

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE ENGENHARIA QUÍMICA  
CURSO DE BACHARELADO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**MONIQUE SCHNEIDER SIMÃO**

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO  
FARMACOCINÉTICO COM FUNDAMENTAÇÃO FISIOLÓGICA  
PARA A ASPIRINA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**PONTA GROSSA**

**2017**

**MONIQUE SCHNEIDER SIMÃO**

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO  
FARMACOCINÉTICO COM FUNDAMENTAÇÃO FISIOLÓGICA  
PARA A ASPIRINA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Engenharia Química, do  
Departamento Acadêmico de  
Engenharia Química, da  
Universidade Tecnológica Federal  
do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Elis Regina  
Duarte

**PONTA GROSSA**

**2017**



---

## TERMO DE APROVAÇÃO

Desenvolvimento de um Modelo Farmacocinético com Fundamentação Fisiológica para a Aspirina  
por  
Monique Schneider Simão

Monografia apresentada no dia 25 de setembro de 2017 ao Curso de Engenharia Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Câmpus Ponta Grossa. O candidato foi arguido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

---

Profa. Dra. Maria Helene Canteri  
(UTFPR)

---

Profa. Dra. Juliana de Abreu Pietrobelli  
(UTFPR)

---

Profa. Dra. Elis Regina Duarte  
(UTFPR)  
Orientador

---

Profa. Dra. Juliana de Paula Martins  
Responsável pelo TCC do Curso de Engenharia Química

## RESUMO

SIMÃO, Monique S. **Desenvolvimento de um modelo farmacocinético com fundamentação fisiológica para a aspirina**. 2017. 69 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Ponta Grossa, 2017.

O objetivo deste trabalho foi avaliar se o desenvolvimento de um modelo farmacocinético com fundamentação fisiológica utilizando as ferramentas da engenharia química é eficaz para simular o metabolismo da aspirina e do ácido salicílico no corpo humano. Os parâmetros e mecanismos dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção das substâncias foram obtidos da literatura. A partir destes, criou-se um modelo da cinética destas substâncias no organismo por meio de balanços de massa, reações químicas, reações enzimáticas e reatores. As equações obtidas na modelagem foram resolvidas no Software MatLab. A resolução das equações do modelo gerou uma curva de concentração *versus* tempo da qual se avaliou os parâmetros concentração máxima atingida, tempo máximo, área sob a curva, biodisponibilidade e *clearance*. A partir da análise dos dados simulados concluiu-se que o modelo foi eficaz para simular o metabolismo da aspirina e do ácido salicílico no corpo humano, demonstrando que a melhoria contínua de modelos como esses pode vir a substituir a utilização de animais em testes de laboratório.

**Palavras-chave:** Aspirina. Ácido salicílico. Metabolismo. Simulação.

## ABSTRACT

SIMÃO, Monique S. **Development of a physiologically based pharmacokinetic model for aspirin**. 69 p. Work of Conclusion Course (Graduation in Chemical Engineer) - Federal Technology University - Paraná. Ponta Grossa, 2017.

The objective of this work is evaluate if the development of a physiologically based pharmacokinetic model utilizing chemical engineering tools is effective to simulate aspirin and salicylic acid metabolism in the human body. The parameters and mechanisms of absorption process, distribution, metabolism and excretion were obtained from literature. Then, a kinetic model for this substances were created through mass balances, chemical reactions, enzymatic reactions and reactors. The equations obtained were solved in MatLab software. The model equations generated a concentration curve versus time from which the parameters maximum concentration achieved, maximum time, area under the curve, bioavailability and clearance were evaluated. From the analysis of the data obtained, it was concluded that the model was effective to simulate the aspirin and salicylic acid metabolism in the human body, showing that the continuous improvement of models like this could be able to substitute the laboratory tests in animals.

**Keywords:** Aspirin. Salicylic acid. Metabolism. Simulation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Exemplo da divisão do corpo humano em compartimentos num modelo PBK .....	19
Figura 2 - Anatomia da circulação pré-sistêmica.....	21
Figura 3 - Gráfico da variação da concentração da droga após administração oral .....	23
Figura 4 – Relação concentração plasmática e efeito para uma dose oral (PO) e .....	25
Figura 5 - Estrutura química da salicina .....	26
Figura 6 - Estrutura química do ácido salicílico .....	26
Figura 7 – Estrutura química do ácido acetilsalicílico .....	27
Figura 8 - Sistema de anéis dos esteroides .....	27
Figura 9 - Estrutura da COX-1 e da COX-2.....	31
Figura 10 - Caminhos de síntese e locais de atuação dos prostanóides .....	32
Figura 11 - Inibição do sítio ativo de ligação do ácido araquidônico (AA) da COX pela aspirina .....	33
Figura 12 - Metabolismo do ácido acetilsalicílico/ácido salicílico .....	35
Figura 13 – Distribuição da droga no organismo .....	40
Figura 14 - Arranjo dos reatores utilizados no modelo desenvolvido neste trabalho .....	41
Figura 15 - Gráfico da variação de massa com o tempo no reator estômago ..	53
Figura 16 - Gráfico da variação de massa da aspirina com o tempo no reator intestino.....	54
Figura 17 - Gráfico da variação de massa do ácido salicílico com o tempo no reator intestino .....	55
Figura 18 - Gráfico da curva de concentração de aspirina no reator pré-sistêmico .....	56
Figura 19 - Gráfico da curva de concentração da aspirina no reator sistêmico	56
Figura 20 - Gráfico da curva de concentração do ácido salicílico no reator pré-sistêmico .....	57
Figura 21 - Gráfico da curva de concentração do ácido salicílico no reator sistêmico .....	57
Figura 22 - Gráfico da concentração da aspirina para uma injeção intravenosa .....	62
Figura 23 – Gráfico da concentração do ácido salicílico para uma injeção intravenosa.....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais tipos de transferência de massa .....	16
Tabela 2 - Constantes utilizadas nas equações do modelo .....	42
Tabela 3 - Valores de constantes de absorção utilizados na simulação .....	53
Tabela 4 - Média e desvio padrão para os parâmetros da aspirina e para o ácido salicílico .....	58
Tabela 5 – Resultado do teste Lilliefors para os parâmetros da aspirina e do ácido salicílico .....	59
Tabela 6 - Parâmetros farmacológicos para a aspirina e para o ácido salicílico encontrados .....	60
Tabela 7 – Resultado para o teste de hipótese da aspirina.....	60
Tabela 8 - Resultado para o teste de hipótese do ácido salicílico.....	60
Tabela 9 - Comparação dos valores de meia vida para a aspirina.....	61
Tabela 10 - Comparação dos valores de biodisponibilidade para a aspirina....	63
Tabela 11 - Comparação dos valores do <i>clearance</i> .....	64
Tabela 12 - Frações simuladas dos metabólitos da aspirina.....	65

## LISTA DE SIGLAS

AG	Ácido Gentísico
AS	Ácido Salicílico
ASA	Ácido Acetilsalicílico
ASL	Ácido Salicilúrico
AUC	Area Under the Curve
Cmax	Concentração Máxima
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 1
CSTR	Continuous Stirred Tank Reactor
GS	Glicuronídeo Salicilacílico
GSF	Glicuronídeo Salicílico Fenólico
NSAIDs	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
PBK	Physiologically Based Pharmacokinetic
PG	Prostaglandina
Tmax	Tempo Máximo
VAT	Volume de Água Tecidual



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
2.1 CINÉTICA QUÍMICA.....	13
2.2 TRANFERÊNCIA DE MASSA .....	14
2.3 REATORES.....	16
2.3.1 Reator Batelada.....	17
2.3.2 Reator Contínuo de Tanque Agitado .....	17
2.3.3 Reator Semi-Batelada .....	17
2.3.4 Reator Membrana.....	17
2.4 MODELOS FARMACOCINÉTICOS COM FUNDAMENTAÇÃO FISIOLÓGICA.....	18
2.5 FISIOLOGIA E ANATOMIA HUMANA.....	20
2.6 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA .....	22
2.6.1 Biodisponibilidade.....	22
2.6.2 Clearance.....	23
2.6.1 Meia Vida.....	24
2.6.2 Concentração Plasmática e Posologia das Drogas.....	24
2.7 ASPIRINA.....	25
2.7.1 Absorção.....	28
2.7.2 Metabolismo Pré-sistêmico da Aspirina.....	29
2.7.3 Distribuição.....	29
2.7.4 Mecanismo de Ação .....	30
2.7.5 Metabolismo.....	34
2.7.6 Metabolismo do Ácido Salicílico .....	34
2.7.6.1 Oxidação .....	35
2.7.6.2 Conjugação com o ácido glicurônico .....	36
2.7.6.3 Conjugação com glicina .....	37
2.7.7 Excreção.....	38
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
3.1 CRIAÇÃO DE UM MODELO BASEADO EM REATORES .....	39
3.2 EQUAÇÕES DE VELOCIDADE DE REAÇÃO .....	43
3.3 BALANÇOS DE MASSA.....	45
3.3.1 Tanque Estômago .....	45
3.3.2 Reator Intestino .....	46
3.3.3 Reator Pré-sistêmico .....	47

3.3.4 Reator Sistêmico .....	49
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as atividades humanas que empregam o uso de animais, a utilização de cobaias de laboratório certamente é a mais polêmica. As tentativas de abolir com esta prática vêm se tornando cada vez mais frequentes um exemplo disto está no surgimento de novas leis, como a lei paranaense de abrangência estadual n. 18.668 de 22/12/2015. Esta lei pune a utilização de animais em testes para o desenvolvimento de cosméticos, produtos de higiene e perfumes, em qualquer cidade do estado do Paraná.

Porém, são poucas as alternativas, principalmente no campo da pesquisa farmacêutica. Antes de ser lançado no mercado, um fármaco necessita passar por inúmeras análises como as de toxicidade, patológicas, de absorção e de excreção. Em muitos casos, ainda não existem outros métodos adequados disponíveis.

As tentativas de criação de modelos teóricos para tentar prever as interações droga-organismo, conhecidos como modelos farmacocinéticos, datam do início do século passado, no entanto, devido à complexidade das equações obtidas, esse campo progrediu somente com o advento de ferramentas computacionais.

Nas últimas décadas modelos com fundamentação fisiológica passaram a ser aplicados em análises toxicológicas e como ferramenta no desenvolvimento de novos fármacos.

De acordo com Penildon (2010), os modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica que simulam e simplificam os sistemas reais do corpo humano, apesar de artificiais e incompletos para representarem a complexidade do organismo, são instrumentos indispensáveis na ciência. Poderão, no futuro, esses modelos substituírem a utilização de cobaias?

Segundo Nestorov (2003) apesar de seu potencial significativo, os modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica não vêm recebendo o desenvolvimento e implementação merecidos. A razão para isso é que para o desenvolvimento e implementação eficaz desses modelos é necessário o emprego de uma grande quantidade de experiência, tempo e recursos.

No entanto, vê-se em Rowland, Peck e Tucker (2011), que com a associação de ferramentas computacionais para a previsão de propriedades físico-químicas e funcionais das moléculas das drogas, haverá uma expansão da

capacidade de simulação desses modelos que irão fornecer muito, senão todo, do conhecimento farmacocinético de uma droga, diminuindo a necessidade de estudos em animais para prever o comportamento dos fármacos.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma visão geral do processo de desenvolvimento de um modelo farmacocinético com fundamentação fisiológica, e verificar se sua associação com ferramentas da engenharia química é eficaz para simular as interações da aspirina com o corpo humano.

Primeiramente serão obtidos os parâmetros necessários para a modelagem matemática. Posteriormente serão empregados reatores na construção de um modelo abstrato do corpo humano, a engenharia das reações químicas será parte fundamental deste processo. Por último o modelo será simulado computacionalmente com o auxílio do software MatLab.

O fármaco para o qual o modelo será desenvolvido é o ácido acetilsalicílico, conhecido popularmente como aspirina, que foi escolhido devido a sua ampla utilização e a existência de uma vasta pesquisa acadêmica sobre esta droga.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

As seis primeiras seções deste referencial tratarão de conceitos essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Os temas abordados abrangerão as áreas da engenharia, da farmacologia e da medicina. Da sétima até a última sessão serão abordados apenas temas relacionados à aspirina e seus metabólitos.

### 2.1 CINÉTICA QUÍMICA

A cinética química é o estudo da velocidade e dos mecanismos das reações químicas. A velocidade de reação é definida como a variação da concentração de um dos reagentes, ou um dos produtos, dividida pelo tempo que a mudança leva para ocorrer. A proporcionalidade entre a velocidade da reação e as concentrações pode ser escrita como uma igualdade por meio da introdução de uma constante  $k$ , chamada de constante de velocidade. Essa constante é característica da reação e da temperatura na qual a reação ocorre. Essa relação da velocidade de reação com a concentração se dá de forma simples nas expressões conhecidas como leis de velocidade (ATKINS; JONES, 2013).

Uma das formas mais comuns dessa dependência é o modelo de lei das potências. Nesse caso, a lei de velocidade é o produto das concentrações das espécies reagentes individuais cada uma delas elevadas a uma potência (FOGLER, 2006, p. 65).

À soma das potências às quais as concentrações das espécies estão elevadas na equação da velocidade dá-se o nome de ordem da reação. Uma reação pode ser de ordem zero, de primeira ordem, de segunda ordem e assim por diante. Um exemplo de lei de velocidade de ordem zero encontra-se na equação (1), e um exemplo de uma lei de velocidade de primeira ordem é dado na equação (2), onde  $C_A$  é concentração da substância A.

$$-r_A = k_A \quad (1)$$

Onde:

- $-r_A$ : velocidade da reação de consumo (caso fosse a velocidade de formação, o sinal seria positivo) de A em unidades de concentração/ tempo;
- $k_A$ : constante da velocidade da reação para a substância A em unidades de concentração<sup>(1-ordem)</sup>/tempo.

$$-r_A = k_A \cdot C_A \quad (2)$$

A velocidade de uma reação pode ser aumentada por meio de catalisadores, que são substâncias que alteram a velocidade sem serem consumidas na reação. As células vivas possuem proteínas que atuam como catalisadores, elas possuem uma pequena região, o sítio ativo, responsável pela reação química, e são chamadas de enzimas (ATKINS; JONES, 2013).

A cinética das reações enzimáticas é descrita pela lei de velocidade de Michaelis-Menten, cuja fórmula matemática é dada na equação (3).

$$-r_s = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \quad (3)$$

Onde:

- $V_{max}$  = velocidade máxima de reação pra uma determinada quantidade de enzimas em unidades de concentração/ tempo;
- $K_m$  = constante de Michaelis para a reação em unidades de concentração;
- $[S]$  = concentração do substrato;
- $r_s$  = velocidade da reação em unidades de concentração/ tempo.

## 2.2 TRANFERÊNCIA DE MASSA

A transferência de massa ocorre quando um componente em uma mistura migra de um ponto a outro devido a uma diferença de concentração entre esses pontos. Esse transporte pode ocorrer tanto por difusão quanto por convecção.

A difusão molecular pode ser definida como a transferência ou movimento de moléculas individuais em um fluido, por meio do movimento aleatório das

moléculas. A difusão ocorre quando o líquido está estacionário (GEANKOPLIS, 1993).

