Medicina

Construção de um modelo de farmacocinética baseada na fisiologia de ivermectina em humanos

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

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

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

Carolina Beatriz Carrara - 10º módulo de Medicina Veterinária, UFLA, bolsista PIBIC/CNPq

Frederico Severino Martins - Departamento de Ciências Farmacêuticas, USP Ribeirão Preto

Samantha Mesquita Favoretto - Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras - Orientador(a)

Resumo

A ivermectina (IVM) é um agente antiparasitário amplamente utilizado na prática médica. Durante a pandemia causada pelo novo coronavírus, um estudo demonstrou que a IVM apresenta atividade *in vitro* contra o vírus. Foi assim que os profissionais de saúde e pesquisadores incluíram a IVM nos protocolos de pesquisa com potencial eficácia contra o SARS-CoV-2. Nesse sentido, compreender a farmacocinética (PK) e a penetração da IVM no local da infecção e a ação pretendida, é de extrema importância para estimar novas doses para estudos futuros. O objetivo desse estudo foi estabelecer um modelo de farmacocinética baseada na fisiologia (PBPK) para estimar as concentrações plasmáticas e hepáticas de IVM em pessoas após o tratamento “preventivo” para COVID-19. Foi criado um modelo (PBPK) de IVM por meio do software PK-SIM® 11, que já apresenta os parâmetros fisiológicos e anatômicos humanos e bovinos. Os dados físico-químicos do fármaco foram obtidos pelo site Drugbank e otimizados a partir de um estudo de farmacocinética da IVM via intravenosa em bovinos. Para o ajuste do modelo em humanos foram utilizados os dados da concentração plasmática do estudo de farmacocinética de IVM via oral (VO) em humanos. Finalmente, foi realizada a simulação da concentração plasmática e hepática de IVM após a administração de 0,4mg/kg a cada 24h por 60 dias considerado como “preventivo” para COVID-19. O modelo PBPK de IVM VO em humanos, foi adequado para descrever a farmacocinética deste fármaco no plasma humano, quando comparado a dados de farmacocinética de diferentes estudos. A simulação permitiu observar que as concentrações plasmáticas e hepáticas de IVM foram aumentando ao longo dos 60 dias de uso contínuo, a plasmática atingindo concentrações de cerca de 270 ng/ml e a hepática de 80.000 ng/ml, ambas sem conseguir atingir o estado estacionário. Esta simulação demonstra as altas concentrações deste fármaco acumuladas no fígado e no plasma que poderiam ser responsáveis pelos efeitos adversos observados nas pessoas que realizam o uso contínuo dessas doses de IVM. Posteriormente, este modelo pode ser acoplado a um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PKPD) e gerar um modelo PBPK/PD, que permita estimar o efeito deste fármaco no organismo humano. Este modelo PBPK permitiu prever a farmacocinética plasmática da IVM em humanos e demonstrar as altas concentrações plasmáticas e hepáticas desse fármaco em indivíduos que realizam o seu uso contínuo.

Palavras-Chave: Modelagem PBPK, Ivermectina, COVID-19.

Instituição de Fomento: Universidade Federal de Lavras

Link do pitch: <https://www.youtube.com/watch?v=9hvAW9XAfFU&feature=youtu.be>