dt} = k_a Df - k_e m$

**Modelo B:** 
$$\begin{cases} \frac{dm_{CC}}{dt} = k_a Df + k_{21} m_{CP} - (k_{12} + k_{13}) m_{CC} \\ \frac{dm_{CP}}{dt} = k_{12} m_{CC} - k_{21} m_{CP} \end{cases}$$

**Modelo C:** 
$$\begin{cases} \frac{dm_{CC}}{dt} = k_a Df + k_{21} m_{CPS} + k_{31} m_{CPP} - (k_e + k_{12} + k_{13}) m_{CC} \\ \frac{dm_{CPS}}{dt} = k_{12} m_{CC} - k_{21} m_{CPS} \\ \frac{dm_{CPP}}{dt} = k_{13} m_{CC} - k_{31} m_{CPP} \end{cases}$$

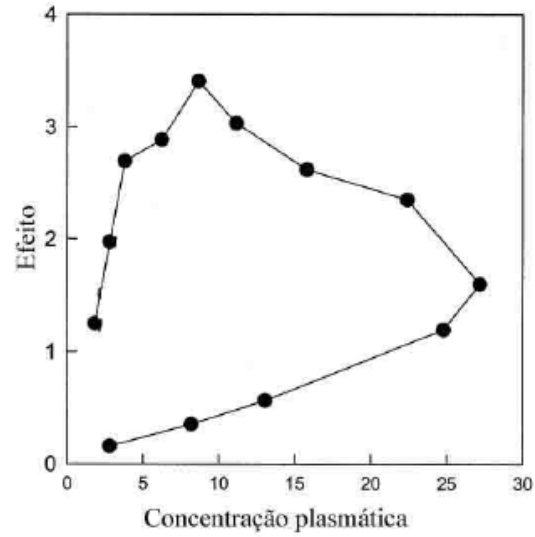
Por outro lado é também necessário ter em conta a via de administração que condiciona o termo da "entrada" no compartimento sanguíneo:

Quando a administração é intravenosa só há entrada de fármaco no organismo no instante inicial, logo, considera-se  $m_{A, \text{entrada sangue}} = 0$  e  $m_{A, \text{sangue}}(0) = \text{Dose}$ .

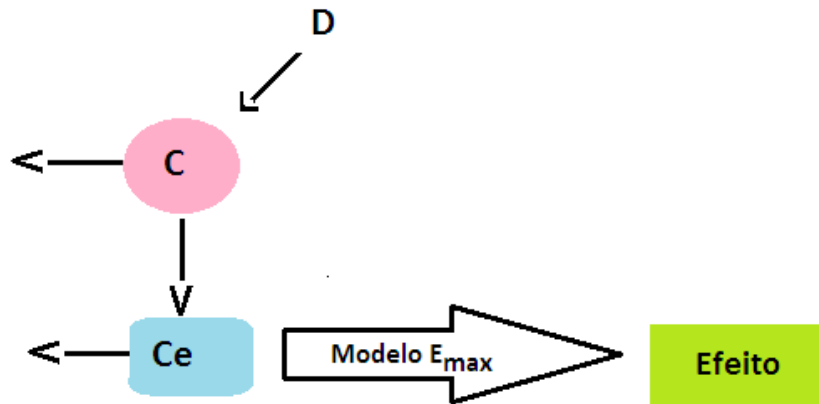
- Se a administração for por perfusão contínua o fármaco está a entrar continuamente na corrente sanguínea a uma taxa constante  $R$ , assim,  $m_{A, \text{entrada sangue}} = R$  e  $m_{A, \text{sangue}}(0) = 0$ .
- Quando o fármaco é administrado extravascularmente, para que atinja as células alvo tem primeiro que ser absorvido para o sistema vascular sistémico. Considera-se geralmente que a velocidade de absorção é proporcional à quantidade disponível no local de absorção em cada instante, isto é:  $m_{A, \text{entrada sangue}} = k_a m_{A, \text{LAb}}$  e  $m_{A, \text{LAb}}(0) = F \text{ Dose}$ . ( $k_a$  representa a constante de absorção,  $m_{A, \text{LAb}}$  representa a massa de fármaco existente no local de absorção em cada instante e  $F$  a fração da dose que atinge o local de absorção) (Barreira, 2014).

Quando não existe uma correlação direta entre a resposta e a concentração no sangue ou no compartimento dos tecidos é necessário incluir um novo compartimento hipotético designado de compartimento efeito para que se possa calcular corretamente a resposta do fármaco. Esta relação indireta é evidenciada pelo desfasamento entre o efeito farmacológico e a concentração de fármaco no plasma: os efeitos farmacológicos frequentemente aumentam de intensidade apesar da redução das concentrações plasmáticas, podendo persistir por um longo período, até mesmo quando as concentrações do fármaco no plasma não são mais quantificáveis (Barreira, 2014; Chiochetta, 2008).

Como consequência o gráfico de concentração plasmática *versus* tempo mostra uma histerese mais ou menos pronunciada, Figura 19 (Chiochetta, 2008). As razões mais comuns para este desfasamento é o facto de a biofase não estar localizada no compartimento central, assim o atraso é causado pela distribuição do fármaco para o sítio de ação. A Figura 20 mostra o compartimento de efeito ligado a um modelo farmacocinético de um compartimento para a modelagem do efeito analgésico do S-ibuprofeno (Suri *et al.*, 1997; Chiochetta, 2008).



**Figura 19.** Representação esquemática de uma curva histerese anti-horária para a relação entre concentração plasmática e efeito farmacológico (adaptado Chiochetta, 2008).



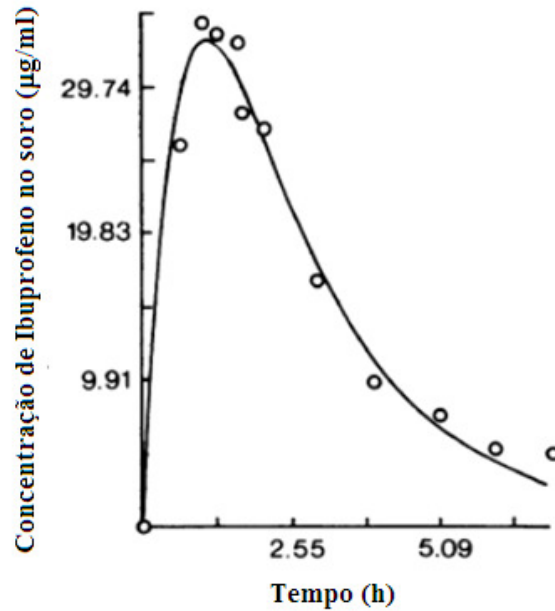
**Figura 20.** Esquema do modelo PK-PD para o ibuprofeno (adaptado de Suri *et al.*, 1997).

### III.1.2. Modelos farmacocinéticos compartimentais utilizados para o ibuprofeno

Desde a sua descoberta até a atualidade muitos foram os estudos acerca da farmacocinética do ibuprofeno visando descrever os seus processos ADME. Seguidamente descrevem-se alguns desses estudos usando modelos farmacocinéticos compartimentais.

Um dos primeiros estudos foi efetuado por Collier e colaboradores nos anos 70 do século passado com objetivo de avaliar o modelo que melhor descreve a farmacocinética de uma dose oral de ibuprofeno (um ou dois compartimentos) e determinar se a concentração máxima sérica atingida seria a indicada para a terapêutica (Collier *et al.*, 1978). O estudo utilizou amostras de sangue de cinco voluntários saudáveis do sexo feminino e quatro pacientes (dois com artrite hemofílica e dois com artrite reumatoide). Os resultados obtidos mostraram seguir uma cinética de primeira ordem modelo monocompartimental extravascular, Figura 21.

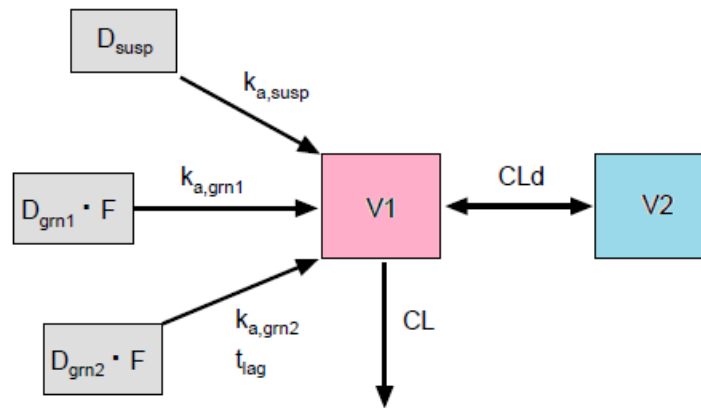
A concentração plasmática máxima para os indivíduos saudáveis foi de 27,92 µg/L atingida ao fim de 1,10 h, com um tempo de semivida média de 1,86 h. Para três dos doentes, a concentração plasmática máxima no plasma foi de 29,17 µg/L em 1,22 h, com um tempo de semivida de 1,39 h. Para o quarto doente a cinética do fármaco foi melhor descrita por um modelo bicompartimental com uma concentração máxima no plasma de 33,1 µg/L para um tempo de semivida de 1,09 h durante a fase  $\rho$  de eliminação. Para todos os indivíduos estudados os parâmetros bioquímicos estavam dentro dos limites normais e ocorreu inibição plaquetária como esperado (Collier *et al.*, 1978). Estes resultados, conjuntamente com o facto do quarto indivíduo estar a tomar digoxina, diazepam e gliceriltrinitrato, pode explicar por que um modelo de dois compartimentos deu o melhor ajuste aos dados. Para os restantes três pacientes que não receberam qualquer outra terapia, os dados obtidos não foram muito diferentes dos resultados obtidos para voluntários saudáveis. Por outro lado, não houve indicação de acumulação do fármaco num compartimento periférico após uma única toma de 400 mg de ibuprofeno.