Esse modo de transferência de massa é descrito pela lei de Fick, cuja fórmula matemática é dada na equação (4).

$$J_{AZ} = - D_{AB} \cdot \frac{dC_A}{dz} \quad (4)$$

Onde:

- $D_{AB}$ : coeficiente de difusividade da substância A na substância B;
- $C_A$ : concentração da substância A;
- $Z$ : distância em que ocorre a difusão.

A transferência de massa por convecção ocorre quando as moléculas em um fluido se movimentam de um ponto a outro devido à movimentação do próprio fluido, essa forma de transferência é dada pela equação (5), onde  $V_m$  é a velocidade média do fluido em relação a um ponto estacionário.

$$B_A = V_m \cdot C_A \quad (5)$$

Para o cálculo da taxa molar ( $F$ ) de escoamento da substância A em uma dada direção Z, basta multiplicar o fluxo molar ( $W_{AZ}$ ) nesta direção pela área da seção reta ( $A_C$ ) através da qual o fluido escoará. A equação da taxa está escrita na equação (6).

$$F_{AZ} = A_C \cdot W_{AZ} \quad (6)$$

O fluxo molar da espécie A é dado pela equação (7). Ele é o resultante da soma das transferências de massa que ocorrem tanto devido à difusão ( $J_A$ ) quanto à convecção ( $B_A$ ).

$$W_A = J_A + B_A \quad (7)$$

Existem quatro condições que ocorrem com maior frequência nos problemas de transferência de massa. Na Tabela 1 é dada uma breve explicação sobre cada uma dessas condições, assim com suas respectivas fórmulas matemáticas.

**Tabela 1 - Principais tipos de transferência de massa**

<b>Tipo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Equação</b>
<b>Contradifusão equimolar</b>	Neste caso as mesmas quantidades de A e B se difundem em direções opostas, anulando o termo convectivo.	$W_A = J_A$
<b>Concentrações diluídas</b>	A contribuição da convecção para o fluxo molar é muito pequena e pode ser desconsiderada.	$W_A = J_A$
<b>Convecção forçada</b>	Neste caso a contribuição da difusão é pequena comparada com a da convecção e pode ser desprezada.	$W_A = B_A$
<b>Difusão e transporte convectivo</b>	Deve-se considerar tanto a difusão quanto a convecção na equação do fluxo que para ser resolvida, necessitará que sejam especificadas condições de contorno.	$W_A = J_A + B_A$

Fonte: Adaptado de Fogler (2006)

### 2.3 REATORES

De acordo com Fogler (2006), os reatores são compartimentos projetados para promover reações químicas. Para o projeto de um reator é necessário o desenvolvimento de uma equação que deverá contabilizar além das velocidades das reações envolvidas, as várias espécies entrando e saindo do sistema, processo que é feito por meio de balanços molares. A partir dessa equação geral de balanço de massa pode-se desenvolver as equações de projeto para vários tipos de reatores, como os batelada e de fluxo contínuo.



### 2.3.1 Reator Batelada

Assemelha-se a um tanque com agitação mecânica. Nesse tipo de reator não há fluxos de entrada e saída enquanto a reação está ocorrendo, todos os reagentes são introduzidos de uma só vez, e os produtos obtidos também são retirados de uma só vez. É utilizado em operações de pequena escala e em processos de teste ou que são difíceis de converter para operação contínua (FOGLER, 2006).

### 2.3.2 Reator Contínuo de Tanque Agitado

É um reator cuja entrada e a saída são fluxos contínuos. Neste tipo de reator se assume que devido a sua perfeita agitação, não existe em seu interior gradientes de concentração, temperatura ou de velocidade de reação. É usado principalmente em reações na fase líquida, podendo também ser chamado de reator CSTR (CSTR, do inglês *continuous stirred tank reactor*) (FOGLER, 2006).

### 2.3.3 Reator Semi-Batelada

Seu funcionamento assemelha-se ao do reator batelada, no entanto, permite a retirada ou a adição de componentes de forma contínua durante o processo. A panela de pressão é um exemplo cotidiano de um reator semi-batelada, onde uma quantidade de água e alimento é adicionada de uma só vez em seu interior (entrada em forma de batelada) enquanto o vapor pode fluir constantemente para fora da panela durante a cocção do alimento (saída em fluxo contínuo) (WORSTELL, 2015).

### 2.3.4 Reator Membrana

Reatores membrana são sistemas onde se associa a ação de uma membrana ao funcionamento de reatores tradicionais como o CSTR (GIOTTO, 2015).

A membrana atua como barreira semipermeável entre as moléculas de duas fases líquidas, gasosas ou uma fase líquida e outra gasosa. A separação ocorre

devido ao controle da taxa de movimento das moléculas entre as duas fases exercido pela membrana (GEANKOPLIS, 1993). O fluxo de moléculas através da membrana é dado pela lei de Fick, anteriormente apresentada na equação (4). De acordo com Giotto (2015), a membrana utilizada pode ser de dois tipos:

- Cataliticamente inerte: a membrana não participa diretamente da reação. Ela age apenas como uma barreira para os componentes da reação, permitindo suprimento seletivo de substrato e/ou a separação dos produtos. Esse tipo de reator é conhecido pelo termo geral “reator membrana”;
- Cataliticamente ativa: além da habilidade de separar e compartimentar a membrana também participa da reação, exercendo a função de catalisador. Neste caso adiciona-se na membrana componentes catalíticos como zeólitos ou paládio, ou agregam-se biocatalisadores, como as enzimas, à sua estrutura. Esse tipo de reator é chamado de “reator membrana catalítica”.

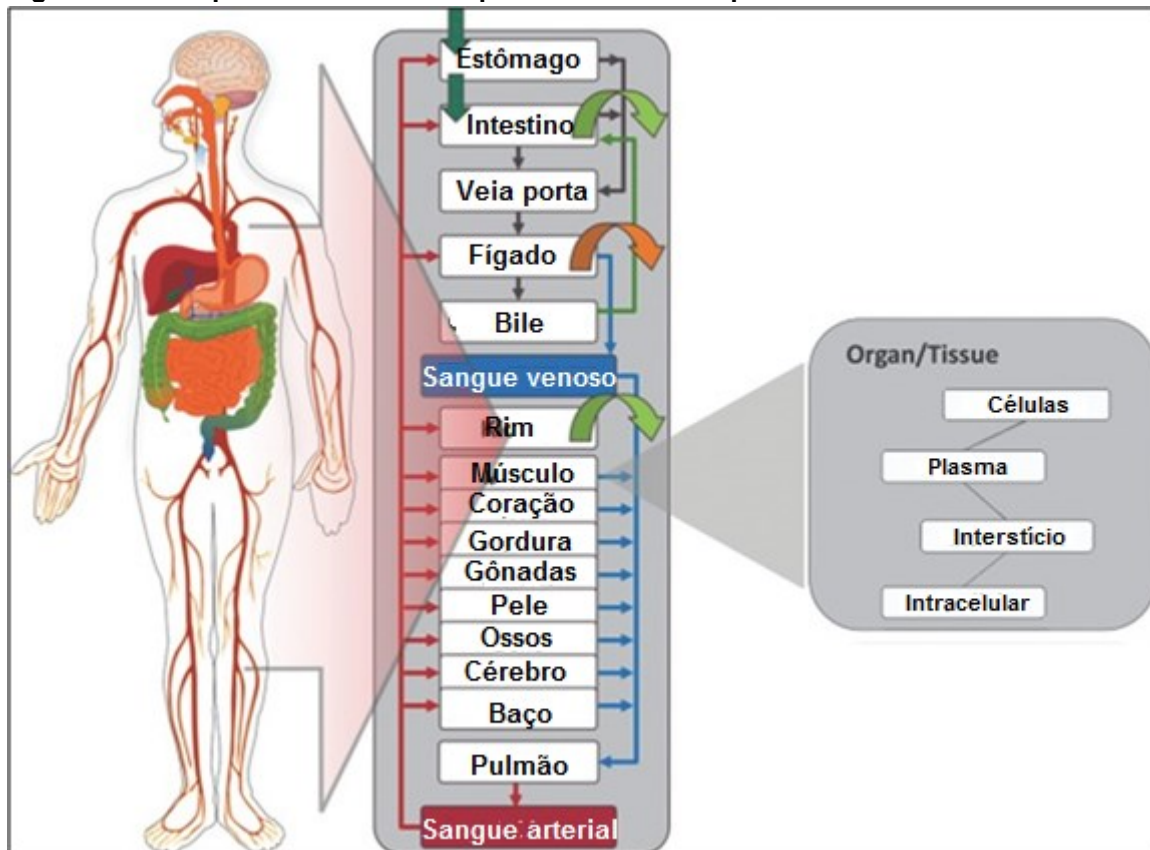
## 2.4 MODELOS FARMACOCINÉTICOS COM FUNDAMENTAÇÃO FISIOLÓGICA

Penildon (2010) define a farmacocinética como o estudo do movimento de uma droga através do organismo que utiliza a metodologia matemática para descrever as variações no tempo dos processos de administração, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das drogas. Ainda segundo o autor, a variável básica desses estudos é a concentração das drogas e dos seus metabólitos nos diferentes fluidos, tecidos e excreções do organismo.

De acordo com Thiel et al. (2015), os modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica (PBK), almejam por uma descrição mecanicista, baseada em conhecimento prévio dos processos fisiológicos que governam o destino de uma droga no corpo. Ainda de acordo com os autores, nos modelos PBK o corpo é descrito por compartimentos que representam diferentes órgãos, estes que por sua vez são conectados por taxas de fluxo sanguíneo, e podem ser subdivididos em células, espaço intersticial, plasma e hemácias, como representado na Figura 1. O modelo é então estabelecido por meio da obtenção de informações fisiológicas do

organismo e por dados físico-químicos, obtidos experimentalmente, da droga a ser investigada.

**Figura 1 – Exemplo da divisão do corpo humano em compartimentos num modelo PBK**



Fonte: Adaptado de Thiel et al. (2015)

De acordo com Penildon (2010), os processos de absorção e transporte de fármacos de uma parte (ou compartimento) do corpo para outra, seguem certas regras da cinética que dizem respeito especialmente à velocidade de transferência e dependem das modalidades de cinética de primeira ordem, de ordem zero ou do tipo Michaelis-Menten.

O metabolismo de uma substância nesses modelos, segundo Gerlowski e Jain (1983), é descrito como uma taxa de reação que na maior parte dos casos de interesse, presume-se seguir ou uma cinética de primeira ordem ou uma cinética de Michaelis-Menten. A excreção das substâncias, que deve ser levada em conta para manter um balanço de massa completo, é definida como a quantidade da droga excretada por unidade de tempo e pode ser descrita como uma aproximação de primeira ordem.

Os órgãos são agrupados de acordo com a similaridade de seus níveis de vascularização (também chamado de nível de perfusão):

Podemos considerar, por exemplo, para certas drogas, o compartimento central representando não só o sangue, mas também o fluido extracelular dos tecidos altamente vascularizados, como o coração, pulmões, fígado, rins e glândulas endócrinas. Em poucos minutos as drogas se distribuem nesse compartimento central, estabelecendo-se e mantendo-se um equilíbrio entre a concentração da droga no sangue e nesses tecidos. O compartimento periférico, neste exemplo, seria formado por tecido menos perfundidos como músculos, pele e gordura, nos quais as drogas penetram mais lentamente (PENILDON, 2010, p. 26).

Os parâmetros fisiológicos como a taxa de fluxo sanguíneo e volume tecidual podem ser determinados experimentalmente, esses valores podem ser encontrados em Umulis et al. (2005).

Os modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica são desenvolvidos utilizando parâmetros cinéticos e fisiológicos para um “homem padrão” definido pela comissão internacional de proteção radiológica como sendo um homem adulto de 70 kg. Os dados são obtidos sempre que possível de indivíduos adultos do sexo masculino com cerca de 70 kg. No caso dos dados serem obtidos de indivíduos com diferentes massas corporais, as taxas de reação são normalizadas por unidade de volume do órgão e multiplicadas pela massa do órgão do homem referencia para obter a taxa de reação para o “homem padrão” (NIEK et al., 2012).

Segundo Fogler (2006) os compartimentos destes modelos podem ser descritos por reatores, cujos volumes serão iguais à soma do volume de água tecidual (VAT) dos órgãos que o compõe e cujas vazões de entrada e saída equivalem à taxa de fluxo sanguíneo circulante. Os dados de concentração-tempo da droga serão obtidos por meio de balanços de massa baseados nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância no corpo.

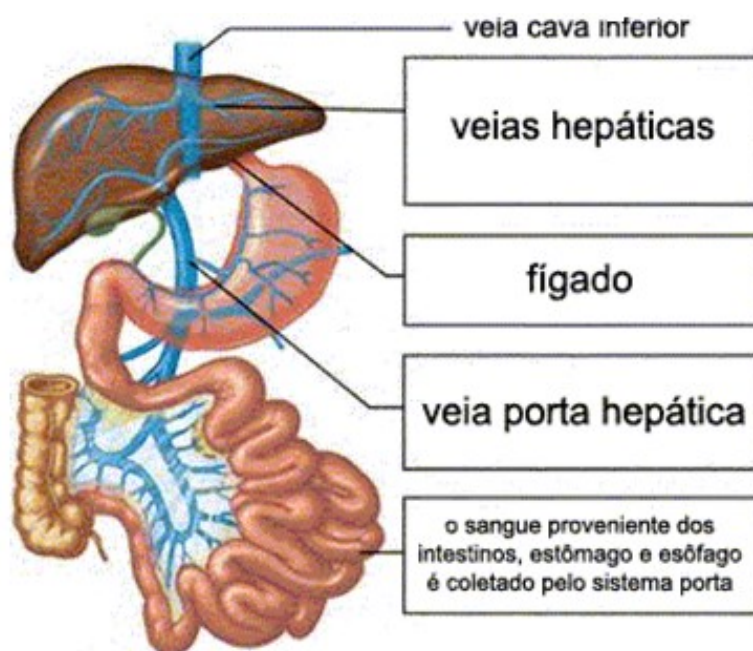
## 2.5 FISILOGIA E ANATOMIA HUMANA

Todas as substâncias administradas por via oral, incluindo os alimentos, estão sujeitas ao metabolismo de primeira passagem ou pré-sistêmico:

Essa forma de metabolismo se refere ao metabolismo de uma droga durante sua passagem do local de absorção para o interior da circulação sistêmica. Todas as drogas administradas por via oral estão sujeitas a enzimas metabolizadoras situadas na parede gastrointestinal e no fígado, aonde chegam através da veia porta (PENILDON, 2010, p. 76).

A veia porta hepática, ou simplesmente veia porta, é responsável por transportar o sangue venoso dos órgãos gastrointestinais e do baço diretamente para o fígado antes de retornar ao coração. O fluxo de sangue da veia porta até o fígado também é chamado de circulação pré-sistêmica. A anatomia da veia porta é fornecida na Figura 2.

**Figura 2 - Anatomia da circulação pré-sistêmica**



**Fonte: HEPCENTRO (2011)**

Após chegar ao fígado por meio da circulação pré-sistêmica, o sangue passa a integrar circulação sistêmica, também chamada de grande circulação. Circulação sistêmica é o nome dado ao caminho percorrido pelo sangue rico em oxigênio que sai do coração para o resto do corpo por via da artéria aorta e de suas ramificações, e que volta para o coração, pobre em oxigênio, através das veias. Aos fluxos sanguíneos que ocorrem entre o coração e o pulmão dá-se o nome de pequena circulação ou circulação pulmonar.

