Medicina

CONSTRUÇÃO DE UM MODELO DE FARMACOCINÉTICA BASEADA NA FISIOLOGIA DE DOXICICLINA EM HUMANOS

Pablo José Celestino - 4º módulo de Medicina, UFLA, PIBIC/UFLA

Aline Anália Costa e Silva - 4º módulo de Medicina, UFLA, PIBIC/UFLA

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga - 10º módulo de Medicina Veterinária, UFLA

Luisa Oliveira Orlandi - 10º módulo de Medicina Veterinária, UFLA

Isis de Freitas Reigosa - Doutoranda da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Marcos Ferrante - Orientador, FZMV/UFLA - Orientador(a)

Resumo

A farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) é um mecanismo de modelagem e simulação para determinar protocolos terapêuticos para subpopulações com diferentes características patofisiológicas bem como para analisar a metabolização de um fármaco, como a doxiciclina, uma tetraciclina amplamente utilizada para o tratamento de infecções bacterianas intracelulares e na politerapia medicamentosa. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um modelo PBPK de doxiciclina em humanos. O modelo foi desenvolvido a partir de estudos de farmacocinética após administração de 200 mg, pela via intravenosa de doxiciclina em humanos saudáveis por meio do software PK-Sim®. O modelo contemplou as seguintes variáveis: lipofilicidade, fração livre, peso molecular, enzimas de metabolização, pKa da molécula, presença de halogênios, solubilidade em pH neutro, clearance renal e formulações para administração pela via oral. Após a otimização dos parâmetros, a simulação foi realizada para verificar o ajuste do modelo. Posteriormente, o modelo foi refinado de forma que houve correlação entre os dados preditos e observados e o desempenho preditivo do modelo PBPK foi demonstrado a partir da comparação visual de perfis de plasma simulados e observados em estudos clínicos. O modelo permitiu estimar adequadamente as concentrações plasmáticas dos estudos utilizados como base de dados bem como otimizar algumas variáveis: lipofilicidade, fração livre, enzimas de metabolização (CYP3A4 e P-gp), pKa da molécula e presença de halogênios, solubilidade em pH neutro e o valor de clearance renal. Essa modelagem mostrou ser relevante para avaliar o ajuste de doses e a otimização de protocolos terapêuticos e, também, para avaliar a eficácia e segurança farmacológicas na antibioticoterapia adequada usando doxiciclina como fármaco de escolha. Além disso, a modelagem PBPK permitiu prever a farmacocinética plasmática de doxiciclina em humanos, mostrando ser uma ferramenta útil na otimização de doses em pacientes com diferentes idades, condições de doença ou em pacientes com alterações metabólicas que interfiram nas vias de metabolização pelas enzimas CYPs. Este modelo permitirá estimar o impacto da co-administração de doxiciclina com outros fármacos que também sejam metabolizados por essa família de enzimas. O modelo PBPK de doxiciclina administrada pela via intravenosa em humanos foi adequado em descrever a farmacocinética de doxiciclina no plasma de humanos nas condições experimentais estudadas.

Palavras-Chave: Modelagem PBPK, Farmacometria, Doxiciclina.

Instituição de Fomento: PIBIC/UFLA

Link do pitch: <https://youtu.be/Jo3GGxupOpM>