**Figura 21.** Variação da concentração de ibuprofeno no soro ao longo do tempo (adaptado de Collier *et al.*, 1978).

Outro estudo, com o objetivo de analisar as relações farmacocinética/farmacodinâmica de ibuprofeno racêmico administradas em suspensão ou grânulos efervescentes foi desenvolvido a partir de um estudo randomizado de bioequivalência das duas formulações. O modelo foi desenvolvido a partir de uma única dose eficaz e segura das duas formulações em 18 voluntários saudáveis com idade entre 18 e 45 anos e em 103 crianças febris com idades entre 4 e 16 anos com peso corporal  $\geq 25$ kg (Trocóniz, 2000). Uma dose de 400mg ibuprofeno foi administrada por via oral em suspensão ou grânulos em dois dias intervalados de uma semana. O tempo de ação como antipirético foi avaliado em crianças febris com uma dose oral única de 7 mg/kg em suspensão ou 200 ou 400 mg de grânulos efervescentes.

O modelo farmacocinético proposto pelos autores encontra-se na Figura 22.



CL = *clearance* plasmático; CLD = *clearance* intercompartimental; DGRN = dose administrada de ibuprofeno em grânulos efervescente; D<sub>susp</sub> = dose administrada de ibuprofeno em suspensão; F = biodisponibilidade efervescente de ibuprofeno no compartimento do depósito; K<sub>a, gm1</sub> e K<sub>a, gm2</sub> = constantes de primeira ordem de absorção de ibuprofeno efervescente a partir do compartimento 1 e 2, respetivamente; K<sub>a, susp</sub> = constante de absorção de ibuprofeno de primeira ordem em suspensão; t<sub>lag</sub> = tempo de latência correspondente ao depósito do compartimento 2; V<sub>1</sub> = volume inicial de distribuição; V<sub>2</sub> = volume de distribuição do compartimento periférico.

**Figura 22.** Representação esquemática do modelo farmacocinético usado por Trocóniz e colaboradores.

Os resultados do estudo de Trocóniz permitiram concluir que a absorção após a administração do fármaco em suspensão foi rápida e pode ser adequadamente descrita por um processo de primeira ordem caracterizada por uma constante de velocidade de primeira ordem. No entanto, o perfil de absorção após a administração do fármaco em grânulos exibiu um perfil mais complexo. Diferentes modelos de absorção foram avaliados. A absorção de ibuprofeno a partir dos grânulos efervescentes foi descrita utilizando um modelo com 2 locais de entrada de primeira ordem e paralelos. Neste modelo uma fração da dose administrada é absorvida com uma constante de velocidade de primeira ordem, e uma outra fração da dose de entrada na circulação com uma constante de adsorção diferente de primeira ordem.

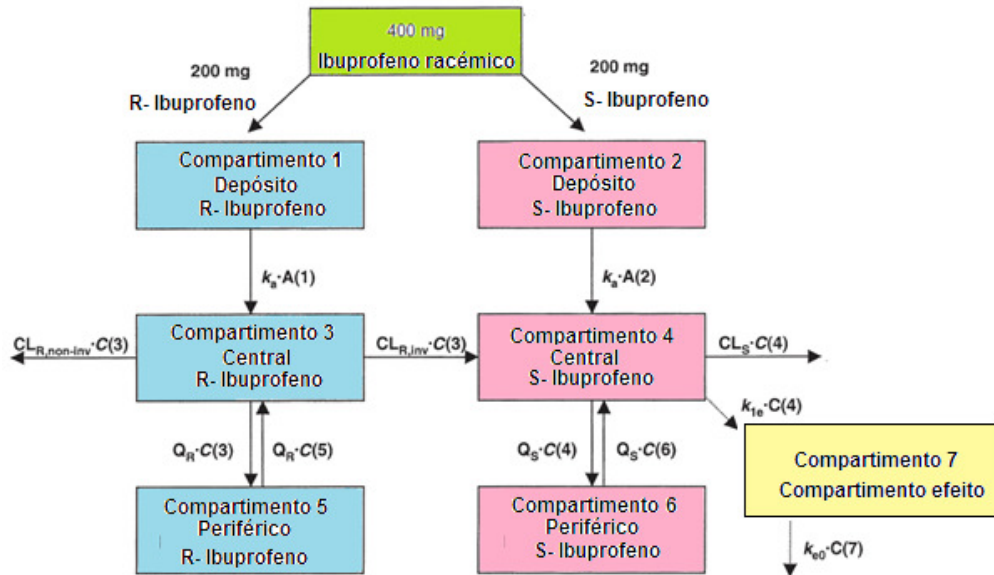
Os resultados deste estudo mostraram ainda que após a administração de ibuprofeno em suspensão e em granulado efervescente aos voluntários saudáveis não foram encontradas diferenças estatísticas ( $p > 0,05$ ) entre as duas formulações no que respeita

aos parâmetros de distribuição e de eliminação. A absorção de ibuprofeno a partir da suspensão foi descrita adequadamente por um processo de primeira ordem; no entanto, um modelo com 2 locais de entrada paralelos de primeira ordem, utilizados para o fármaco administrado na forma de grânulos efervescentes, originou valores de concentração máxima ( $t_{máx}$ ) superiores ou seja 0,9h e 1,9 h para a suspensão e os grânulos, respetivamente.

Apesar das diferenças esperadas nos perfis farmacocinéticos entre as duas formulações, o efeito antipirético obtido em 103 crianças febris foi semelhante, assim, as diferenças observadas nos perfis de concentrações do fármaco no plasma entre a suspensão e os grânulos efervescentes são menos aparentes na resposta terapêutica.

Em 2001 Loétsch e colaboradores (Loétsch *et al.*, 2001) elaboraram um estudo que visou avaliar a equivalência farmacocinética de duas formulações diferentes de lisinato de ibuprofeno. Dezasseis voluntários saudáveis receberam um comprimido de lisinato de ibuprofeno de 400 mg (teste-684 mg = 400 mg de ibuprofeno) ou dois comprimidos de 200 mg (referência- lisinato 342 mg de ibuprofeno por comprimido correspondente 200 mg de ibuprofeno). As concentrações plasmáticas de ibuprofeno foram acompanhadas durante um período de 10 h.

Na Figura 23, apresenta-se o modelo farmacocinético a que recorreram para descrever a concentração no plasma em função do tempo após a administração oral de ibuprofeno racémico. Os compartimentos 1, 3 e 5 pertencem ao R-ibuprofeno e os compartimentos de 2, 4 e 6 ao S-ibuprofeno. O compartimento 3 está ligado ao compartimento 4 representando a conversão dos isómeros. Por definição, nenhuma massa é transferida para o compartimento efeito.



Sendo que A: quantidade de fármaco; C: concentração; CL: a *clearance* corporal; Q: apuramento intercompartimental; V: o volume de distribuição; Ke0: constante de velocidade de transferência de plasma para o local de efeito. O número do compartimento ao qual pertence um parâmetro é dado em parênteses com o respetivo parâmetro. Fi representa a *clearance* total de R-ibuprofeno.

**Figura 23.** Representação esquemática do modelo farmacocinético usado por Loétsch e colaboradores (adaptado de Loétsch *et al.*, 2001).

O modelo é traduzido pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dA(1)}{d(t-t_{lag})} &= -k_a \cdot A(1) \\ \frac{dA(2)}{d(t-t_{lag})} &= -k_a \cdot A(2) \\ \frac{dA(3)}{d(t-t_{lag})} &= k_a \cdot A(1) - CL_R \cdot C(3) - Q_R \cdot C(3) + Q_R \cdot C(5) \\ \frac{dA(4)}{d(t-t_{lag})} &= k_a \cdot A(2) - CL_S \cdot C(4) + CL_{R,inv} \cdot C(3) - Q_S \cdot C(4) + Q_S \cdot C(6) \\ \frac{dA(5)}{d(t-t_{lag})} &= Q_R \cdot C(3) - Q_R \cdot C(5) \\ \frac{dA(6)}{d(t-t_{lag})} &= Q_S \cdot C(4) - Q_S \cdot C(6) \\ \frac{dC(7)}{d(t-t_{lag})} &= k_{e0} \cdot (C(4) - C(7)) \\ C(3) &= \frac{A(3)}{V(3)}, \quad C(4) = \frac{A(4)}{V(4)}, \quad C(5) = \frac{A(5)}{V(5)}, \quad C(6) = \frac{A(6)}{V(6)}, \quad C(7) \equiv A(7), \quad CL_{R,inv} = F_i \cdot CL_R \end{aligned}$$

A(1) no tempo zero = Dose<sub>R+</sub>

A(2) no tempo zero = Dose<sub>S+</sub>

A(3), A(4), A(5), A(6), A(7), no tempo zero = 0

A alteração da quantidade de S-ibuprofeno ao longo do tempo no compartimento do efeito (compartimento 7) pode ser inicialmente descrita por:

$$\frac{dA(7)}{d(t-t_{lag})} = V(7) \cdot \frac{C(7)}{d(t-t_{lag})} = V(4) \cdot k_{1e} \cdot C(4) - V(7) \cdot k_{e0} \cdot C(7),$$

onde  $k_{1e}$  é a constante de velocidade de entrada no compartimento efeito.

Uma vez que a concentração no compartimento do efeito, C (7), não pode ser medida, as suas unidades são arbitrárias e V (7) pode ser escolhido de modo que, no estado estacionário, SS, C (4)<sub>SS</sub> é igual a C (7)<sub>SS</sub>.