## 2.6 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

De acordo com Brunton, Chabner e Knollman (2011), o dogma fundamental da farmacocinética clínica é o de que existe uma relação entre os efeitos farmacológicos de uma droga e a concentração da droga na circulação sistêmica. O efeito obtido dessa concentração pode ser tanto terapêutico quanto tóxico. A farmacocinética clínica procura dar uma relação quantitativa entre dose e efeito, melhorando a eficácia terapêutica e minimizando efeitos colaterais estabelecendo um regime de utilização adequado dos fármacos.

No estudo da concentração sistêmica (ou plasmática) da droga, utiliza-se um gráfico fundamental em farmacocinética: a curva de concentração da droga pelo tempo. Exemplos desse gráfico encontram-se nas Figuras 3 e 4.

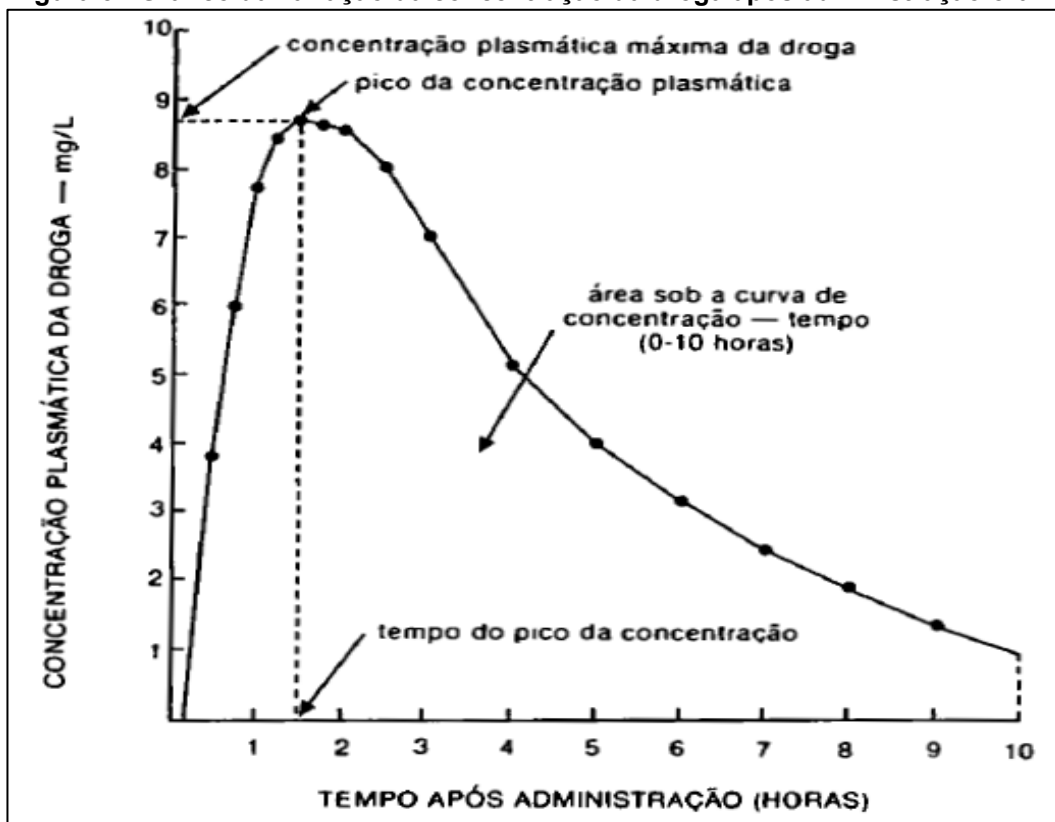
### 2.6.1 Biodisponibilidade

É a fração da droga que entra na circulação sistêmica de forma inalterada após a sua administração, indicando a quantidade de droga que estará disponível para ser utilizada pelo organismo. Define também a velocidade com que a droga ou seu metabólito penetram nos sítios absorptivos do corpo (como pele e mucosas) para em seguida atingirem a circulação sistêmica. A biodisponibilidade é o primeiro dos muitos fatores que determinam a relação entre a dose da droga e a intensidade de sua ação. Diferenças na absorção de uma droga podem resultar em insuficiência terapêutica ou em efeitos tóxicos (PENILDON, 2010).

Existem vários fatores que influenciam na absorção, e conseqüentemente, na biodisponibilidade de um fármaco. De acordo com Penildon (2010) os principais fatores de interferência são:

- Características da droga: a formulação farmacêutica da droga ou o processo de sua industrialização, que ditam características como o tamanho e forma da partícula, forma do cristal, presença de aditivos e conteúdo de umidade dos comprimidos;
- Características do paciente: dentre os muitos fatores estão principalmente o peso corpóreo, a idade, sexo, características genéticas, estresse, ingestão de água ou de alimentos e quadros patológicos.

Figura 3 - Gráfico da variação da concentração da droga após administração oral



Fonte: Penildon (2010)

Para o estudo da biodisponibilidade de um medicamento é necessário que se conheça a concentração máxima da droga ( $C_{max}$ ), que é atingida quando a taxa de droga que entra na circulação sanguínea é igual à taxa na qual esta é removida deste fluido. O tempo máximo ( $T_{max}$ ) que é o tempo decorrido até que a concentração máxima seja atingida, reflete diretamente a taxa de absorção. E a área situada sob a curva de concentração plasmática (AUC, do inglês *area under the curve*), que por sua vez é uma medida fiel da quantidade de droga na circulação sistêmica (PENILDON, 2010). Estes parâmetros estão indicados na Figura 3.

### 2.6.2 Clearance

É a medida da taxa na qual a droga é eliminada de um determinado fluido corporal, também é chamado de taxa de depuração. A este parâmetro estão associados os mecanismos de metabolismo e excreção, já que a droga pode ser eliminada do corpo diretamente ou por meio de metabolizações. Dentre os

processos usuais de eliminação que determinam o *clearance* estão as biotransformações hepáticas, a excreção renal, a eliminação pulmonar e a excreção fecal (PENILDON, 2010).

A eliminação da droga da circulação sistêmica é resultado de processos que ocorrem nos rins e no fígado entre outros órgãos. O *clearance* sistêmico (ou *clearance* corpóreo total) resulta da soma de todos os processos de eliminação que ocorrem no organismo e é obtido por meio da soma das taxas de depuração relativas a cada órgão eliminador (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

O valor deste parâmetro é usualmente constante para a gama de concentrações utilizadas clinicamente. Isso ocorre porque os sistemas de eliminação dos fármacos, como as enzimas metabolizadoras, geralmente não se saturam com estas quantidades de medicamento. Consequentemente o *clearance* é essencialmente uma função linear da concentração da droga em um fluido biológico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

### 2.6.1 Meia Vida

É o tempo necessário para que a concentração da droga na circulação sistêmica caia pela metade, portanto também é um indicador da eliminação da droga no organismo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

### 2.6.2 Concentração Plasmática e Posologia das Drogas

Do ponto de vista farmacocinético, depois que uma droga é absorvida, estuda-se a sua concentração no sangue. O passo imediato de interesse clínico consiste em averiguar se a concentração plasmática da droga se encontra em nível terapêutico, subterapêutico ou excessivamente elevado e tóxico (PENILDON, 2010, p. 61).

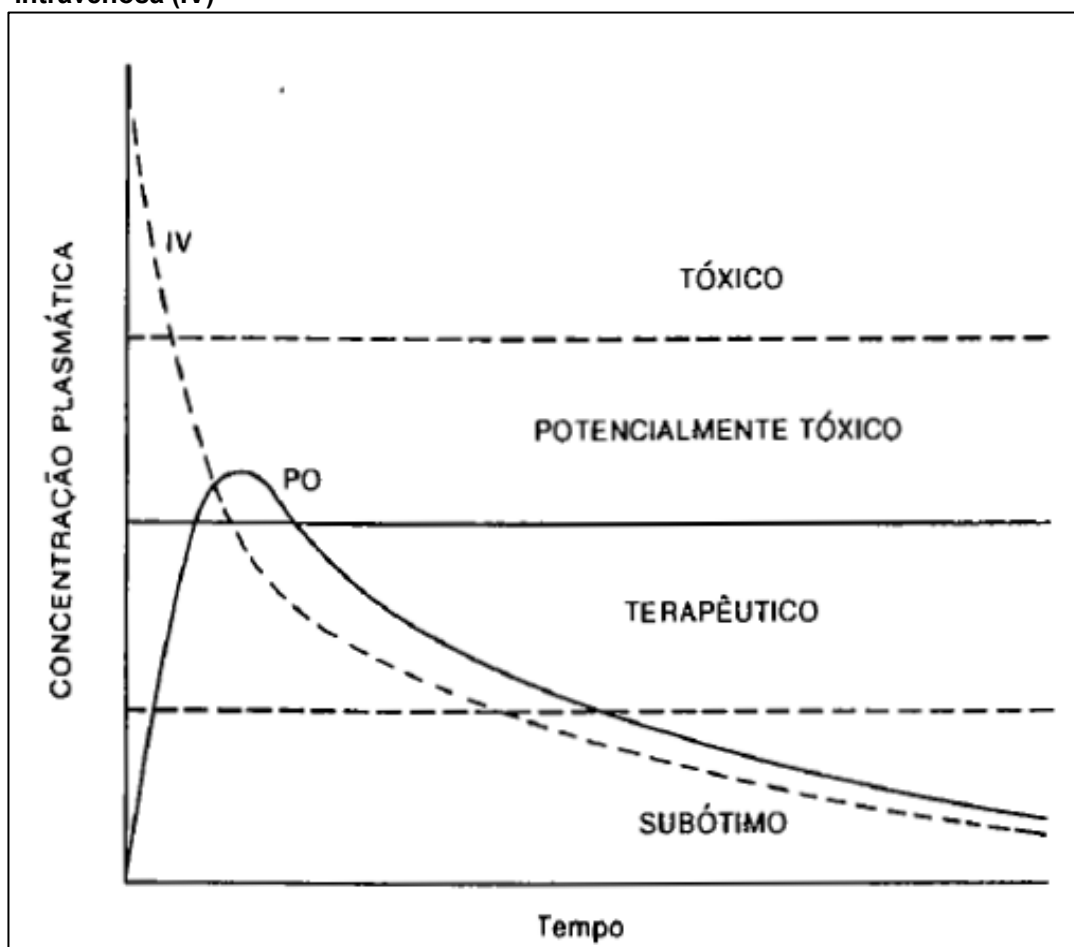
Na maioria das vezes as drogas são administradas em uma série de doses repetitivas ou como uma infusão contínua para manter uma concentração estacionária da droga dentro do intervalo entre a dose eficaz mínima e a dose eficaz máxima (janela terapêutica). Para manter a concentração do fármaco dentro da janela terapêutica a taxa de entradas (administração do fármaco) deve ser igual às



taxas de saída (*clearance* do medicamento) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

Na Figura 4 encontra-se a relação entre a concentração da droga no plasma e seu efeito, a análise foi feita tanto para uma curva após uma administração intravenosa quanto após a ingestão oral do medicamento.

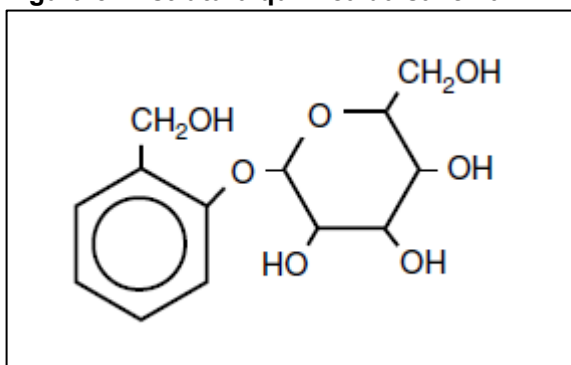
**Figura 4 – Relação concentração plasmática e efeito para uma dose oral (PO) e intravenosa (IV)**



Fonte: Penildon (2010)

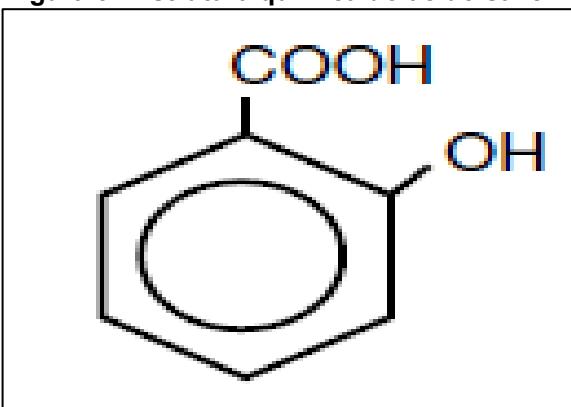
## 2.7 ASPIRINA

A aspirina não é somente o medicamento mais intensivamente estudado, mas também o mais frequentemente utilizado e mais barato, com uma taxa de produção anual imensa (SCHROR, 2009, p. XI).

**Figura 5 - Estrutura química da salicina**

Fonte: (SCHRÖR, 2009)

Blobaum e Marnett (2007) expõem a história desse composto que começou na Grécia antiga onde Hipócrates prescrevia a casca e as folhas do salgueiro para reduzir a febre e aliviar a dor do parto. O componente ativo das folhas foi identificado posteriormente como salicina, cuja estrutura química é apresentada na Figura 5. Muitos séculos depois, em 1832, o químico francês Charles Gerhardt realizou experimentos com a salicina, produzindo ácido salicílico. Em 1860, Kolbe e Lautemann, desenvolveram um método altamente produtivo para a síntese do ácido salicílico a partir do fenol, o composto passou então a ser amplamente utilizado pela população geral como antisséptico e antipirético. A estrutura química do ácido salicílico é fornecida na Figura 6.

**Figura 6 - Estrutura química do ácido salicílico**

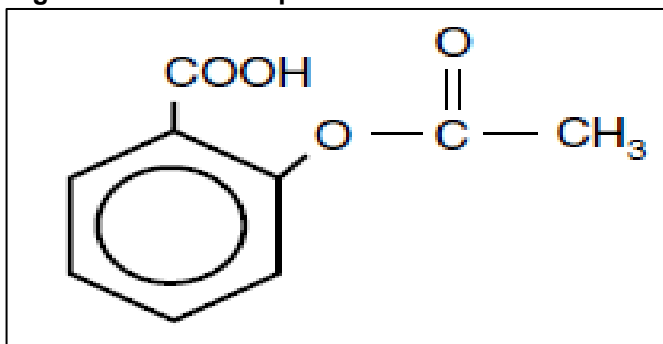
Fonte: Schrör (2009)

Porém, o grande avanço no estudo dos compostos contendo salicina só ocorreu no final do século XIX:

Em 1894, um jovem químico chamado Felix Hoffman, começou a modificar a estrutura do ácido salicílico de forma a reduzir seus efeitos colaterais. Em

10 agosto de 1897, Hoffman conseguiu acetilar o grupo fenol do ácido salicílico e obteve ácido acetilsalicílico em sua forma mais pura. Em 1 fevereiro de 1899 esse composto foi registrado sob o nome de aspirina, e em 1904 começou a ser comercializado em forma de tabletes pela Bayer (FUSTER; SWEENY, 2011, p. 769).

**Figura 7 – Estrutura química do ácido acetilsalicílico**

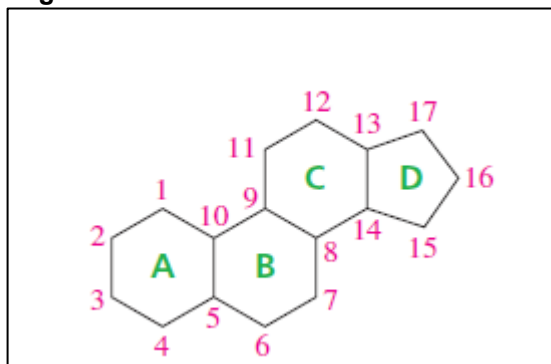


Fonte: Schrör (2009)

De acordo com Fuster e Sweeny (2011), o ácido acetilsalicílico (aspirina), cuja estrutura é fornecida na Figura 7, é uma droga anti-inflamatória não esteroide (NSAID da sigla em inglês) comumente usada no tratamento da dor e inflamação, e na prevenção secundária de doenças cardiovasculares. Há evidências de que a aspirina também possa atuar como agente preventivo contra câncer, especialmente câncer colo-retal.

Esteroides são compostos não polares solúveis em gordura (lipossolúveis), com uma estrutura básica de 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis ligados entre si. Entre as moléculas pertencentes ao grupo dos esteroides estão o colesterol e vários hormônios dentre eles a cortisona e a testosterona (BRUICE, 2006). O sistema de anéis dos esteroides, junto com a numeração de seus carbonos, é apresentado na Figura 8.

**Figura 8 - Sistema de anéis dos esteroides**



Fonte: Bruice (2006)

### 2.7.1 Absorção

O intestino é o principal sítio absorptivo do corpo humano, isto se deve a grande área da membrana absorptiva intestinal. O transporte de substâncias através da membrana ocorre por difusão ou por transporte ativo. No caso da difusão o transporte ocorre pelo movimento cinético através de aberturas na membrana ou de espaços intermoleculares (difusão simples), ou com o auxílio de uma proteína transportadora (difusão facilitada). O transporte ativo ocorre quando uma substância associa-se a uma proteína transportadora e se move na direção oposta a um gradiente de concentração (HALL, 2011).

A taxa de absorção da aspirina após ingestão oral é determinada por vários fatores, particularmente as taxas de desintegração e dissolução dos comprimidos administrados, o pH da superfície da mucosa gastrointestinal e o tempo de esvaziamento gástrico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011).

A aspirina possui baixa solubilidade nas condições ácidas do estômago, mas sua solubilidade aumenta no intestino devido ao aumento do pH. A absorção ocorre majoritariamente nas primeiras partes do intestino devido tanto a maior área de absorção quanto a maior quantidade de substância dissolvida. Logo, tanto por razões farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas o estômago pode ser desconsiderado como sítio de absorção da aspirina (SCHRÖR, 2009).

Segundo Needs e Brooks (1985), depois de ingerida a aspirina é absorvida de acordo com uma cinética de primeira ordem no intestino, onde sofre um metabolismo pré-sistêmico no qual é hidrolisada pela ação de enzimas esterases. Apenas 68% da dose inicial atinge a circulação sistêmica na forma de aspirina. O ácido salicílico formado devido ao metabolismo da aspirina no intestino também é absorvido segundo uma cinética de primeira ordem.

As enzimas esterases catalisam a hidrólise de um grande número de ésteres alifáticos e aromáticos. Elas estão amplamente distribuídas nos organismos vivos, sendo encontradas nos tecidos de vertebrados, insetos, plantas, frutas cítricas, micobacterias, fungos e em mamíferos (MENDONÇA, 1998).

### 2.7.2 Metabolismo Pré-sistêmico da Aspirina

Em Soh et al. (2009) verifica-se que o metabolismo pré-sistêmico da aspirina, caracterizado pela reação de hidrólise catalisada pelas enzimas esterases, segue uma cinética de primeira ordem, cuja constante de velocidade é igual a  $2,08 \text{ hr}^{-1}$ .

### 2.7.3 Distribuição

Após a absorção segue o processo de distribuição da droga pelo corpo, que é realizado pelo plasma. O plasma sanguíneo é um dos componentes do sangue, sua principal função é transportar substâncias pelo corpo. Sendo composto majoritariamente por água e proteínas das quais as mais importantes são: albuminas, globulinas e fibrogênio.

No sangue, quase todas as drogas se subdividem em duas partes: uma livre, dissolvida no plasma, e outra que se liga às proteínas plasmáticas, especialmente à fração albumínica. A parte ligada às proteínas plasmáticas constitui na fração de reserva das drogas e só se torna farmacologicamente disponível no momento em que se converte em porção livre. Forma-se no sangue um equilíbrio entre a parte ligada e a parte livre da droga. À medida que a parte livre é utilizada pelo organismo, a parte ligada vai-se desligando para substituir-aquela parte livre que é distribuída, acumulada, metabolizada e excretada. Além da albumina as globulinas e a hemoglobina também podem ligar-se a determinadas drogas (PENILDON, 2010, p. 67).

Tanto a aspirina quanto o ácido salicílico são transportados pela albumina:

Tanto a aspirina quanto o ácido salicílico unem-se a albumina (que também é acetilada pela aspirina) e ambos são distribuídos na cavidade sinovial, sistema nervoso central, e saliva. A meia vida plasmática da aspirina é de aproximadamente 20 minutos. A queda na concentração de aspirina é associada à rápida elevação na concentração do ácido salicílico. (NEEDS; BROOKS, 1985, p.165).

De acordo com Schrör (2009), após atingir a circulação sistêmica a aspirina continua sendo hidrolisada pelas esterases, que também estão presentes nas hemácias e no plasma. Essa biotransformação do ácido acetilsalicílico produz dois metabolitos ativos: o ácido salicílico e a o grupo acetila reativo, sendo que este último causa a acetilação de enzimas e de várias moléculas no organismo como a

hemoglobina e hormônios. Acetilação é o nome dado à reação de adição de um grupo funcional acetila a um composto orgânico.

Metabólitos ativos são produtos do metabolismo de um fármaco que exercem alguma atividade no organismo, por vezes contribuindo para o efeito terapêutico a droga.

#### 2.7.4 Mecanismo de Ação

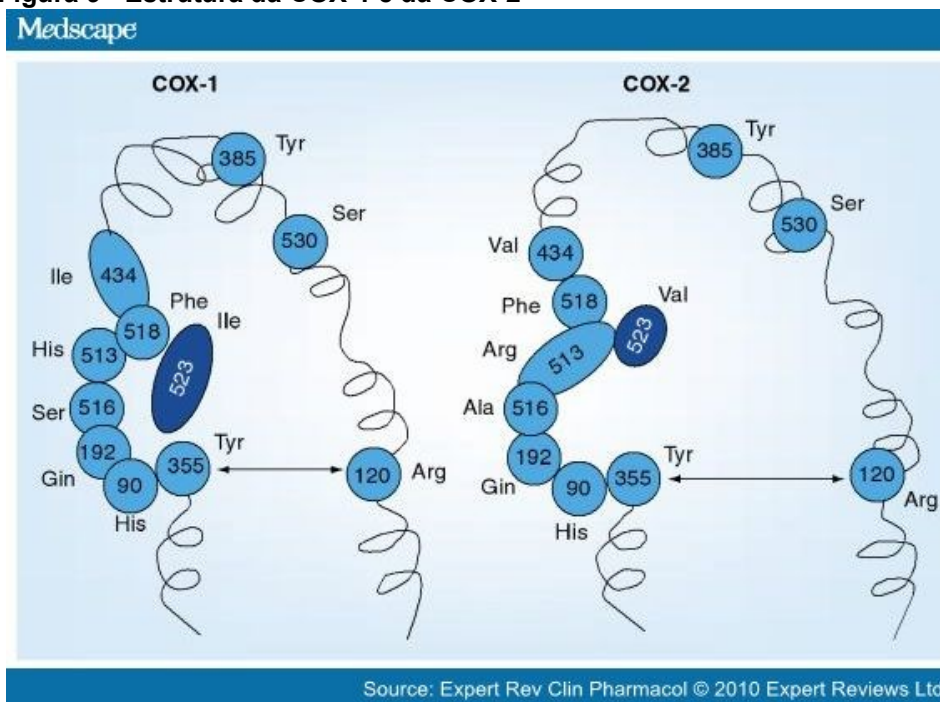
Após entrar na circulação sanguínea e ser distribuída pelo corpo, a aspirina chega aos seus locais de ação. Apesar de o foco deste trabalho estar na farmacocinética desta droga, a seguir será apresentada uma breve explicação sobre a farmacodinâmica da aspirina, ou seja, como este fármaco age no corpo humano em via de produzir os efeitos desejados.

Os efeitos terapêuticos da aspirina na dor e na inflamação são citados por Higuchi et al. (1985) como sendo decorrência de dois mecanismos diferentes, um é por meio da inibição da biossíntese das prostaglandinas por meio da acetilação das enzimas cicloxigenases, e o outro se deve a ação do ácido salicílico, sendo que a atuação deste último ainda não foi totalmente esclarecida.

As cicloxigenases (COX), ou prostaglandina H<sub>2</sub>-sintase são, segundo Nelson e Cox (2011), enzimas do retículo endoplasmático liso, responsáveis pela produção de prostaglandinas e tromboxanos, e que existem em duas isoformas: cicloxigenase 1 (COX-1) e cicloxigenase 2 (COX-2).

Isoformas, ou isoenzimas são enzimas que possuem uma sequência de aminoácidos diferente, mas que catalisam a mesma reação química, as diferenças estruturais entre a COX-1 e a COX-2 podem ser visualizadas na Figura 9.

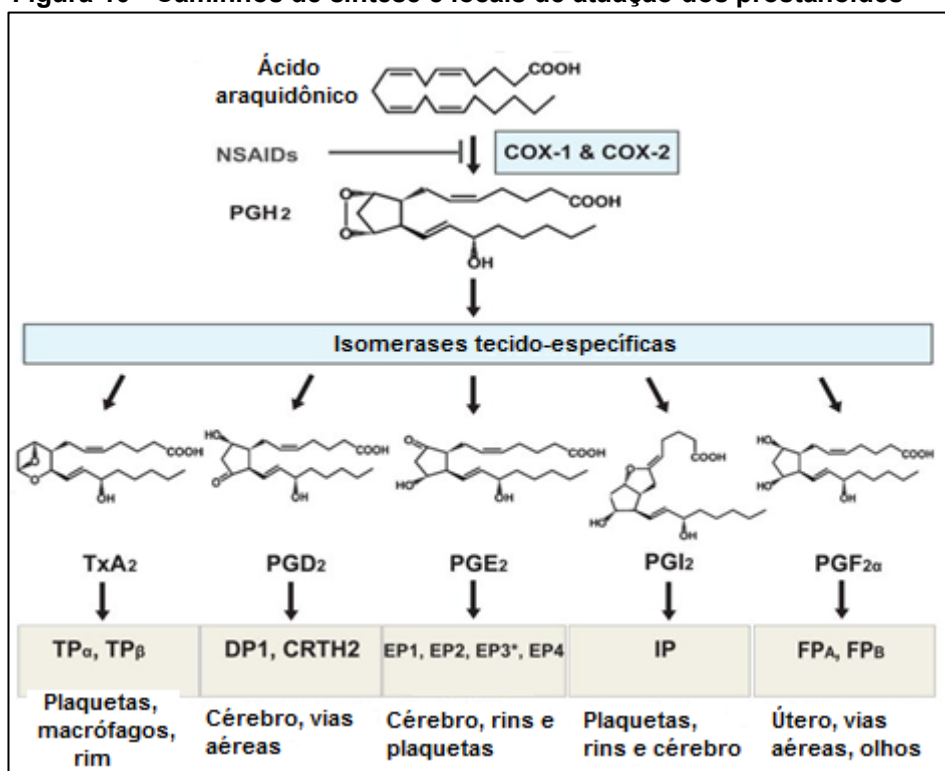
**Figura 9 - Estrutura da COX-1 e da COX-2**



**Fonte: Knights, Mangon e Miners (2010)**

Ainda de acordo com Nelson e Cox (2011), as prostaglandinas e os tromboxanos são substâncias que pertencem a uma classe chamada de eicosanóides sendo, portanto, hormônios que atuam como mensageiros de curta distância, agindo somente em células próximas ao ponto onde foram sintetizados. Os eicosanóides são derivados de um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos chamado ácido araquidônico. As prostaglandinas são subdivididas nos grupos PGE (solúvel em éter) e PGF (solúvel em tampão fosfato), sendo que cada grupo possui vários subtipos. Elas atuam em várias funções biológicas como na contração da musculatura lisa do útero, regulação da função imune, e respostas inflamatórias. Já os tromboxanos são produzidos por uma enzima presente nas plaquetas, a tromboxano-sintase, que converte a prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) em tromboxano A<sub>2</sub>, do qual outros tromboxanos são derivados. Eles atuam na formação dos coágulos e na redução do fluxo sanguíneo no local do coágulo. As prostaglandinas e os tromboxanos também são chamados de prostanóides.

Figura 10 - Caminhos de síntese e locais de atuação dos prostanóides



Fonte: Adaptado de Ricciotti e FitzGerald (2011)

O mecanismo de formação destas duas classes de eicosanóides é dado por Blobaum e Marnett (2007), a primeira reação é a de dupla di-oxigenação do ácido araquidônico no sítio cicloxigenase da enzima e resulta na formação da prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), já a segunda etapa é catalisada pela atividade peroxidase da COX que reduz a PGG<sub>2</sub> em PGH<sub>2</sub> que irá se difundir das proteínas da COX e então será transformada pela ação de diferentes isomerases tecido-específicas em: prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandinas D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), prostaglandina 2 $\alpha$  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), e em tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>).

A Figura 10 contém o fluxograma da produção das diferentes prostaglandinas e tromboxanos no organismo, juntamente com exemplos de tecidos em que essas substâncias são produzidas. Na Figura 10 também está assinalado o local de ação das drogas NSAIDs, ou seja, no processo de conversão do ácido araquidônico em PGH<sub>2</sub>.