No estado estacionário

$$V(4) \cdot k_{1e} \cdot C(4)_{SS} = V(7) \cdot k_{e0} \cdot C(7)_{SS}$$

Os valores dos parâmetros farmacocinéticos do ibuprofeno racémico obtidos com base no modelo anterior estão na Tabela 2.

**Tabela 2.** Parâmetros farmacocinéticos para o ibuprofeno racémico.

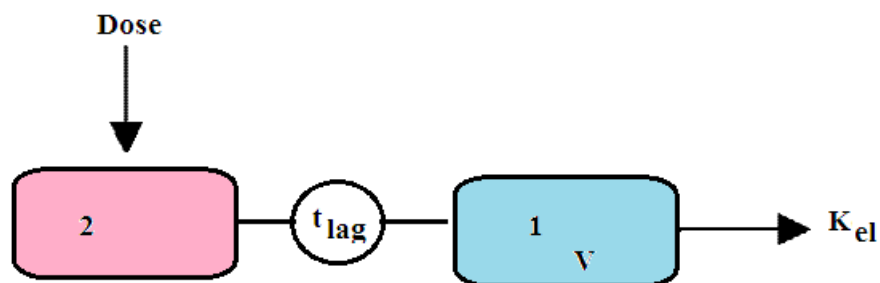
Parâmetros	Valores médios e respectivos desvios padrão	
CL (l h <sup>-1</sup> )	4,9 (3,5%)	4,64 (4,9%)
Q (l h <sup>-1</sup> )	2,8 (21,7%)	4,1 (18,7%)
V central (l)	5,1 (4,4%)	5,45 (4,7%)
V periférico (l)	4,1 (9,7%)	5,2 (7,7%)
ka (h <sup>-1</sup> )	1,52 (12,1%)	
t <sub>lag</sub> (h)	Teste 0,1 (29,9%)	
	Referência: 0 Erro residual	
σ <sup>2</sup>	12,9	

As concentrações plasmáticas máximas de R- e S-ibuprofeno encontradas foram 18,1 e 20 µg/ml (teste), e 18,2 e 20 µg/ml (referência). As áreas sob a curva da concentração plasmática vs tempo foram 39,7 e 67,5 µg ml<sup>-1</sup> h (teste) e 41,1 e 68,2 µg ml<sup>-1</sup> h (de referência). A *clearance* para o R-ibuprofeno foi de 5,2 (de teste) e 5 L/h (referência). Uma concentração específica no plasma foi alcançada com a formulação em teste 5 minutos mais tarde do que com a de referência. As simulações mostraram semelhança entre as formulações dos efeitos esperados exceto para um atraso de 6 min com a formulação teste. Assim sendo, as formulações de ibuprofeno foram bioequivalentes.

O ibuprofeno tem-se revelado eficaz no combate à inflamação das vias respiratórias *in vitro* em modelos animais, quando as concentrações máximas atingem valores da ordem dos 50 a 100 mg / ml. A manutenção das concentrações máximas neste intervalo permite uma redução significativa da deterioração da função pulmonar em pacientes

com fibrose cística. A monitorização terapêutica é recomendada para garantir que estas concentrações máximas sejam mantidas o que nem sempre é fácil, devido ao elevado grau de variabilidade na farmacocinética do ibuprofeno. Os métodos atuais para a individualização de dosagem baseiam-se na proporcionalidade da dose, através de inspeção visual do pico da concentração. O pico de concentração é determinado a partir da amostragem de 3 pontos a fim de 1, 2, e 3 horas após a administração oral ou 30, 45 e 60 minutos após a administração de uma suspensão de ibuprofeno (Beringer *et al.*, 2001).

Na Figura 24 encontra-se representado o modelo farmacocinético utilizado por Beringer e colaboradores para pacientes com fibrose cística (Beringer *et al.*, 2001).



**Figura 24.** Modelo farmacocinético utilizado por Beringer (2001), para monitorização terapêutica das concentrações máximas em pacientes com fibrose cística.

Este modelo utiliza um compartimento com absorção de primeira ordem. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos diferiram significativamente de acordo com a formulação administrada, Tabela 3. A formulação de suspensão exibiu um tempo de latência menor e uma absorção mais rápida quando comparada com a formulação de comprimidos. Além disso, um menor volume de distribuição foi observado para os pacientes que receberam a formulação em suspensão, o que pode ter sido causado por uma maior biodisponibilidade, quando comparada com a formulação de comprimidos.

**Tabela 3.** Parâmetros farmacêuticos para a população e respectivos desvios padrão para ibuprofeno em suspensão e comprimidos.

Parâmetros	Suspensão	Comprimidos
Vc (L/kg)	0,227 (0,053)	0,304 (0,103)
Ke ( $h^{-1}$ )	0,665 (0,142)	0,573 (0,200)
Ka ( $h^{-1}$ )	9,731 (6,558)	3,614 (1,202)
Tlag (h)	0,185 (0,042)	0,419 (0,194)

Ka, constante de absorção; Ke, constante de eliminação; Tlag, tempo de latência ; Vc, volume do compartimento central

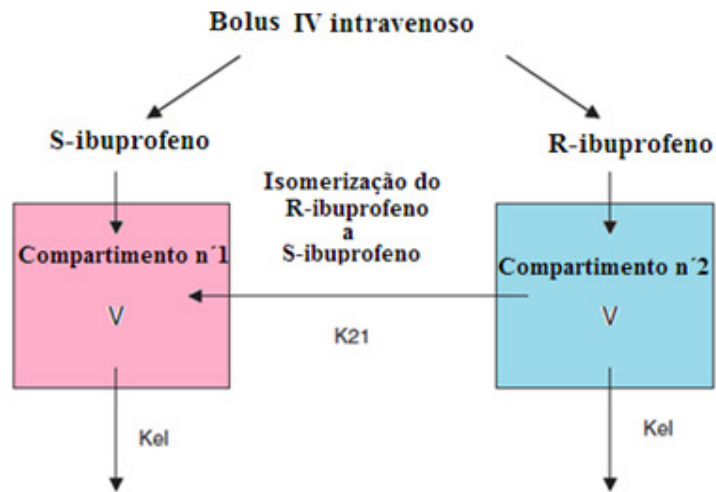
Este estudo permitiu inferir acerca da dosagem e formulação mais eficientes para o ibuprofeno na redução significativa da deterioração da função pulmonar em pacientes com fibrose cística.

A compreensão completa da farmacocinética de fármacos é essencial na determinação de um regime de dosagem seguro e efetivo. No caso de um fármaco racémico, como o ibuprofeno, ou de um enantiómero puro é necessário o conhecimento do comportamento *in vivo* dos dois estereoisómeros.

Em 2004 Gregoire e seus colaboradores avaliaram os parâmetros farmacocinéticos para ambos enantiómeros S e R-ibuprofeno em recém-nascidos prematuros (idade gestacional inferior a 28 semanas), procurando possíveis relações entre os parâmetros farmacocinéticos e co-variáveis (Gregoire *et al.*, 2004). Os recém-nascidos foram randomizados para receber ibuprofeno ou placebo para o tratamento profilático do canal arterial patente (PDA) com uma dose inicial de 10 mg / kg de ibuprofeno dentro de 6 horas após o nascimento, seguindo-se a administração de duas doses de 5 mg / kg no intervalo de 24 horas (n = 52). Se o PDA estiver presente a administração de ibuprofeno utiliza o mesmo regime de dosagem (n = 10).

Na Figura 25 apresenta-se o modelo compartimental utilizado no estudo.

Mistura racémica de ibuprofeno



As setas representam as constantes de velocidade de primeira ordem para a transformação unilateral de R- a S-ibuprofeno ( $K_{21}$ ); a constante de eliminação de R- e S-ibuprofeno ( $K_{el}$ ); o volume de distribuição de R- e S-ibuprofeno ( $V$ ).

**Figura 25.** Modelo farmacocinético para a mistura racémica de ibuprofeno (adaptado de Gregoire *et al.*, 2004).

Na modelação os autores recorreram ao programa ADVAN 8 e uma sub-rotina NONMEM. Este modelo teve em conta a inversão unidirecional do ibuprofeno do R (-) - a S (+) - (constante  $K_{21}$ ). A estimativa das duas constantes de velocidade de eliminação ( $K_{el}$ ) e dos 2 volumes diferentes de distribuição ( $V$ ) para o R e S-ibuprofeno não melhoraram os resultados do modelo, assim sendo utilizaram-se os valores  $K_{el}$  e  $V$  iguais para os dois enantiómeros.

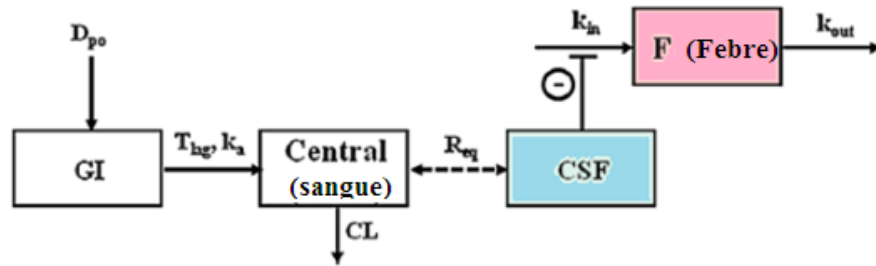
Os resultados obtidos com este modelo mostraram que o R- e S-ibuprofeno apresentam um tempo de semivida de cerca de 10 horas e 25,5 horas, respetivamente. O valor da *clearance* para R-ibuprofeno ( $CLR = 12,7 \text{ ml / h}$ ) foi de cerca de 2,5 vezes superior que para o S-ibuprofeno ( $CLS = 5,0 \text{ mL / h}$ ). Além disso, a *clearance* do R- e S-ibuprofeno aumentou significativamente com a idade gestacional. Este modelo indica uma grande variabilidade na farmacocinética entre o R- e o S-ibuprofeno em bebés prematuros. Este resultado permite avaliar as relações de farmacocinética-farmacodinâmica do

ibuprofeno em recém-nascidos prematuros e posteriormente entender e aperfeiçoar a utilização de ibuprofeno na gestão PDA ou como um tratamento profilático ou curativo.