De acordo com Williams, Mann e DuBois (1999), a isoforma COX-1 é expressa constitutivamente em vários tecidos incluindo rins, pulmão, estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, e também nas plaquetas, sendo responsável pela produção de prostaglandinas que regulam funções de homeostase incluindo a secreção de mucina gástrica necessária para manter a integridade da mucosa

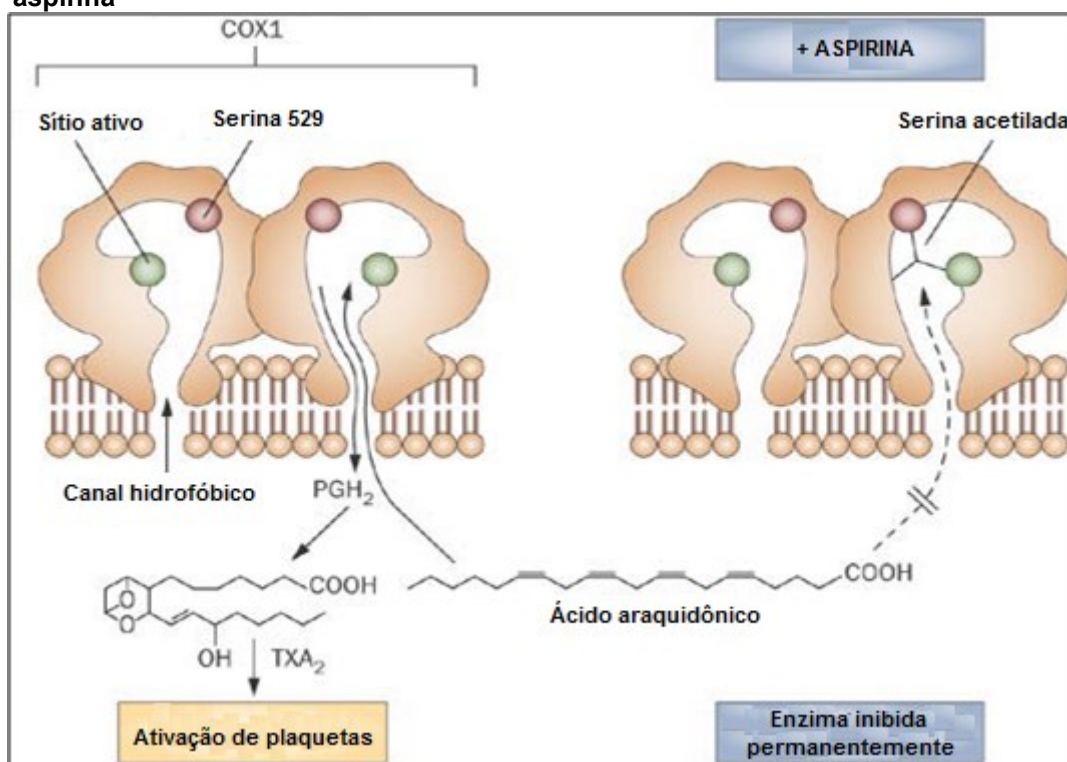


gástrica. Já a segunda isoforma, a COX-2, só está constitutivamente presente na placenta, no cérebro e nos rins.

A formação da COX-2 é na maioria das vezes induzida, como se pode verificar em Fuster e Sweeny (2011), por determinadas substâncias como fatores de crescimento e promotores de tumor, sendo encontrada em reações inflamatórias e de hiperalgesia.

O mecanismo de ação da aspirina em FitzGerald e Loll (2001) se dá através da inibição irreversível da atividade das enzimas cicloxigenases devido a acetilação covalente dos aminoácidos serina 530 (Ser-530) na COX-1 e serina 516 (Ser-516) na COX-2, o que impede o acesso do ácido araquidônico ao sítio ativo dessas enzimas, como demonstrado na Figura 11.

**Figura 11 - Inibição do sítio ativo de ligação do ácido araquidônico (AA) da COX pela aspirina**



Fonte: Adaptado de Sweeny, Gorog e Fuster (2009)

A inibição da COX-2 resulta no efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório da aspirina. A inibição da COX-1 está relacionada à sua atividade antiplaquetária e ao efeito terapêutico em doenças cardiovasculares, não obstante podendo resultar em efeitos colaterais indesejáveis como irritação estomacal e condições ainda mais sérias como hemorragia. A dose de aspirina necessária para

que ocorra a atividade anti-inflamatória e analgésica é maior do que a necessária à ação antiplaquetária porque a afinidade do ácido acetilsalicílico em relação à COX-1 é maior do que a COX-2 (SCHRÖR, 2009).

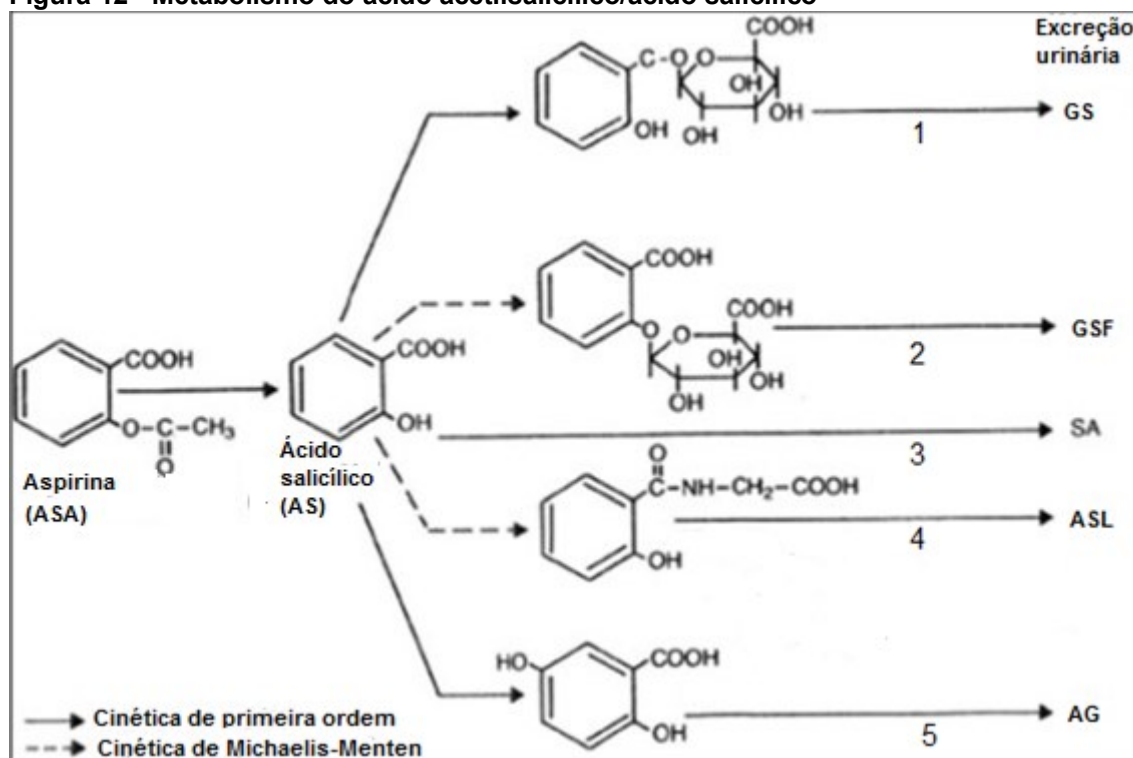
#### 2.7.5 Metabolismo

O objetivo da metabolização é facilitar a excreção dos fármacos. As drogas podem ser metabolizadas por oxidação, redução, hidrólise, hidratação, conjugação, condensação ou isomerização. As enzimas envolvidas no metabolismo estão presentes em vários tecidos, mas geralmente estão mais concentradas no fígado. Para a maioria das drogas o metabolismo acontece em duas fases cujos números refletem diferentes funcionalidades e não uma classificação sequencial. As reações de fase 1 envolvem ou a formação ou modificação de um grupo funcional, ou a separação de substâncias. As reações de fase 2 envolvem a conjugação com uma substância produzida pelo próprio organismo, como por exemplo o ácido glicurônico e a glicina. Os metabólitos (produtos do metabolismo) formados nas reações de fase 2 são mais facilmente excretado pois são mais polares (LE, 2016).

#### 2.7.6 Metabolismo do Ácido Salicílico

As metabolizações do ácido salicílico ocorrem majoritariamente no fígado e resultam na formação de metabólitos tanto de fase 1 (reações de quebra de substâncias), como de fase 2 (reações de conjugação) (SCHRÖR, 2009). As estruturas químicas dos metabólitos do ácido salicílicos estão representadas na Figura 11. O ácido salicílico pode ser metabolizado ou diretamente excretado (caminho 3 da Figura 12).

Figura 12 - Metabolismo do ácido acetilsalicílico/ácido salicílico



Fonte: Adaptado de Dressman et al (2012)

Ácido salicílico é em parte excretado inalterado e a taxa de eliminação é influenciada pelo pH urinário, a presença de ácidos orgânicos e pelo fluxo urinário. O metabolismo do ácido salicílico ocorre pela formação de glucuronídeos (produzindo glicuronídeo salicílico fenólico, e glicuronídeo salicilacílico), conjugação com glicina (produzindo ácido salicilúrico) e oxidação em ácido gentísico (NEEDS; BROOKS, 1985, p.165).

Em Soh et al. (2009) encontra-se que a excreção do ácido salicílico segue uma cinética de primeira ordem, cuja constante de velocidade é igual a  $0,0075 \text{ hr}^{-1}$ .

O nível de formação dos diferentes metabólitos varia com a quantidade de aspirina ingerida, conforme o artigo de Bedford, Cummings e Martin (1965), devido ao fato de que o metabolismo realizado por certo caminho possui um limite máximo, decorrente da saturação enzimática.

### 2.7.6.1 Oxidação

A oxidação é uma reação na qual ocorre a redução do oxigênio, ou de alguma molécula que o contenha em sua fórmula, que leva a formação de uma única substância como produto.

De acordo com Nelson e Cox (2011), a oxidação é uma reação metabólica de fase 1. Essas reações ocorrem nos microssomos hepáticos e requerem o emprego de duas enzimas. A primeira é uma flavoproteína, a NADPH<sup>-</sup> citocromo P450, e a segunda enzima é uma hemoproteína, chamada citocromo P450. Existem mais de 100 isoenzimas do citocromo 450 que diferem pela afinidade por vários substratos e drogas, elas se encontram principalmente no fígado.

Conforme Bojić et al. (2015), a hidroxilação (reação de oxidação onde o oxigênio a ser reduzido provém de um grupo hidroxila) do ácido salicílico se dá majoritariamente pela ação da isoenzima P450 2E1. A hidroxilação leva a formação do ácido gentísico.

Segundo Lorico et al. (1986) essa reação segue uma cinética de primeira ordem, sendo o ácido gentísico o único metabolito ativo do ácido salicílico que pode estar envolvido nos efeitos terapêuticos da aspirina.

Em Soh et al. (2009) encontra-se que a formação do ácido gentísico segue uma cinética de primeira ordem, cuja constante de velocidade é igual a  $0,0023 \text{ hr}^{-1}$ . O ácido gentísico é o metabolito representado no caminho 5 da Figura 12.

#### 2.7.6.2 Conjugação com o ácido glicurônico

O ácido glicurônico é produzido pelo fígado a partir da oxidação de um açúcar simples, a glucose. A sua função é unir-se as substâncias, formando conjugados chamados de glucuronídeos, para torná-las mais solúveis em água e consequentemente mais fáceis de serem excretadas na urina.

A conjugação do ácido salicílico com o ácido glicurônico ocorre da seguinte maneira:

Trata-se da mais importante das reações da fase 2 ou sintéticas. Os compostos que possuem grupo hidroxílico ou carboxílico se conjugam facilmente com o ácido glicurônico, que é um derivado da glucose. As glicuronosiltransferases conjugam a molécula da droga com o ácido glicurônico, por meio de uma ligação de éter, éster ou amida. Como a parte do ácido glicurônico é muito hidrossolúvel, isso torna o conjugado mais solúvel na água, facilitando a sua excreção normalmente. As glicuronosiltransferases constituem uma superfamília de isoformas enzimáticas, cada uma delas com seus substratos específicos e características de regulação (PENILDON, 2010, p.75).

As glicuronosiltransferases são enzimas presentes no fígado, dependendo da isoforma da glicuronosiltransferase que realiza a conjugação, dentre outros possíveis fatores como o pH do meio, forma-se glicuronídeo salicilacílico ou glicuronídeo salicílico fenólico, processo discutido mais detalhadamente em Kuehl et al. (2006).

Em Soh et al. (2009) verifica-se que a formação do glicuronídeo salicilacílico segue uma cinética de primeira ordem cuja taxa de velocidade é  $0,0071 \text{ hr}^{-1}$ , e que a formação do glicuronídeo salicílico fenólico segue a forma clássica de Michaelis-Menten, com velocidade máxima igual a  $32,3 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  e constante de Michaelis igual a  $629 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ .

O produtos da conjugação do ácido salicílico com o ácido glicurônico, por meio de uma ligação de éter, são representadas nos caminhos 1 e 2 da Figura 12, no caminho 1 há a estrutura do glicuronídeo salicilacílico e no caminho 2 a do glicuronídeo salicílico fenólico.

### 2.7.6.3 Conjugação com glicina

A conjugação com glicina é uma reação metabólica de fase 2. A glicina é um aminoácido produzido pelo próprio organismo que se conjuga com ácidos orgânicos para aumentar sua solubilidade em água visando facilitar a excreção urinária.

De acordo com Barreiro e Fraga (2014), a glicina conjuga-se com o ácido salicílico através de uma reação com o tioéster de CoA sob a ação da enzima presentes no fígado, as transacetilases.

A conjugação do aminoácido glicina com o ácido salicílico, segundo Schrör (2009), resulta em ácido salicilúrico que é o metabolito encontrado mais abundantemente na urina de indivíduos medicados com aspirina.

A conversão do ácido salicílico em ácido salicilúrico segue uma cinética de Michaelis-Menten, onde a velocidade máxima ( $V_m$ ) e a constante de Michaelis ( $K_m$ ) são respectivamente:  $60,3 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  e  $338 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (SOH et al. 2009). O ácido salicilúrico é representado no caminho 4 da Figura 12.

### 2.7.7 Excreção

De acordo com Penildon (2010), o parâmetro farmacocinético que representa a excreção de uma droga é denominado *clearance* e é usado para indicar a remoção completa de determinado soluto ou substância de um volume específico de sangue em dada unidade de tempo.

A excreção da aspirina em doses menores que 500mg ocorre majoritariamente (70-75%) como ácido salicílico. Outros metabólitos são glicuronídeo salicílico e glicuronídeo salicílico fenólico (5-10%), ácido salicílico (10%) e ácido gentísico (10%) (SCHRÖR, 2009, p.51).

### 3 METODOLOGIA

Nesta metodologia ao invés de dividir o corpo humano em compartimentos, este será segmentado em um tanque seguido por três reatores, desenvolvidos baseando-se em conceitos fisiológicos e nas particularidades farmacocinéticas da aspirina.