Em 2014 Ronly Har-Even e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de determinar a relação entre concentrações de ibuprofeno no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma com o efeito antipirético do fármaco em pacientes pediátricos. As crianças envolvidas no estudo foram lactentes e crianças entre os 3 meses a 15 anos de idade. As crianças receberam ibuprofeno por via oral com uma dose média de 10,0 mg/kg. Foram posteriormente recolhidas amostras de sangue e de LCR e no ato da recolha foi medida a temperatura corporal. A análise sequencial da farmacocinética e farmacodinâmica dos 28 pacientes foi realizada utilizando uma abordagem de modelagem populacional. A concentração observada *versus* o tempo indicou viabilidade dos resultados farmacocinéticos do ibuprofeno para estes pacientes (Ronly Har-Even *et al.*, 2014).

O modelo utilizado para a análise farmacocinética, Figura 26, seguiu uma cinética de primeira ordem para a absorção de ibuprofeno após a administração oral. Os resultados de modelo farmacocinético indicaram que após 25 minutos o ibuprofeno é rapidamente absorvido para o compartimento central e rapidamente se equilibra com a LCR, resultando numa razão de concentração de  $0,011 \pm 0,007$  entre as concentrações no LCR e as concentrações no plasma (Ronly Har-Even *et al.*, 2014).

Os resultados farmacodinâmicos obtidos neste estudo em relação à temperatura corporal antes da administração do fármaco e no momento da recolha das amostras de sangue e de LCR demonstraram que a administração de ibuprofeno tende a diminuir a febre, embora tenha sido observado um aumento da temperatura corporal em vários pacientes. Em regra, uma dose única 10 mg/ kg de ibuprofeno foi capaz de induzir uma diminuição gradual da temperatura do corpo de cerca 1 °C, seguindo-se uma dissipação lenta do efeito do fármaco. Contudo, o efeito do fármaco na temperatura corporal basal com tempo varia entre os pacientes (Ronly Har-Even *et al.*, 2014).



Administração oral de uma dose ( $D_{po}$ ) de ibuprofeno absorvido no trato gastrointestinal (GI) para o compartimento central com um tempo de absorção ( $T_{lag}$ ) e uma constante de absorção de primeira ordem ( $k_a$ ). O equilíbrio entre o cérebro e o LCR ocorre rapidamente. Sendo ( $R_{eq}$ ) a constante de equilíbrio entre as concentrações de ibuprofeno no plasma e CL a Clearance.

**Figura 26.** Representação esquemática do modelo farmacocinético proposto por Ronly Har-Even *et al.* (2014).

O efeito antipirético de ibuprofeno foi estudado utilizando como base um modelo de resposta PK-PD indireta utilizando como variável a temperatura corporal basal do paciente e a concentração de ibuprofeno no LCR, verificando-se que o efeito antipirético do ibuprofeno é variável, facto este atribuído à farmacodinâmica do fármaco e não a processos farmacocinéticos, nomeadamente ao tempo de absorção no LCR.

De referir que globalmente os resultados dos modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos são (pato)fisiologicamente aceitáveis e que estes podem ser utilizados para prever a variação das concentrações de ibuprofeno no plasma e no LCR ao longo do tempo bem como o efeito antipirético do fármaco em bebés e crianças, contudo, deve ter-se em conta nestes estudos as características demográficas e fisiopatológicas individuais dos doentes tais como idade, patologias, género, peso, etc. que justificam a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos por forma a refletir o efeito das características individuais de cada doente na farmacocinética e farmacodinâmica do ibuprofeno.

Neste sentido, são necessários estudos adicionais com um maior número de pacientes pediátricos e uma extensa análise de fatores de variabilidade (por exemplo, etnia

paciente e índice de massa corporal, atividade CYP2C9, análise separada dos isómeros R e S do ibuprofeno, da sua ligação à proteína plasmática e no LCR, e das suas atividades antipiréticas, etc.) para a identificar as principais fontes de variabilidade de PK e PD do ibuprofeno. Estes resultados permitirão melhorar a precisão das previsões baseadas em modelos nos pacientes pediátricos facilitando a escolha da dose ideal para o tratamento antipirético com ibuprofeno.

### **III.2. Modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK)**

Além dos modelos compartimentais de base empírica, a partir da década de 80 do século passado e fruto dos avanços formidáveis no campo da informática, os estudos farmacocinéticos começaram a utilizar modelos farmacocinéticos de base fisiológica (Brochot *et al.*, 2005).

A principal desvantagem dos modelos compartimentais reside no facto dos compartimentos não corresponderem a entidades anatómicas ou fisiológicas exatas. Como tal não permitem calcular a concentração do princípio ativo ou agente tóxico em todos os órgãos ou tecidos dado que, para isso é necessário conhecer certas características anatomofisiológicas, como a dimensão do órgão, o seu débito sanguíneo, a permeabilidade das membranas e a afinidade do princípio ativo pelo tecido. Reunidas estas e as características físico-químicas do princípio ativo, é possível elaborar um modelo farmacocinético fisiológico que englobe tantos compartimentos quantos os órgãos ou tecidos por onde o princípio ativo se distribui (Barreira, 2014).

Tal como os modelos compartimentais os modelos PBPK têm como base a utilização de compartimentos que representam os órgãos/tecidos, todavia a forma como os compartimentos é definida é distinta. (Nestorov, 2007).

Os modelos compartimentais são empíricos e têm como único objetivo satisfazer a relação concentração *versus* tempo (Brochot *et al.*, 2005) ao passo que os modelos PBPK são definidos como mecanísticos, a sua construção baseia-se no conhecimento da

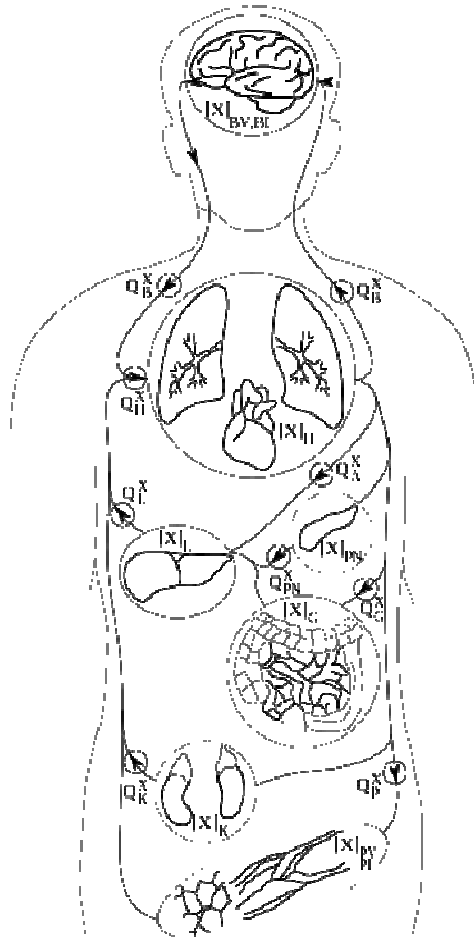
fisiologia e das propriedades bioquímicas do fármaco. Apesar das publicações dos estudos dos fatores fisiológicos que controlam ADME sejam datadas do século XIX, estes modelos foram descritos pela primeira vez em 1937 por Teorell que reconheceu que o corpo humano responde aos fármacos como um sistema integrado. Assim sendo, as alterações fisiológicas que ocorrem numa parte do organismo vão influenciar e são influenciadas por alterações que ocorrem noutra parte do organismo, através da circulação sanguínea. (Rowland *et al.*, 2010).

Por exemplo, alterando parâmetros como o *output* cardíaco, área de superfície corporal, concentração dos transportadores, enzimas ou até mesmo o peso corporal podem desencadear mecanismos fisiológicos que levam a uma alteração do *clearance* (Bois *et al.*, 2010) Assim, uma modulação racional deve ser feita em função das interações conhecidas entre todos estes fatores.

Ao longo dos anos os modelos PBPK têm tido progressos significativos, devido aos avanços nas áreas da fisiologia, bioquímica e informática (Rowland *et al.*, 2010). A farmacocinética de um fármaco é um processo complexo, influenciado por um elevado número de fatores, tais como: as propriedades da molécula, o fluxo sanguíneo, os volumes sanguíneos nos diferentes tecidos, a permeabilidade das várias membranas, a composição tecidual e a afinidade dos compostos administrados para os tecidos, assim, estes modelos de uma forma racional integram todos estes mecanismos. (Nestorov, 2003; Barreira, 2014).

A base do modelo farmacocinético de base fisiológica segue a estrutura anatómica do organismo estudado e os modelos são elaborados com base em compartimentos que representam fisiologicamente os órgãos, tecidos e outros espaços, Figura 27 (Barreira, 2014; Nestorov, 1998) Os modelos matemáticos elaborados com base nestes modelos farmacocinéticos fornecem assim uma descrição muito mais realista da resposta do organismo à administração do fármaco.