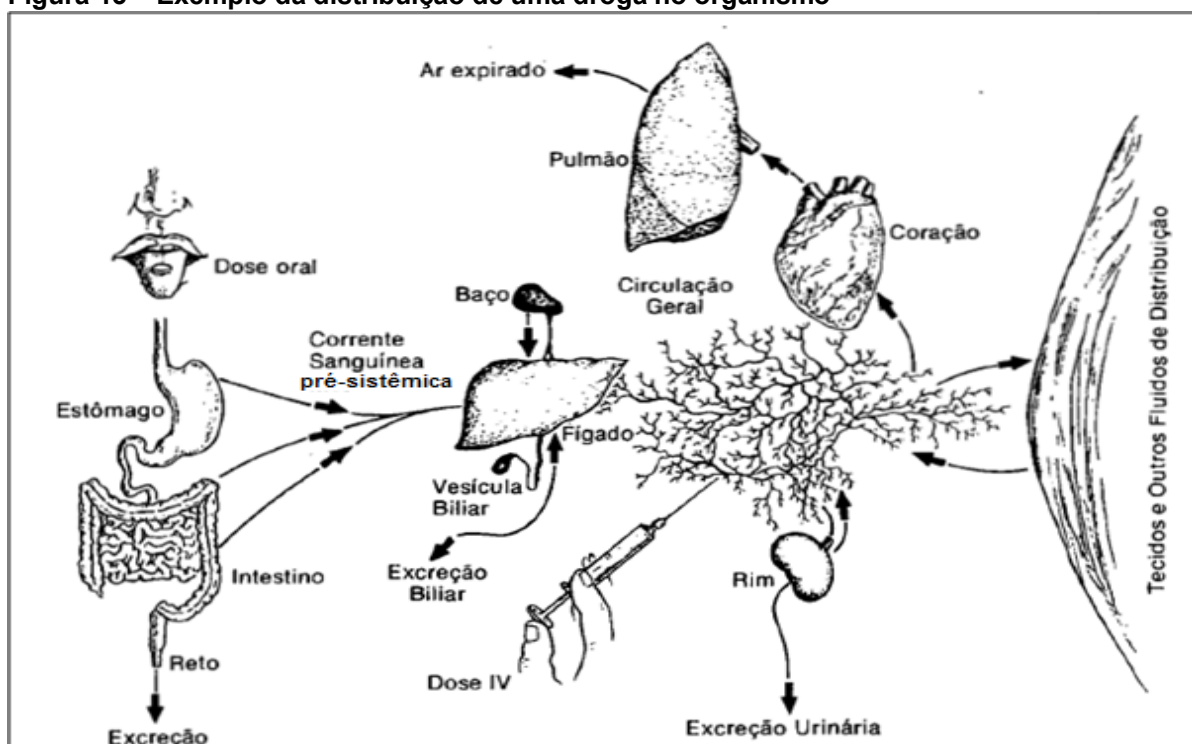
#### 3.1 CRIAÇÃO DE UM MODELO BASEADO EM REATORES

Ao ser ingerido o comprimido de aspirina vai diretamente para o estômago, cuja massa flui constantemente para o intestino, segundo uma determinada taxa de esvaziamento. O estômago foi modelado como um tanque operando em regime semi-batelada, pois uma alimentação em forma de batelada é o processo que mais se assemelha a ingestão de um comprimido, e uma saída em fluxo constante é o processo que melhor se aproxima ao esvaziamento estomacal.

Ao chegar ao interior do intestino, a aspirina se difunde pela membrana intestinal até atingir a circulação da veia porta. Na membrana existem enzimas que hidrolisam a aspirina enquanto esta se difunde, fazendo com que nem toda a quantidade ingerida alcance a circulação pré-sistêmica. Para simular esse mecanismo de absorção/reação o reator intestino foi modelado como um reator membrana catalítica, ou seja, um reator membrana cujo catalisador são enzimas (vide referencial teórico seção 2.3.4). Dessa forma pretende-se simular tanto a absorção quanto o metabolismo pré-sistêmico que ocorrem na membrana intestinal.

O reator pré-sistêmico foi criado devido ao fato de que as substâncias após serem absorvidas pelo intestino entram na circulação da veia porta e são conduzidas primeiramente para o fígado. Logo as substâncias sofrem reações metabolizadoras antes de seguirem para o coração e serem distribuídas para o resto do corpo pela circulação sistêmica. Detalhes da ligação intestino, veia porta e fígado podem ser visualizados nas Figuras 2 e 13. Este reator foi modelado como um CSTR, nele serão agrupadas as funções de receber a aspirina absorvida pelo reator intestino e de simular as reações que ocorrem no caminho percorrido pela droga até que esta chegue à circulação sistêmica.

Figura 13 – Exemplo da distribuição de uma droga no organismo



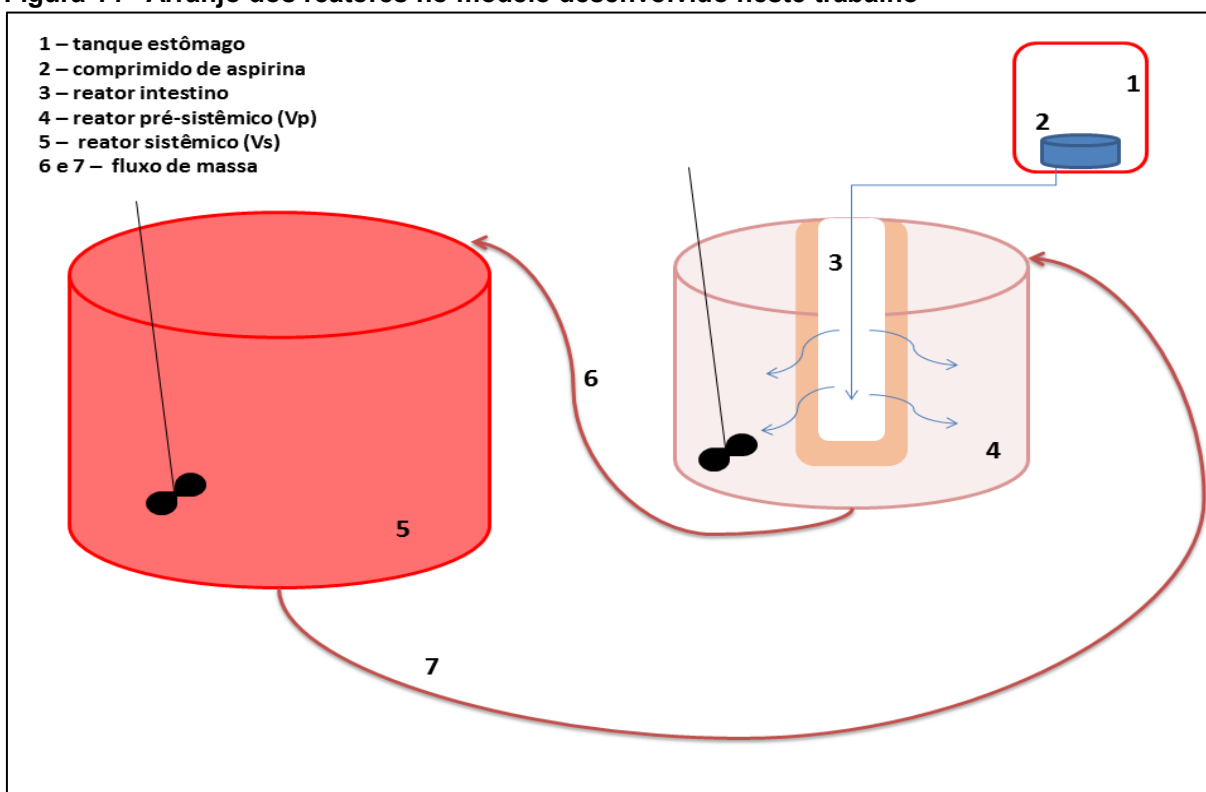
Fonte: Adaptado de Penildon (2010)

Ao atingir a circulação sistêmica as substâncias são distribuídas para todo o corpo, sofrendo novamente processos de metabolização ao entrarem no fígado por meio da artéria hepática, como representado na Figura 13. As substâncias também são removidas da circulação sistêmica por meio da filtração renal. O reator sistêmico foi modelado como um CSTR, cuja função será simular tanto a ação do fígado quanto dos rins, isso será feito por meio de equações cinética que ocorrerão no interior do reator. O sistema criado a partir da associação dos três reatores e do tanque anteriormente descritos está ilustrado na Figura 14.

Os volumes tanto do reator pré-sistêmico quanto do reator sistêmico além do fluxo sanguíneo entre estes reatores foram retirados do artigo de Umulis et al. (2011). Neste artigo o autor dividiu o volume de água tecidual de um homem médio de 69,4 kg em quatro reatores (central, gastrointestinal, fígado e músculo) para simular o metabolismo do álcool no corpo humano. O volume do reator pré-sistêmico ( $V_p$ ) deste modelo será igual ao volume do reator gastrointestinal definido no artigo, nesta mesma lógica, o volume do reator sistêmico ( $V_s$ ) será igual ao do volume reator central e o fluxo sanguíneo entre os reatores sistêmico e pré-sistêmico ( $v$ ) equivalerá ao fluxo de entrada e saída do reator gastrointestinal. Os três valores, assim como todas as constantes utilizadas neste modelo, encontram-se na Tabela 2.



Figura 14 - Arranjo dos reatores no modelo desenvolvido neste trabalho



Fonte: Autoria própria

Para a modelagem deste sistema foram feitas algumas simplificações quanto à fisiologia do corpo humano e a farmacocinética da aspirina:

1. A massa de aspirina, por estar dentro da dose terapêutica, será absorvida completamente pelo intestino (não ocorrendo eliminação de aspirina nas fezes) e será completamente metabolizada em ácido salicílico (não ocorrendo eliminação de aspirina na urina) (SCHRÖR, 2009).
2. O sistema formado pela associação destes reatores irá operar em regime fechado, pois a alimentação é em batelada e não foi considerado um fluxo de saída, que fisiologicamente corresponderia à urina e às fezes. No entanto, os metabólitos do comprimido de aspirina ingerido desaparecerão continuamente do sistema. Isso se dará por meio de equações cinéticas de primeira ordem que corresponderão ao *clearance* destas substâncias.
3. A saturação das enzimas que participam das reações de metabolismo foi desconsiderada.

4. As ligações das substâncias às proteínas plasmáticas (vide referencial teórico seção 2.7.3) foram desconsideradas. Portanto as concentrações calculadas representam a concentração plasmática total das substâncias. O *clearance* calculado para os metabólitos equivalerá ao *clearance* renal.

**Tabela 2 - Constantes utilizadas nas equações do modelo**

Parâmetro	Descrição	Valor	Fonte
$k_{as}$	Constante de consumo da aspirina	2,08 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$K_E$	Constante de esvaziamento estomacal	2,11 hr <sup>-1</sup>	Guo et al (2013)
$V_{maxG}$	Velocidade máxima da reação de formação do glicuronídeo salicílico fenólico	32,3 mg.hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$K_{MG}$	Constante de Michaelis-Menten para a reação de formação do glicuronídeo salicílico fenólico	629 mg.L <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{gs}$	Constante da velocidade de reação de formação do glicuronídeo salicilacílico	0,0071 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$V_{maxA}$	Velocidade máxima da reação de formação do ácido salicílico	60,3 mg.hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$K_{MA}$	Constante de Michaelis-Menten para a reação de formação do ácido salicílico	338 mg.L <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{ag}$	Constante da velocidade de reação de formação do ácido gentísico	0,0023 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{cas}$	Taxa de <i>clearance</i> do ácido salicílico	0,0075 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{csi}$	Taxa de <i>clearance</i> do ácido salicílico	3 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{cag}$	Taxa de <i>clearance</i> do ácido gentísico	0,5 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{cgsf}$	Taxa de <i>clearance</i> do glicuronídeo salicílico fenólico	0,69 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$k_{cgs}$	Taxa de <i>clearance</i> do glicuronídeo salicilacílico	1,4 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$K_{ABS}$	Taxa de absorção intestinal	2,6 < $K_{ABS}$ < 9,24 hr <sup>-1</sup>	Soh et al (2009)
$V_P$	Volume do reator pré-sistêmico	2,4 L	Umulis et al (2005)
$V_S$	Volume do reator sistêmico	11,56 L	Umulis et al (2005)
$v$	Vazão sanguínea entre os reatores sistêmico e pré-sistêmico	900 mL.min <sup>-1</sup>	Umulis et al (2005)

Fonte: Autoria própria

### 3.2 EQUAÇÕES DE VELOCIDADE DE REAÇÃO

A hidrólise do ácido acetilsalicílico (ASA) produzindo ácido salicílico (AS) segue a cinética de primeira ordem apresentada na equação (8).

$$-r_{AS} = k_{as} \cdot C_{asa} \quad (8)$$

Onde:

- $-r_{AS}$ : velocidade de consumo da aspirina;
- $C_{asa}$ : concentração de aspirina.

A conjugação do ácido salicílico com o ácido glicurônico catalisada pelas enzimas glicuronosiltransferases, formando glicuronídeo salicílico fenólico (GSF), segue a cinética de Michaelis-Menten apresentada na equação (9).

$$r_{GSF} = \frac{V_{maxG} \cdot C_{as}}{K_{MG} + C_{as}} \quad (9)$$

Onde:

- $r_{GSF}$ : velocidade da reação de formação do glicuronídeo salicílico fenólico;
- $C_{as}$ : concentração de ácido salicílico.

A conjugação do ácido salicílico com o ácido glicurônico catalisada pelas enzimas glicuronosiltransferases, formando glicuronídeo salicilacílico (GS), segue a cinética de primeira ordem apresentada na equação (10):

$$r_{GS} = k_{gs} \cdot C_{as} \quad (10)$$

A oxidação do ácido salicílico, produzindo ácido gentísico (AG), segue a cinética de primeira ordem apresentada na equação (11).

$$r_{AG} = k_{ag} \cdot C_{as} \quad (11)$$

A conjugação do ácido salicílico com glicina catalisada pelas enzimas transacetilases, produzindo ácido salicilúrico (ASL), segue a cinética de Michaelis-Menten apresentada na equação (12).

$$r_{ASL} = \frac{V_{maxA} \cdot C_{as}}{K_{MA} + C_{as}} \quad (12)$$

O *clearance* renal do ácido salicílico (CAS) é apresentado na equação (13).

$$-r_{CAS} = k_{cas} \cdot C_{as} \quad (13)$$

Onde:

- $-r_{CAS}$ : é a velocidade na qual o ácido salicílico é retirado do fluido;
- $C_{as}$ : é a concentração do ácido salicílico.

O *clearance* renal do ácido salicilúrico (CSL) é apresentado na equação (14).

$$-r_{CSL} = k_{csl} \cdot C_{sl} \quad (14)$$

O *clearance* renal do ácido gentísico (CAG) é apresentado na equação (15).

$$-r_{CAG} = k_{cag} \cdot C_{ag} \quad (15)$$

O *clearance* renal do glicuronídeo salicilacílico (CGS) é apresentado na equação (16).

$$-r_{CGS} = k_{cgs} \cdot C_{gs} \quad (16)$$

O *clearance* renal do glicuronídeo salicílico fenólico (CGSF) é apresentado na equação (17).

$$-r_{CGSF} = k_{cgsf} \cdot C_{gsf} \quad (17)$$

### 3.3 BALANÇOS DE MASSA

A seguir são apresentadas as deduções dos balanços de massa para o tanque e para cada um dos reatores.

#### 3.3.1 Tanque Estômago

Este tanque é alimentado em forma de batelada com um comprimido de aspirina, a taxa de massa que sai do tanque estômago para o intestino é dada pela multiplicação da constante de esvaziamento estomacal ( $K_E$ ) pela massa do comprimido de aspirina ingerido. A equação que representa a vazão mássica que sai do reator é apresentada na equação (18).

$$\dot{m}_E|_{\Delta t} = K_E \cdot M_E|_t \quad (18)$$

Onde:

- $\dot{m}_E|_{\Delta t}$ : vazão mássica que sai do tanque estômago no intervalo  $\Delta t$ ;
- $M_E|_t$ : massa existente no tanque estômago no instante  $t$ .

Logo a equação do balanço de massa para o tanque estômago é dada pela equação (19).

$$M_E|_{t+\Delta t} = M_E|_t - \dot{m}_E|_{\Delta t} \quad (19)$$

Onde:

- $M_E|_{t+\Delta t}$ : massa existente no tanque estômago no instante  $t+\Delta t$ ;
- $M_E|_t$ : massa existente no tanque estômago no instante  $t$ ;
- $\dot{m}_E|_{\Delta t}$ : vazão mássica que sai do tanque estômago no instante no intervalo  $\Delta t$ , equação (18).