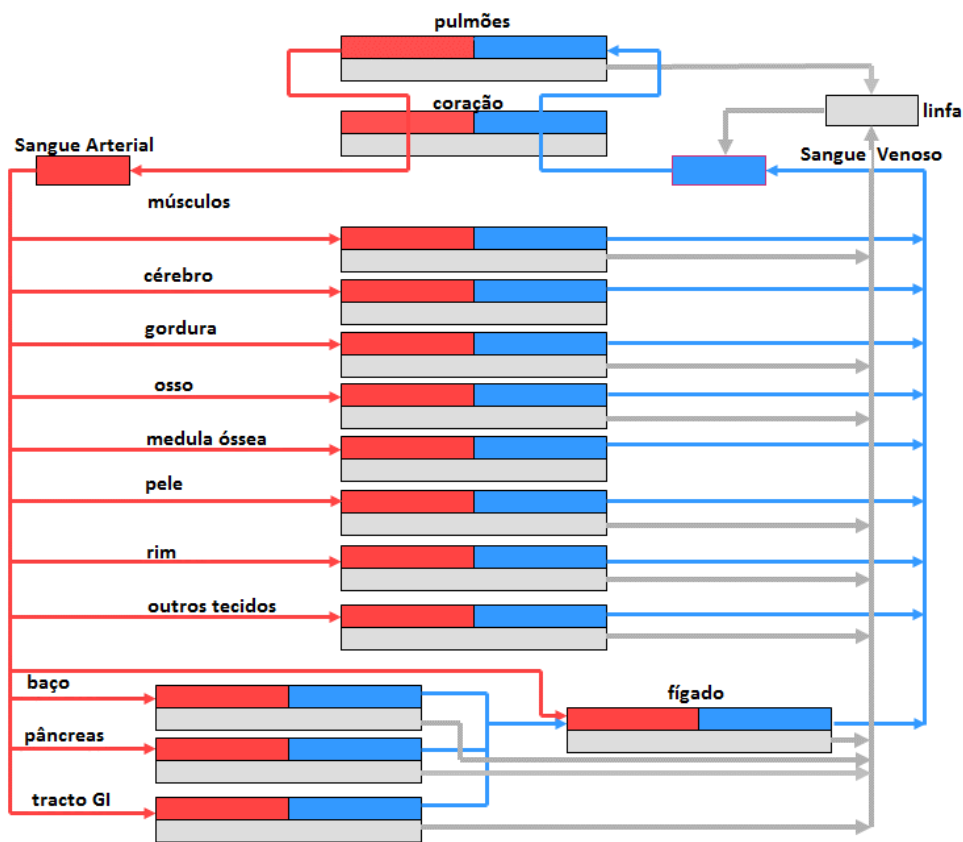
Desta forma, os modelos PBPK são frequentemente usados no desenvolvimento de fármacos e estudos toxicológicos, dado que conseguem prever com bastante exatidão a cinética e metabolismo das substâncias no corpo.



**Figura 27.** Representação gráfica de um modelo PBPK de corpo inteiro com base fisiologicamente dissecado em sete tecidos/compartimentos de órgãos: cérebro, pulmões, coração, pâncreas, fígado, intestino, rim e tecido adiposo/muscular. Fluxo do sangue,  $Q$ , e concentração de uma substância,  $[X]$ .

O objetivo dos modelos PBPK é fornecer uma ferramenta adequada para prever os mecanismos farmacocinéticos humanos a partir de extrapolações de dados *in vitro* pré-clínicos (Nestorov, 1998). Para tal os modelos PBPK necessitam do conhecimento anatomofisiológico, bioquímico e as características físico-químicas que ocorrem em sistemas biológicos. Estes modelos podem estar comprometidos se os tecidos e órgãos fundamentais para a farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco em estudo também estiverem comprometidos com uma patologia como é o caso da cirrose hepática. Um doente com cirrose hepática apresenta maiores concentrações plasmáticas, por exemplo, de alfentanil, pois a metabolização hepática está comprometida (Khalil e Laer, 2011).

Por vezes estes modelos encontram-se limitados, devido à variabilidade intrínseca ao próprio doente, pois não há nenhum doente igual a outro, o que implica que um modelo seja adequado para uma determinada pessoa mas não o seja para outra (Zhao *et al.*, 2012). A inclusão de múltiplos parâmetros, dependentes do fármaco ou do sistema, necessita de muita informação para estabelecer perfis de concentração *versus* tempo o que vai conferir um problema na computação e na transformação em modelos matemáticos. (Nestorov, 1998). Na Figura 28 apresenta-se a estrutura genérica de um modelo PBPK para mamíferos.



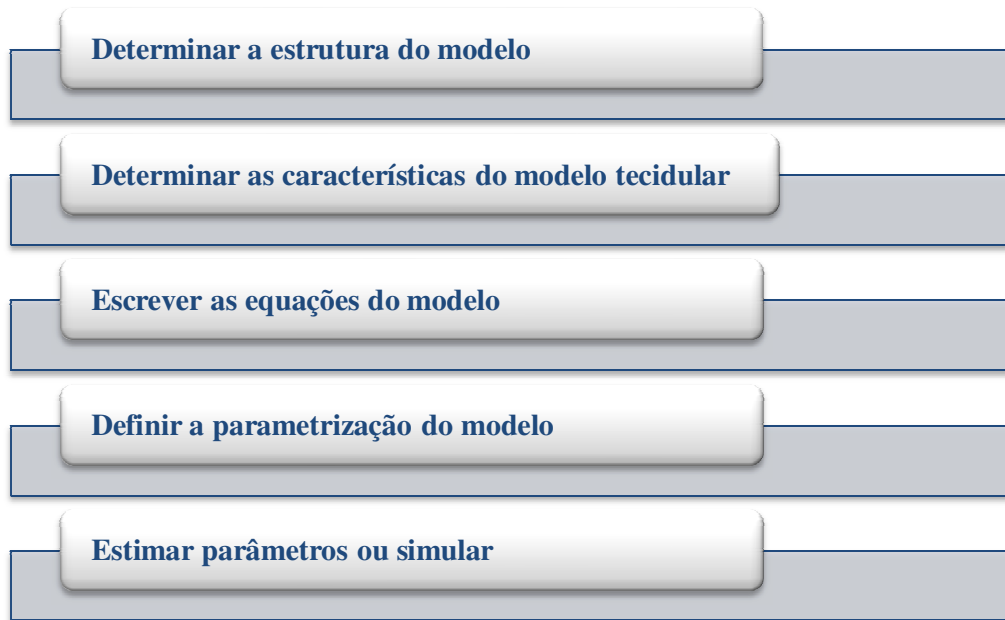
**Figura 28.** Estrutura geral de um modelo PBPK para um mamífero.

O modelo deve incluir tantos compartimentos quanto os órgãos pelos quais o fármaco se distribui. Deve ter em conta os órgãos que servem de via de administração e aqueles onde o fármaco é metabolizado ou excretado. O fármaco chega a cada um dos compartimentos via sangue arterial e abandona-o através do sangue venoso e/ou linfa. A

relação entre a concentração de fármaco no compartimento e sangue venoso é caracterizado por um equilíbrio de partição (Barreira, 2014).

### III.2.1. Formulação matemática de um modelo PBPK

Um modelo PBPK consiste na descrição matemática de processos anatomofisiológicos, físico-químicos e bioquímicos relevantes que determinam a farmacocinética da molécula. Para o desenvolvimento de um modelo PBPK geralmente são necessários cinco passos, Figura 29:



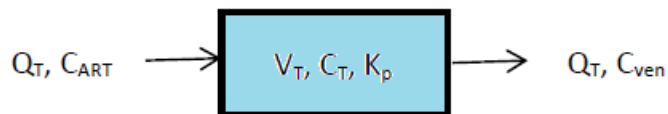
**Figura 29.** Passos para o desenvolvimento de um modelo PBPK (adaptado de Feras, 2011)

As equações dos modelos de PBPK são obtidas, tal como nos modelos compartimentais, a partir do princípio de conservação de massa, utilizando quatro tipos de descrições matemáticas dos tecidos:

- São utilizadas equações algébricas quando se assume que ocorre o equilíbrio instantaneamente e que este pode ser considerado estático. Um exemplo típico, do uso destas equações, é quando se estuda as concentrações do ar inalado ou alveolar (Price e Krishnan, 2011).
- Equações diferenciais lineares são as mais frequentemente usadas em modelos de PBPK. A representação matemática de um modelo PBPK é um sistema de equações diferenciais.
- Equações diferenciais não lineares são usadas para processos não lineares em tecidos/órgãos particulares. Os exemplos mais comuns, do uso deste modelo, é a *clearance* dependente da concentração e/ ou ligação proteica ou o metabolismo que geralmente segue uma cinética do tipo Michaelis-Menten.
- Também podem ser necessárias equações às derivadas parciais quando são assumidos modelos de dispersão nos tecidos.

Apesar das múltiplas possibilidades a grande maioria dos modelos PBPK baseiam-se em sistemas de equações diferenciais ordinárias de natureza linear, de acordo com as equações apresentadas de seguida: (Parrot *et al.*, 2005; Gibaldi e Perrier, 2007; Barreira, 2014).