### 3.3.2 Reator Intestino

Este reator tem como entrada a massa do comprimido vinda do estômago e como saída a massa de aspirina e de ácido salicílico que se difunde pela membrana. Como a concentração tanto da aspirina como do ácido salicílico em ambos os líquidos separados pela membrana é muito pequena, a transferência de massa será do tipo concentração diluída. O fluxo de massa será simplificado conforme foi apresentada na Tabela 1 e taxa de massa será escrita conforme a equação (20).

$$W_A = - A \cdot P_A \cdot \frac{(C_A - C_P)}{\delta} \quad (20)$$

Onde:

- $A$  é a área de absorção, equivalente a área do intestino;
- $P_A$  é a permeabilidade da membrana a substância;
- $C_A$  é a concentração da substância na alimentação;
- $C_P$  é a concentração da substância no permeado;
- $\delta$  é a espessura da membrana, equivalente a espessura da membrana da mucosa gástrica.

Como  $C_P \ll C_A$ , portanto  $(C_A - C_P) \approx C_A$ . E  $A$ ,  $P_A$ ,  $\delta$  podem ser considerados constantes, a equação (20) pode ser simplificada na forma da equação (21):

$$W_A = K_{ABS} \cdot C_A \quad (21)$$

Onde o valor de  $K_{ABS}$  é dado pela equação (22):

$$K_{ABS} = \frac{P_A \cdot A}{\delta} \quad (22)$$

Para a aspirina o balanço de massa no reator intestino será fornecido pela equação (23), que foi obtida convertendo-se as concentrações em quantidades de massa por meio da eliminação da variável volume.

$$M_{Iasa}|_{t+\Delta t} = M_{Iasa}|_t + \dot{m}_e|_{\Delta t} - W_{ASA}|_{\Delta t} - r_{AS} \quad (23)$$

Onde:

- $M_{Iasa}|_{t+\Delta t}$  : massa de aspirina existente no reator intestino no instante  $t+\Delta t$ ;
- $M_{Iasa}|_t$  : massa de aspirina existente no reator intestino no instante  $t$ ;
- $\dot{m}_e|_{\Delta t}$  : taxa de massa da espécie que saiu do estômago, equação (18);
- $W_{ASA}|_{\Delta t}$  : fluxo de massa que atravessou a membrana do reator intestino por meio de difusão no intervalo  $\Delta t$ , equação (21);
- $-r_{AS}$  : consumo da aspirina no reator intestino devido a reação catalisada pelas enzimas presentes na membrana no intervalo  $\Delta t$ , equação (8).

Para o ácido salicílico o balanço é dado pela equação (24):

$$M_{Ias}|_{t+\Delta t} = M_{Ias}|_t - W_{AS}|_{\Delta t} + r_{AS} \quad (24)$$

### 3.3.3 Reator Pré-sistêmico

O reator possui como entrada o fluxo de massa que sai do reator intestino através da membrana e a massa de aspirina que entra com o fluxo vindo da circulação sistêmica e como saída a vazão mássica que vai para a circulação sistêmica. Para a aspirina o balanço é dado pela equação (25).

$$M_{Pasa}|_{t+\Delta t} = M_{Pasa}|_t + W_{ASA}|_{\Delta t} + \frac{v}{V_S} M_{Sasa}|_t - \frac{v}{V_P} M_{Pasa}|_t + 2 \cdot r_{AS} \quad (25)$$

Onde:

- $M_{Pasa}|_{t+\Delta t}$  : massa de aspirina existente no reator pré-sistêmico no instante  $t+\Delta t$ ;
- $M_{Pasa}|_t$  : massa de aspirina existente no reator pré-sistêmico no instante  $t$ ;
- $W_{ASA}|_{\Delta t}$  : fluxo de massa da aspirina que atravessou a membrana por meio de difusão no intervalo  $\Delta t$ , equação (21);

- $r_{AS}$  : variação de massa da aspirina no reator pré-sistêmico devido a reação catalisada pelas enzimas presentes tanto no fígado quanto no sangue no intervalo  $\Delta t$ , equação (8);
- $v$ : vazão sanguínea entre os reatores pré-sistêmico e sistêmico;
- $V_p$ : volume do reator sistêmico;
- $V_s$ : volume do reator pré-sistêmico.

Para o ácido salicílico o balanço é dado pela equação (26).

$$M_{Pas}|_{t+\Delta t} = M_{Pas}|_t + W_{AS}|\Delta t + \frac{v}{V_s}M_{Sas}|\Delta t - \frac{v}{V_s}M_{Pas}|\Delta t + r_{AS} - r_{ASL} - r_{AG} - r_{GS} - r_{GSF} \quad (26)$$

Onde:

- $r_{ASL}$ : variação de massa do ácido salicílico no reator pré-sistêmico devido a reação de formação do ácido salicílico no intervalo  $\Delta t$ , equação (9);
- $r_{AG}$ : variação de massa do ácido salicílico no reator pré-sistêmico devido a reação de formação do ácido gentísico no intervalo  $\Delta t$ , equação (10);
- $r_{GS}$ : variação de massa do ácido salicílico no reator pré-sistêmico devido a reação de formação do glicuronídeo salicílico no intervalo  $\Delta t$ , equação (11);
- $r_{GSF}$ : variação de massa do ácido salicílico no reator pré-sistêmico devido a reação de formação do glicuronídeo salicílico fenólico no intervalo  $\Delta t$ , equação (12).

Balanço para o ácido salicílico é dado pela equação (27).

$$M_{Pasi}|_{t+\Delta t} = M_{Pasi}|_t + \frac{v}{V_s}M_{Pasi}|\Delta t - \frac{v}{V_s}M_{Pasi}|\Delta t + r_{ASL} \quad (27)$$

Balanço para o ácido gentísico é dado pela equação (28).



$$M_{Pag}|_{t+\Delta t} = M_{Pag}|_t + \frac{v}{V_S} M_{Pag}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Pag}|\Delta t + r_{AG} \quad (28)$$

Balço para o glicuronídeo salicilacílico é dado pela equação (29).

$$M_{Pgs}|_{t+\Delta t} = M_{Pgs}|_t + \frac{v}{V_S} M_{Pgs}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Pgs}|\Delta t + r_{GS} \quad (29)$$

Balço para o glicuronídeo salicílico fenólico é dado pela equação (30).

$$M_{Pgsf}|_{t+\Delta t} = M_{Pgsf}|_t + \frac{v}{V_S} M_{Pgsf}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Pgsf}|\Delta t + r_{GSF} \quad (30)$$

### 3.3.4 Reator Sistêmico

O reator sistêmico foi modelado de forma semelhante ao reator pré-sistêmico, variando somente o fluxo de entrada e saída. Para a aspirina o balanço é dado pela equação (31).

$$M_{Sasa}|_{t+\Delta t} = M_{Sasa}|_t - \frac{v}{V_S} M_{Sasa}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pasa}|_t + 2.r_{asa} \quad (31)$$

Para o ácido salicílico o balanço é dado pela equação (32).

$$M_{Sas}|_{t+\Delta t} = M_{Sas}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pas}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Sas}|\Delta t + r_{AS} - r_{ASL} - r_{AG} - r_{GS} - r_{GSF} - r_{CAS} \quad (32)$$

Onde  $r_{cas}$  é o *clearance* do ácido salicílico, fornecido na equação (13). O balanço para o ácido salicilúrico é dado pela equação (33).

$$M_{Sasi}|_{t+\Delta t} = M_{Sasi}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pasi}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Sasi}|\Delta t + r_{AS} - r_{CSL} \quad (33)$$

O balanço para o ácido gentísico é dado pela equação (34).

$$M_{Sag}|_{t+\Delta t} = M_{Sag}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pag}|\Delta t - \frac{v}{V_S} M_{Sag}|\Delta t + r_{AG} - r_{CAG} \quad (34)$$

O balanço para o glicuronídeo salicilacílico é dado pela equação (35).

$$M_{Sgs}|_{t+\Delta t} = M_{Sgs}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pgs}|_{\Delta t} - \frac{v}{V_s} M_{Sgs}|_{\Delta t} + r_{GS} - r_{CGS} \quad (35)$$

O balanço para o glicuronídeo salicílico fenólico é dado pela equação (36).

$$M_{Sgsf}|_{t+\Delta t} = M_{Sgsf}|_t + \frac{v}{V_p} M_{Pgsf}|_{\Delta t} - \frac{v}{V_s} M_{Sgsf}|_{\Delta t} + r_{GSF} - r_{CGSF} \quad (36)$$

As equações serão resolvidas no software MatLab. Serão utilizados apenas dados obtidos do reator sistêmico, pois este irá equivaler à concentração plasmática, que é o parâmetro comumente utilizado nas análises farmacocinéticas e nos artigos científicos. Será gerada uma curva de concentração plasmática *versus* o tempo, a partir dessa curva serão obtidos os parâmetros concentração máxima ( $C_{MAX}$ ), tempo para atingir a concentração máxima ( $T_{MAX}$ ) e área sob a curva (AUC).

O valor da meia-vida será obtido através da equação (37), onde  $K$  é a soma das constantes de velocidade das reações que a substância participa. No caso do ácido salicílico as equações de Michaelis-Menten foram aproximadas para uma equação de velocidade de primeira ordem para se adequarem a equação (37). Isso foi feito assumindo que  $K_m + [S] \approx K_m$ .

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \quad (37)$$

Para o cálculo da biodisponibilidade é necessário realizar a simulação de uma dose intravenosa de aspirina, para isso exclui-se os reatores estômago e intestino e a dose inicial é adicionada diretamente no reator sistêmico. O balanço de massa da aspirina para o reator pré-sistêmico será então fornecido pela equação (38).

$$M_P|_{t+\Delta t} = M_P|_t + \frac{v}{V_s} M_S|_t - \frac{v}{V_p} M_P|_t + 2 \cdot r_{AS} \quad (38)$$

E o balanço de massa do ácido salicílico para o reator pré-sistêmico será fornecido pela equação (39). Não é necessário alterar os balanços de massa do reator sistêmico para nenhuma das duas substâncias.

$$M_{Pas}|_{t+\Delta t} = M_{Pas}|_t + \frac{v}{V_S} M_{Sas}|_{\Delta t} - \frac{v}{V_S} M_{Pas}|_{\Delta t} + r_{AS} - r_{ASL} - r_{AG} - r_{GS} - r_{GSF} \quad (39)$$

Obtêm-se então as curvas de concentração plasmática *versus* o tempo para uma dose intravenosa, da quais serão calculadas as áreas sob a curva ( $AUC_{iv}$ ) para as duas substâncias. A biodisponibilidade, que é o parâmetro que fornece a fração da droga que entra na circulação sistêmica de forma inalterada, será calculada pela equação (40).

$$F = \frac{AUC}{AUC_{iv}} \quad (40)$$

O *clearance* sistêmico, parâmetro que mede a facilidade com que uma droga é eliminada do corpo, será calculado pela equação (41):

$$CL = \frac{F \cdot DOSE}{AUC} \quad (41)$$

Os parâmetros  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC$  e a biodisponibilidade serão comparados com os testes experimentais realizados em humanos, disponíveis em Kanani, Gatoulis e Voelker (2015) e Schrör (2009). A comparação será feita via teste de hipótese, onde a hipótese a ser testada é a de que a média dos valores encontrados por meio da simulação é igual à média encontrada na literatura.

Os parâmetros meia vida e *clearance* serão comparados com os encontrados em Schrör (2009) e Hall (2011) por meio de análises de desvio. O regime de doses da aspirina poderá ser calculado por meio da equação (42).

$$\text{Taxa de doses} = \frac{C_{alvo} \cdot CL}{F} \quad (42)$$

Onde  $C_{alvo}$  é a concentração plasmática que se deseja manter constante, a taxa de doses será em unidades de massa/tempo. O valor obtido será comparado com o encontrado nas bulas do medicamento.

Para simular as quantidades totais de ácido salicílico, ácido salicílico, ácido gentísico, glicuronídeo salicílico e glicuronídeo salicílico fenólico, que seriam

eliminadas pela urina, será calculada a massa formada de cada metabólito, conforme a equação (43).

$$M_{\text{met.}} = k_{\text{CL}} \cdot \text{AUC}_{\text{met.}} \quad (43)$$

Onde  $k$  são as taxas constantes do *clearance* renal, e  $\text{AUC}_{\text{met.}}$  a área sob a curva de concentração do metabólito em questão. Por exemplo, para calcular a massa de ácido gentísico formada, a equação (43) assumiria a forma da equação (44).

$$M_{\text{ag}} = k_{\text{CAG}} \cdot \text{AUC}_{\text{ag}} \quad (44)$$

Com os dados simulados para as massas dos metabólitos, será calculada a fração de ácido salicílico que será eliminada na forma de cada um dos metabólitos. Essa aproximação será feita por meio da equação (45).

$$\%_{\text{met.}} = \frac{M_{\text{met.}}}{M_{\text{as}}} \quad (45)$$

Onde  $M_{\text{met}}$  é a massa do metabólito que se deseja calcular a fração e  $M_{\text{as}}$  é a massa de ácido salicílico que entrou na circulação sistêmica, obtida pela multiplicação da sua biodisponibilidade pela massa de aspirina ingerida. Os valores da fração eliminada serão calculados para o ácido salicílico, ácido salicilúrico, ácido gentísico, glicuronídeo salicilacílico e glicuronídeo salicílico fenólico, e comparados com os encontrados em Schrör (2009) por meio de análises de desvio. As equações da biodisponibilidade, do *clearance* sistêmico e da meia-vida foram obtidas de Brunton, Chabner e Knollman (2011).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para a resolução dos balanços de massa apresentados no capítulo 3 foram retirados 29 valores do intervalo de taxas de absorção para um comprimido comum contendo 500mg de ácido acetilsalicílico. Esse intervalo, que varia entre 2,6 a 9,24 horas, foi retirado de Soh et al (2009). Os valores de taxa de absorção utilizados foram obtidos com um espaço de 0,24 do primeiro até o último valor e estão apresentados na Tabela 3.