**i) Modelo e equações diferenciais com a perfusão como fator limitante**



De acordo com o modelo e aplicando o princípio de conservação da massa, obtém-se:

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = -\frac{Q_T}{V_T \times K_p} \times C_T(t) + \frac{Q_T}{V_T} \times C_{ART}(t)$$

Onde:

$C_{ART}$  – Concentração arterial

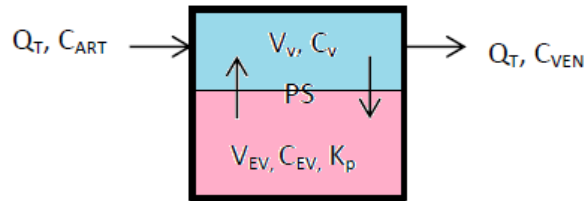
$C_{VEN}$  – Concentração venosa

$K_p$  – Coeficiente de distribuição tecido/plasma

$Q$  – fluxo sanguíneo

$V_T$  – Volume tecidual

**ii) Modelo e equações diferenciais com a permeabilidade como fator limitante**



De acordo com o modelo obtém-se:

$$\frac{dC_V(t)}{dt} = -\frac{Q_T + PS_T}{V_v} \times C_V(t) + \frac{PS_T}{V_v \times K_p} \times C_{EV}(t) + \frac{Q_T}{V_T} \times C_{ART}(t)$$

$$\frac{dC_{EV}(t)}{dt} = \frac{PS_T}{V_{EV}} \times C_v(t) - \frac{PS_T}{V_{EV} \times K_p} \times C_{EV}(t)$$

Onde:

$C_{ART}$  – Concentração arterial

$C_{VEN}$  – Concentração venosa

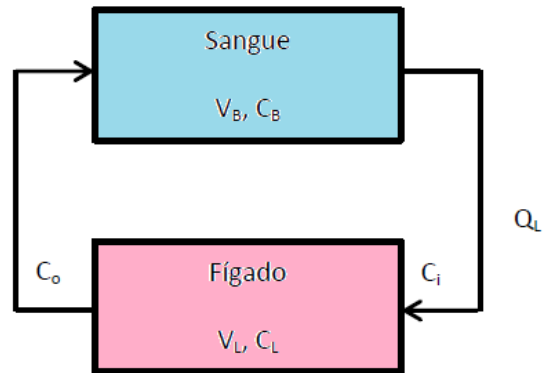
$K_p$  – coeficiente de distribuição tecido/plasma

$Q$  – fluxo sanguíneo

$V_{EV}$  – Volume extravascular

PS – coeficiente de permeabilidade de superfície

iii) Modelo e equações diferenciais de um órgão de eliminação



De acordo com o modelo e tendo em conta que a concentração livre de fármaco no fígado é dada por:

$$Cl'_L = f_L C_L$$

E que a fração livre de fármaco no fígado ( $f_L$ ) pode ser expressa em função da fração livre no sangue:

$$f_L = \frac{f_B}{R_L}$$

Obtém-se que:

$$V_L \frac{dC_L}{dt} = Q_L \left( C_B - \frac{C_L}{R_L} \right) - \frac{f_B Cl'_L C_L}{R_L}$$

Onde:

Q – fluxo sanguíneo

$V_B$  – Volume sanguíneo

$V_L$  – Volume no fígado

$C_B$  – Concentração sanguínea de fármaco

$C_L$  – Concentração de fármaco no fígado

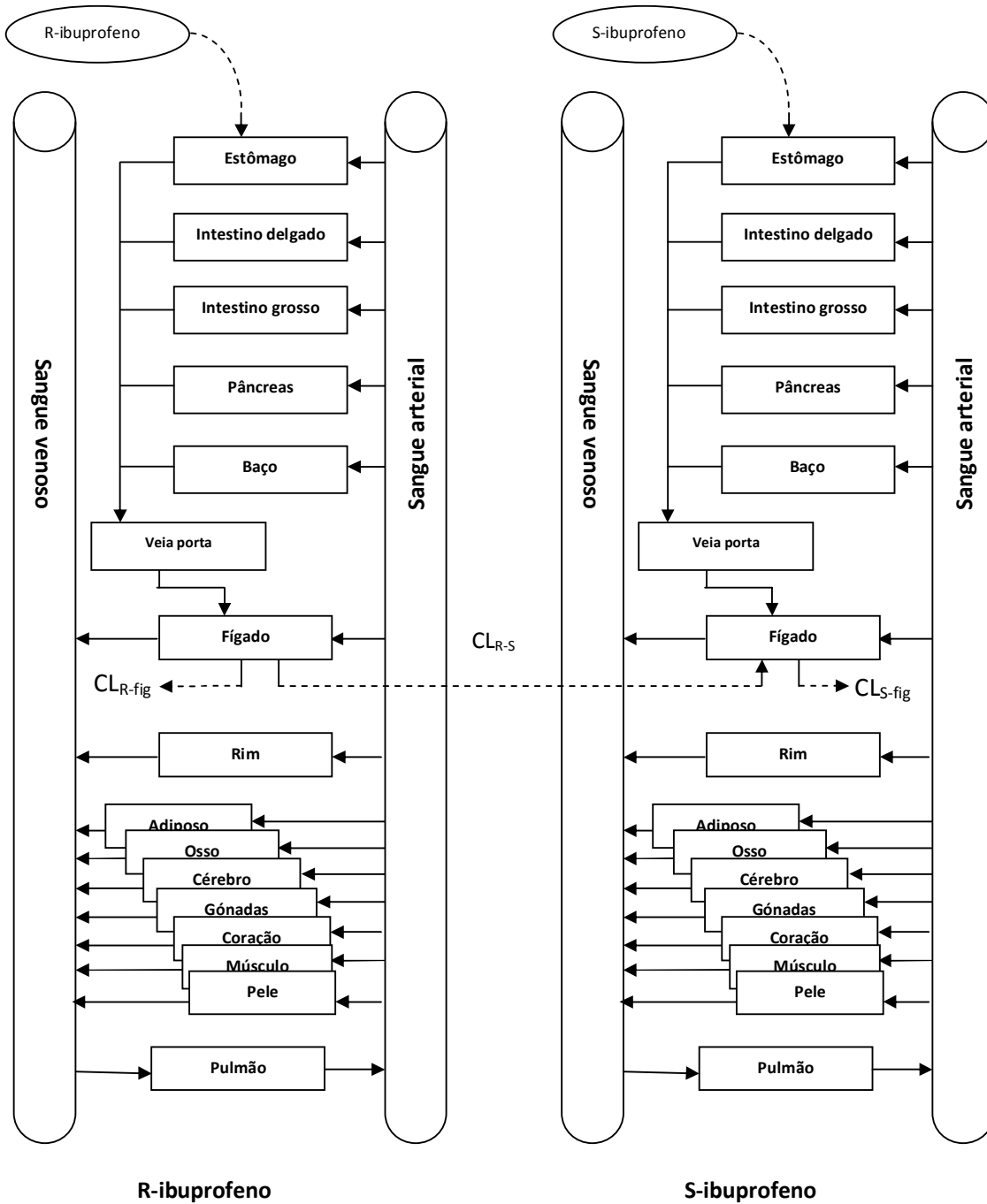
$C_i$  – Concentração aferente (arterial)

$C_o$  – Concentração eferente (venosa)

$R_L$  – Rácio de distribuição entre a concentração de fármaco no fígado e o sangue venoso em equilíbrio

### III.2.2. Descrição da farmacocinética do ibuprofeno usando modelos PBPK

Edginton e colaboradores usaram um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) para avaliar o efeito do stresse fisiológico (calor e exercício) na farmacocinética do ibuprofeno racémico tendo em consideração uma inversão quiral de R- ibuprofeno em S-ibuprofeno *in vivo* de ~ 60%, Figura 30 (Edginton *et al.*, 2009). Neste estudo os participantes com idades compreendidas entre os 19 e os 34 e receberam uma administração de 400 mg de ibuprofeno racémico. Os participantes foram distribuídos da seguinte forma: descanso (n = 8), exercício (n = 6), calor (42°C, 9% de humidade) (n = 3) e exercício + Calor (n = 5). As amostras de sangue foram recolhidas ao final de 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 h após a administração do fármaco e analisadas por HPLC/MS/MS.



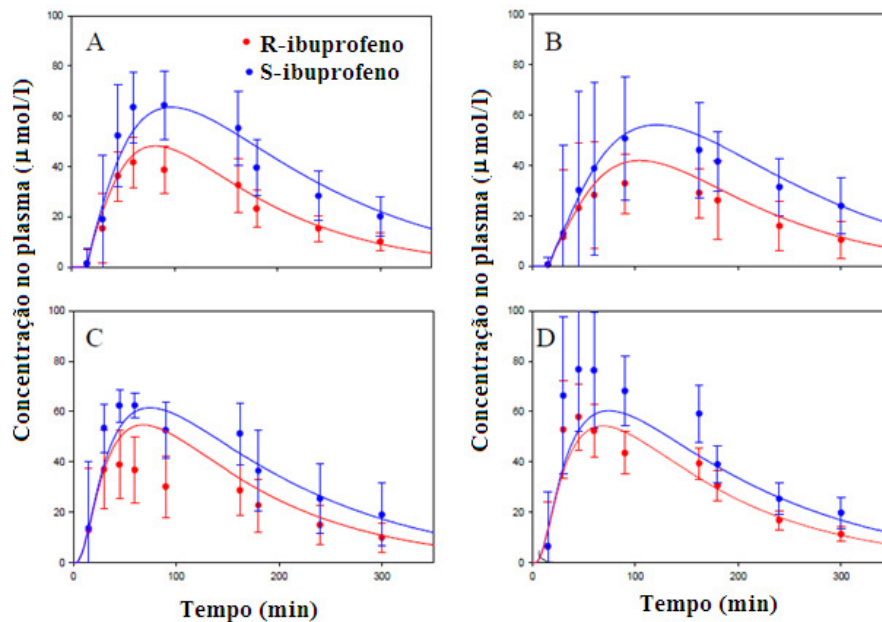
**Figura 30.** Diagrama esquemático do modelo PBPK usado por Edginton e colaboradores para avaliar o efeito do stresse fisiológico na farmacocinética do R- e S-ibuprofeno (adaptado de Edginton, *et al.*, 2009).

Fonte: [http://www.page-meeting.org/pdf\\_assets/6575-PAGE%202009.pdf](http://www.page-meeting.org/pdf_assets/6575-PAGE%202009.pdf)

O efeito das mudanças fisiológicas associadas com o calor e o stresse foi introduzido no modelo variando o débito cardíaco, o número de hematócritos, o fluxo de sangue nos órgãos, as concentrações de albumina e as alterações do trato gastrointestinal.

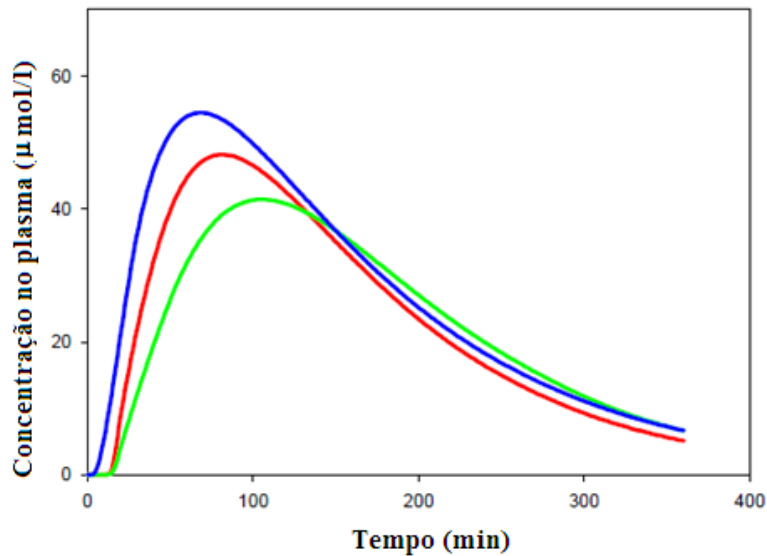
Para a monitorização do fluxo sanguíneo nos órgãos usou-se a medição da frequência cardíaca durante o estudo. O modelo PBPK apresentado na Figura 30 também foi utilizado para testar a hipótese de o tempo de esvaziamento gástrico ser o responsável pela alteração da absorção do fármaco sob ação do calor e exercício.

Os resultados da modelação matemática mostraram que o stresse fisiológico associado ao exercício ou ao calor não origina alterações significativas na farmacocinética para os dois estereoisómeros do ibuprofeno, Figura 31. Contudo, o perfil farmacocinético do ibuprofeno racémico é dependente da frequência cardíaca para os diferentes fatores stressantes, Figura 32 (Edginton *et al.*, 2009).



**Figura 31.** Perfil de concentrações no plasma simulado *vs* observado para o R-ibuprofeno (**vermelho**) e S-ibuprofeno (**azul**), em repouso (A), calor (B), exercício (C) e calor com exercício (D). Tempo de esvaziamento gástrico (63%) foi de 30 min em repouso, e otimizado para 65 min (calor) e 10 min (exercício) (adaptado de Edginton *et al.*, 2009).

Segundo este modelo PBPK verificou-se uma ligeira alteração na distribuição e eliminação do ibuprofeno sob tensão associada ao esvaziamento gástrico. Neste sentido, os resultados preliminares deste estudo sugerem a necessidade de ajuste da dose administrada de fármaco quando o indivíduo se encontra numa situação stressante como o calor e o exercício físico (Edginton *et al.*, 2009).

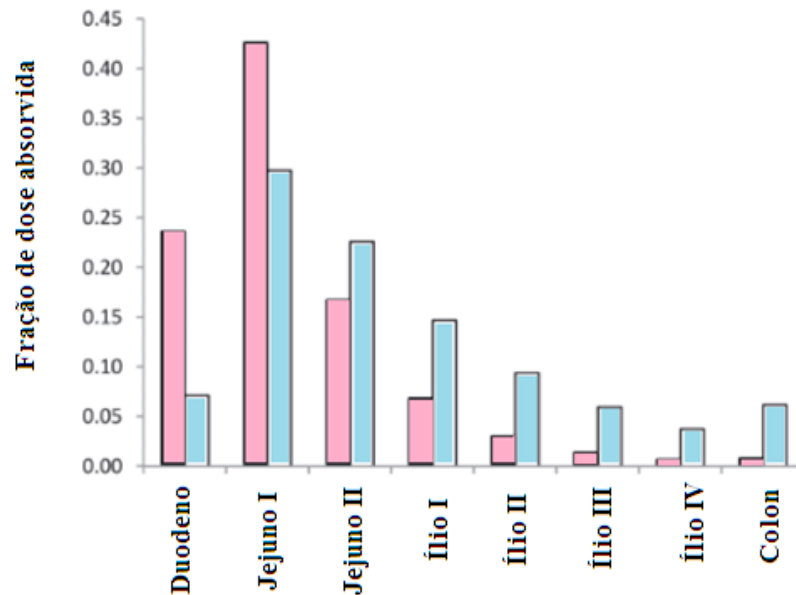


**Figura 32.** Simulação do perfil farmacocinético do ibuprofeno com o efeito do calor e exercício físico e da frequência cardíaca (repouso (70 batimentos / min) (**vermelho**), stress térmico (120 batimentos / min) (**verde**), com exercício/sem stress térmico (120 batimentos / min) (**azul**).

Num estudo realizado em 2014 por Cristofolletti e Dressman utilizando um modelo PBPK construído com o Simulator® Simcyp avaliaram a relevância clínica dos atuais critérios de bioequivalência (T) para medicamentos genéricos contendo ibuprofeno e ibuprofeno não genérico. Para cumprir este objetivo utilizaram o ibuprofeno de 400 mg como referência (R), e compostos genéricos com doses de 280 mg. Também foi objetivo deste estudo ajustar modelos PBPK / PD para o ibuprofeno (Cristofolletti e Dressman, 2014).

Devido às pequenas diferenças encontradas na curva concentração no plasma do fármaco e nos efeitos analgésicos e antipiréticos para o ibuprofeno, sugeriu-se que a

resposta farmacodinâmica do fármaco é relativamente insensível às alterações da dose e, conseqüentemente, ao perfil farmacocinético. Por outro lado, as diferenças até cerca de 30% na resposta cinética traduzem-se em variações entre 7,5% e 9% nas respostas farmacodinâmicas. Neste sentido, as simulações sugeriram que o medicamento genérico pode ser considerado terapeuticamente equivalente embora não possa ser considerado farmacocineticamente bioequivalente no que diz respeito à  $C_{max}$ . Este estudo também considerou que o ibuprofeno se comporta como um fármaco da classe BCS classe 1 ou seja um fármaco de boa absorção ao longo de todo o intestino, uma vez que é altamente solúvel e permeável desde o duodeno até ao cólon, Figura 33, e que a sua absorção é fortemente controlada pela taxa de esvaziamento gástrico (Cristofolletti e Dressman, 2014).



**Figura 33.** Distribuição da fração absorvida nos oito segmentos do intestino segundo o modelo de ADAM. Barras rosas (em 5 min) e barras azuis (em 90 min) (adaptado de Cristofolletti e Dressman, 2014).

O estudo também permitiu concluir que uma pequena redução do pH intestinal não afeta a farmacodinâmica do ibuprofeno, devido aos mecanismos de neutralização/proteção do organismo humano com os seus sistemas tampão, assim as diferenças na absorção do

fármaco *in vitro* não têm implicações para a terapia na prática clínica (Cristofolletti e Dressman, 2014).

#### IV. Conclusões

A farmacocinética do ibuprofeno começou a ser objeto de investigação sistemática a partir da década de 70 do século passado, todavia ainda não está completamente esclarecida.

Os resultados dos estudos indicam que o ibuprofeno apresenta um tempo de semivida relativamente curto e que é diferente para os dois isómeros (~2 h para S-ibuprofeno e ~1 h para o R-ibuprofeno) e uma cinética linear até dosagens de 1200 mg; É rapidamente e extensamente absorvido no trato gastrointestinal; Apresenta uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas superior a 98% com um volume de distribuição, após administração oral até 0,2 L/kg; Acumula-se em quantidades apreciáveis nos tecidos inflamados onde haja necessidade de atividade anti-inflamatória/analgésica; e 70 a 80% da dose terapêutica é excretada com a urina e fezes na forma original e metabolitos.

Com vista a explicar as observações anteriores e elucidar a distribuição da molécula têm sido sugeridos diversos modelos farmacocinéticos compartimentais e de base fisiológica.

Inicialmente a farmacocinética da administração oral começou por ser descrita por um modelo monocompartimental extravascular sendo que partir da década de 90 do século passado o modelo que passou a ser mais aceite foi o bicompartimental com um compartimento central representando o sangue e tecidos bem perfundidos ( $V \sim 5$  L) e um compartimento representando os tecidos periféricos ( $V \sim 4$  L) com um caudal intercompartimental  $Q \sim 3$  L/h. A molécula é absorvida com uma constante  $k_a \sim 1,5 h^{-1}$  e eliminada a partir do compartimento central com uma constante  $k_e \sim 0,4 h^{-1}$ . Estes modelos têm em consideração a conversão do isómero R no isómero S. Alguns autores têm defendido a inclusão de um compartimento efeito tendo em conta o desfaseamento entre a concentração plasmática no sangue e a resposta modelando a farmacodinâmica.

Devido ao facto de no modelo bicompartimental os compartimentos não corresponderem a entidades anatómicas ou fisiológicas exatas não é possível calcular a concentração do ibuprofeno e seus metabolitos em órgãos alvo específicos ou tecidos.

Para solucionar este problema em anos mais recentes a farmacocinética dos dois isómeros R e S tem vindo a ser descrita por modelos de base fisiológica.

Para terminar convém referir que globalmente os resultados dos modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos são (pato)fisiologicamente aceitáveis e que estes podem ser utilizados para prever a variação das concentrações de ibuprofeno no plasma e no LCR ao longo do tempo bem como o efeito antipirético do fármaco em bebés e crianças, contudo, deve ter-se presente que as características demográficas e fisiopatológicas individuais do doente tais como idade, patologias, género, peso, etc. introduzem variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos influenciando na farmacocinética e farmacodinâmica do ibuprofeno.

## V. Bibliografia

Almeida, H. E. P. P. J. (2009). *Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno* (Dissertação), Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Antman, E. M. *et al.* (2005). Cyclooxygenase Inhibition and Cardiovascular Risk. *Circulation*, 112, pp. 759-770.

Ardoin, S. P. e Sundry, J. S. (2006). Update on anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, 18, pp. 221-226.

Armijo, J. A. (2003). Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. **Em linha]. Disponível em:** <http://dspace.universia.net/bitstream/2024/480/3/indicea.pdf>. [Consultado em 17 de abril de 2015].

Bannwarth, B. *et al.* (1995). Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in human cerebrospinal fluid. *Br J Clin Pharmacol.*, 40, pp. 266-269.

Barreira, S. (2014). *Matemática Aplicada às Ciências Farmacêuticas com Excel vol.2*. Lisboa: Escolar Editora.

Batlouni, M. (2010). Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro- Vasculares e Renais. *Arq Bras Cardiol.*, 94(4), pp. 556-563.

Bejarano, P. F. (2006). Ibuprofeno y analgesia. *EMB (Ed. Esp.)*, 5., pp. 39-42.

Beringer, P. *et al.* (2001). Development of Population Pharmacokinetic Models and Optimal Sampling Times for Ibuprofen Tablet and Suspension Formulations in Children With Cystic Fibrosis *Therapeutic Drug Monitoring*, 24, pp. 315-321.

Bois, F. *et al.* (2010). PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Science Direct*, 278(3), pp. 256-257.

Brenol, J. C. T. *et al.* (2000). Antiinflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med*, 57, pp. 33-40.

Brochot, C. *et al.* (2005). Lumping in Pharmacokinetics. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 32(5-6), pp. 719-736.

Brune, K. (2007) Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin*, 23, pp. 2985-2995.

Bula do ibuprofeno Generis. INFARMED (2013). [Em linha]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=37118&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37118&tipo_doc=fi). [Consultado em 15 de abril de 2015].

Cann, M. C. (2011). Atom Economy: A Measure of the Efficiency of a Reaction. **Em linha**. Disponível em: <http://www.scranton.edu/faculty/cannm/green-chemistry/english/organicmodule.shtml>. [Consultado em 15 de abril de 2015].

Carmen, L. K. *et al.* (2002). Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues. *Rev Bras Anestesiol*. 4, pp. 498-512.

Chandrasekharan, N. V. *et al.* (2002). Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 99, pp. 13926-1331.

Chiochetta, F. Z. (2008). *Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica*. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia Bioquímica. Erechim: Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai.

Collier, P. S. (1978). Pharmacokinetic modelling of ibuprofen. *Br. J. clin. Pharmac.*, 5, pp. 528-530.

Cristofolletti, R. e Dressman, J. (2014). Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Models Coupled with Pharmacodynamic Models to Assess the Clinical Relevance of Current Bioequivalence Criteria for Generic Drug Products Containing Ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, pp. 1-14.

Davies, N. M. (1998). Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The First 30 Years. *Clinical Pharmacokinetics*, 34 (2), pp. 101-146.

Dewland, P. M. *et al.* (2009). Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol*, 9, pp. 19-23.

Dipiro, J. T. *et al.* (2002). *Concepts in clínica I pharmacokinetics*. 3.ed. S.I.: American Society of Health System Pharmacists.

Duggan, K. C. *et al.* (2011). R)-Profens Are Substrate-Selective Inhibitors of Endocannabinoid Oxygenation by COX-2. *Nat Chem Biol*, 7(11), pp. 803–809.

Edginton, A. N. *et al.* (2009). Parameterization of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for the simulation of ibuprofen pharmacokinetics under exercise and heat stress with evaluation using clinical data. **Em linha]. Disponível em:** [http://www.page-meeting.org/pdf\\_assets/6575-PAGE%202009.pdf](http://www.page-meeting.org/pdf_assets/6575-PAGE%202009.pdf). [**Consultado em** 10 de abril de 2015].

Evans, A. M. (2001). Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin Rheumatol*, 20(S9), pp. 9-14.

Fitzgerald, G. A. e Patrono, C. (2001). The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.*, 345, pp. 433-442.

Fornasini, G. *et al.* (1997). Preliminary Pharmacokinetic Study of Ibuprofen Enantiomers After Administration of a New Oral Formulation (Ibuprofen Arginine) to Healthy Male Volunteers. *Chirality*, 9: pp. 297-302.

Geisslinger, G. *et al.* (1989). Pharmacological differences between R(-)- and S(+)-ibuprofen, *Agents Act*, 1989, 27(3/4), pp. 445-447.

Gibaldi, M., e Perrier, D. (2007). *Pharmacokinetics - Drugs and pharmaceutical sciences*. New York: informa healthcare.

Gregoire, N. *et al.* (2004). Population Pharmacokinetics of Ibuprofen Enantiomers in Very Premature Neonates. *J Clin Pharmacol*, 44, pp. 1114-1124.

Hannu Kokki, M. D. *et al.* (2007). Cerebrospinal Fluid Distribution of Ibuprofen After Intravenous Administration in Children. *PEDIATRICS*, 120(4), pp. e1002-e1008.

Henry, D. A. *et al.* (1998) Adverse drug reactions in the gastrointestinal system attributed to ibuprofen. In: Rainsford KD, Powanda MC (eds) Safety and efficacy of non prescription (OTC) analgesics and NSAIDs. *Kluwer Academic, Dodrecht*, pp 19-45.

Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52, pp. 1145-1149.

Hilário, M. O. E. *et al.* (2006). Antiinflamatórios não-hormonais, inibidores da Cox 2, indicações, efeitos adversos, *J Pediatr (Rio J)*., 82(2 Supl), pp. 206-212.

Jamali, F. e Kunz Dober, C. M. (1999). Pain mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreases serum enantiomer concentration after dental surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 47, pp. 391-396.

Johnson, C. H. *et al.* (2007). NMR spectroscopic studies on the in vitro glucuronide migration kinetics of ibuprofen ((+/-) (R, S) 2-(4-sobutylphenyl) propanoic acid), its metabolites and analogues. *Anal Chem*, 79, pp. 8720-8727.

Júnior, J. O. L. *et al.* (2007). Os antiinflamatórios não hormonais. *Prática hospitalar*, 51, pp. 173-178.

Khalil, F., e Laer, S. (2011). Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *Journal of biomedicine and biotechnology*. ID 907461

Laska, E. M. *et al.* (1986). The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther.*, 40, pp. 1-7.

Loétsch, J. *et al.* (2001). Simultaneous fitting of R- and S-ibuprofen plasma concentrations after oral administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol*, 52, pp. 387-398.

Marques, L. (2009). *Ibuprofeno: Um fármaco com Sucesso*, Departamento e Centro de Química da Universidade de Évora. [Em linha]. Disponível em: [http://www.videos.uevora.pt/quimica\\_para\\_todos/qpt\\_ibuprofeno.pdf](http://www.videos.uevora.pt/quimica_para_todos/qpt_ibuprofeno.pdf). [Consultado em 10 de abril de 2015].

Monografia do Ibuprofeno (2010). Farmacopeia Portuguesa, VIII Edição.

Monteiro, E. C. A. (2008). Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *O reumatologista revisita*, 8(9), pp. 53-63.

Nestorov, I. (1998). Lumping of Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 26(1), pp. 21-46.

Nestorov, I. (2003). Whole body pharmacokinetic models. *Clin. Pharmacokinetic*, 42 (10), pp. 883-908.

Nestorov, I. (2007). Whole body physiologically based pharmacokinetic models. *Informa UK*, 3(2), pp. 1742-5255.

Osswald, W. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. Porto: Porto Editora.

Parrot, N. e Lave, T. (2008). Applications of physiologically based absorption models in drug discovery and development. *Molecular Pharmaceutics*, 4, pp. 760-755.

Patente (2008). Pharmaceutical compositions containing famotidine and ibuprofen and having improved content uniformity. **Em linha**. **Disponível em:** <http://www.google.com/patents/WO2008091957A2?cl=en>. [**Consultado em** 15 de abril de 2015].

Ritschel, W. (1992). *A Handbook of basic pharmacokinetics*. Hamilton: Drug Intelligence.

Ronly Har-Even, M. D. *et al.* (2014). Plasma and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Ibuprofen in Pediatric Patients and Antipyretic Effect: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(9), pp. 1023-1030.

Suri, A. *et al.* (1997). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Enantiomers of Ibuprofen and Flurbiprofen After Oral Administration. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35, pp.1-8.

Trocóniz, I. F. *et al.* (2000). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of the Antipyretic Effect of Two Oral Formulations of Ibuprofen. *Clin Pharmacokinetic*, 38 (6), pp. 505-518.

Vane, J. R. e Botting, R. M. (1995). New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.*, 44, pp. 1-10.

Welling, P. G. (1997). *Pharmacokinetics: process, mathematics, and applications*. 2.ed. Washington: American Chemical Society.

Zhao, P. *et al.* (2012). Best practice in the use of physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation to address clinical pharmacology regulatory questions. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 92(1), pp. 17-20.