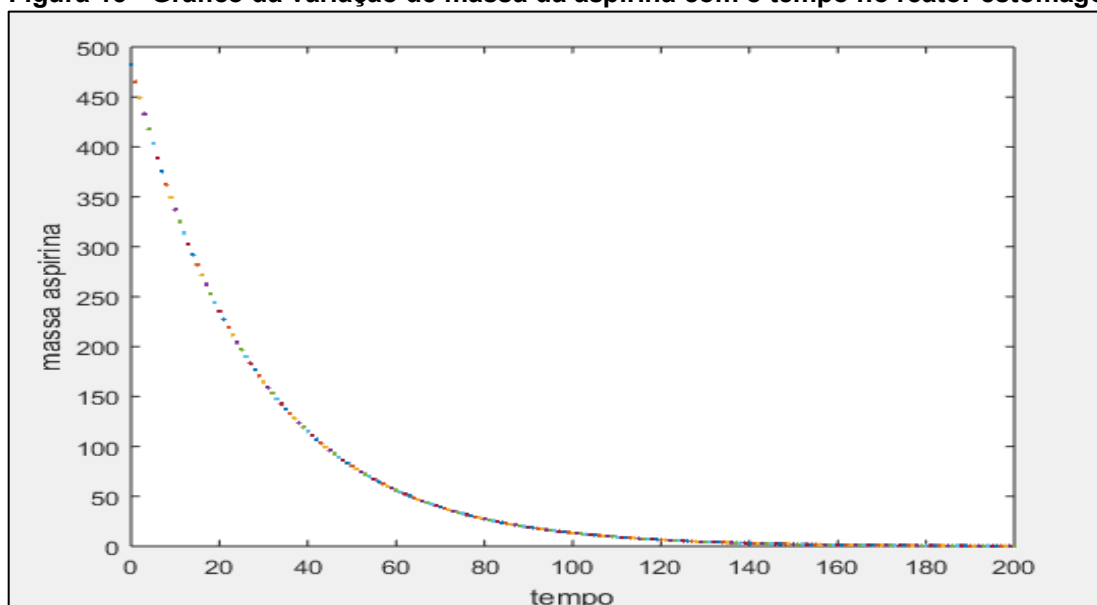
**Tabela 3 - Valores de constantes de absorção utilizados na simulação**

Valores das constantes de absorção em $\text{min}^{-1}$					
0,0433	0,0633	0,0833	0,1033	0,1233	0,1433
0,0473	0,0673	0,0873	0,1073	0,1273	0,1473
0,0513	0,0713	0,0913	0,1113	0,1313	0,1513
0,0553	0,0753	0,0953	0,1153	0,1353	0,154
0,0593	0,0793	0,0993	0,1193	0,1393	

Fonte: Autoria própria

Para cada valor de taxa de absorção foi gerada uma curva de concentração plasmática *versus* o tempo para a aspirina e para o ácido salicílico. Na Figura 15 encontra-se o gráfico com a curva de variação de massa *versus* o tempo da aspirina para o reator estômago.

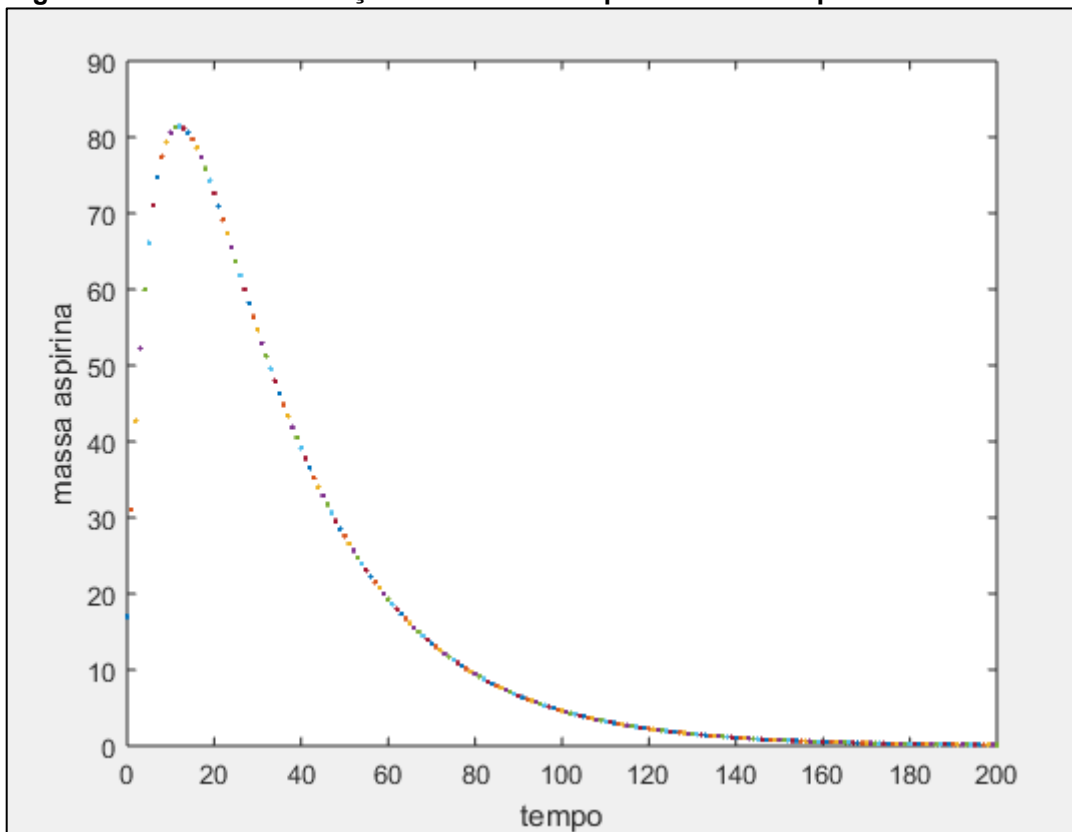
**Figura 15 - Gráfico da variação de massa da aspirina com o tempo no reator estômago**



Fonte: Autoria própria

Analisando-se o gráfico nota-se que a massa inicial no reator equivale a do comprimido de aspirina ingerido, e que com o decorrer do tempo a massa diminui conforme o comprimido é transferido para o reator intestino. No reator estômago não existe massa de ácido salicílico, já que neste modelo este metabólito só começará a ser formado no reator intestino.

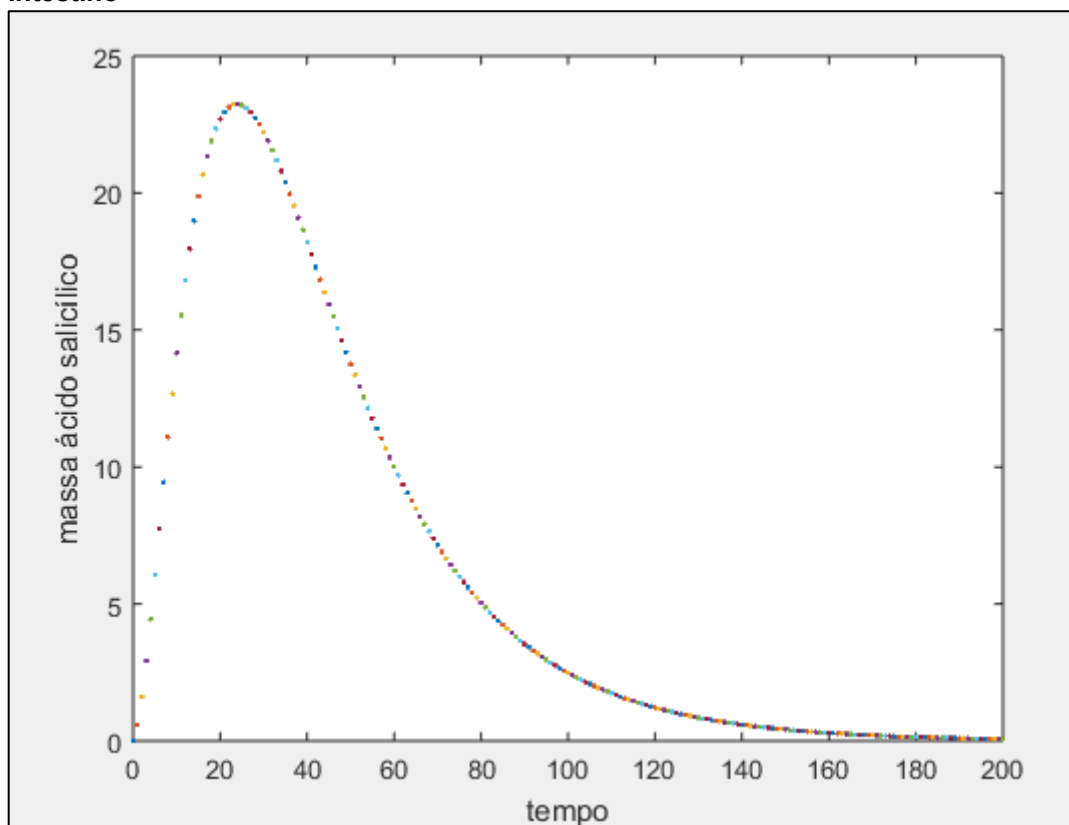
**Figura 16 - Gráfico da variação de massa da aspirina com o tempo no reator intestino**



Fonte: Autoria própria

A curva de quantidade de massa *versus* o tempo obtida para a aspirina no reator intestino, utilizando a média das taxas de absorção do intervalo, encontra-se na Figura 16, já a curva obtida para o ácido salicílico encontra-se na Figura 17.

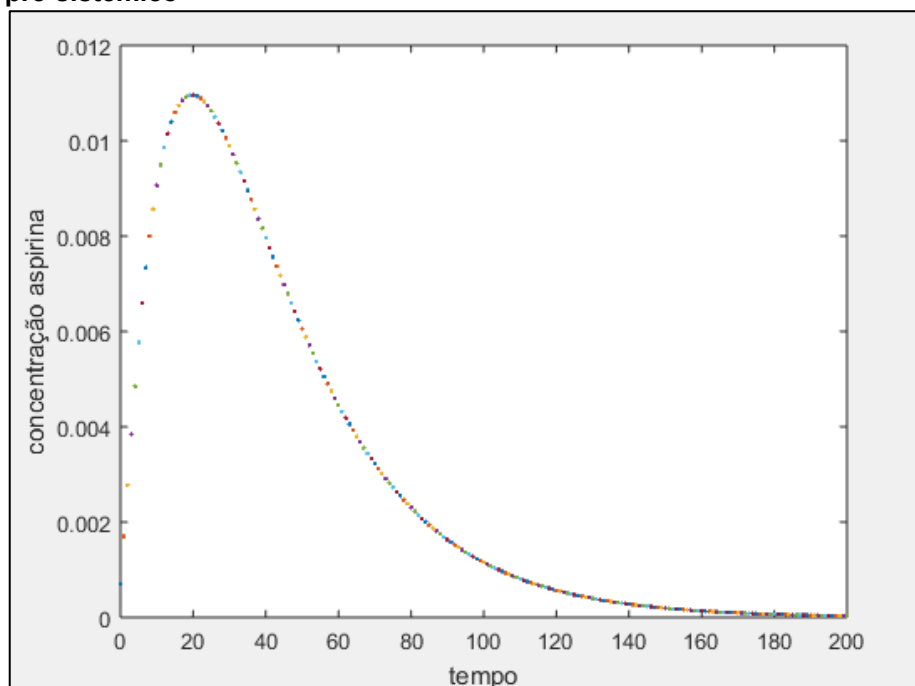
**Figura 17 - Gráfico da variação de massa do ácido salicílico com o tempo no reator intestinal**



**Fonte: Autoria própria**

Comparando a Figura 16 e a Figura 17 verifica-se que é necessário um tempo maior para que concentração do ácido salicílico atinja seu nível máximo, isso evidencia o fato de que este composto é formado a partir da reação de hidrólise da aspirina. No entanto depois de atingida as concentrações máximas, o gráfico de ambas as substâncias assumem uma curvatura muito semelhante, isso se deve ao fato das constantes das taxas de absorção serem iguais.

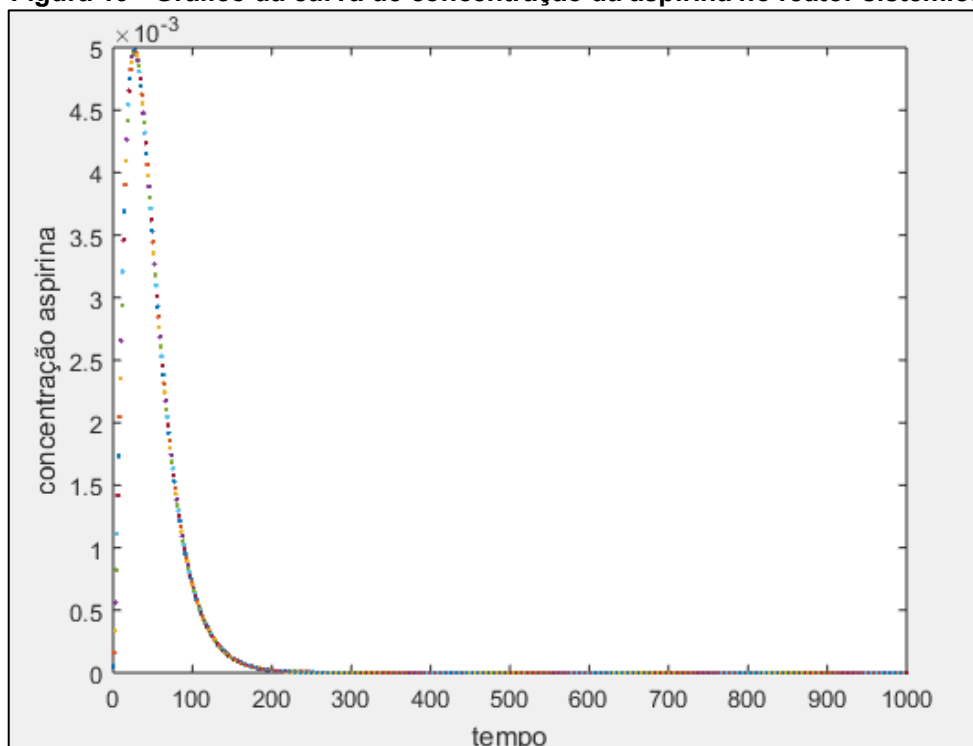
**Figura 18 - Gráfico da curva de concentração de aspirina no reator pré-sistêmico**



Fonte: Autoria própria

As curvas de concentração *versus* o tempo, obtidas para a aspirina nos reatores pré-sistêmico e sistêmico, utilizando a média das taxas de absorção do intervalo, encontram-se respectivamente na Figura 18 e na Figura 19.

**Figura 19 - Gráfico da curva de concentração da aspirina no reator sistêmico**

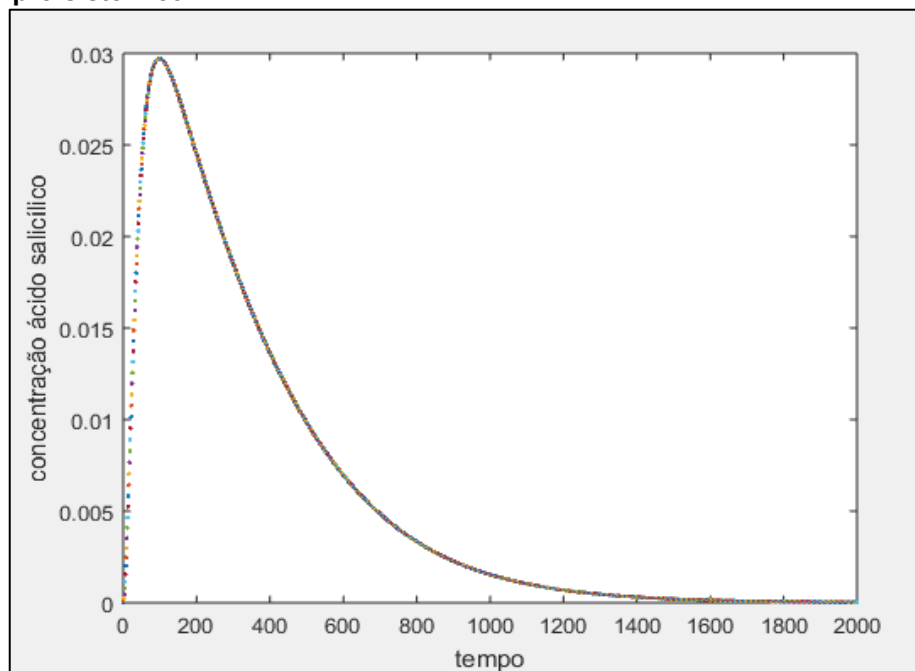


Fonte: Autoria própria



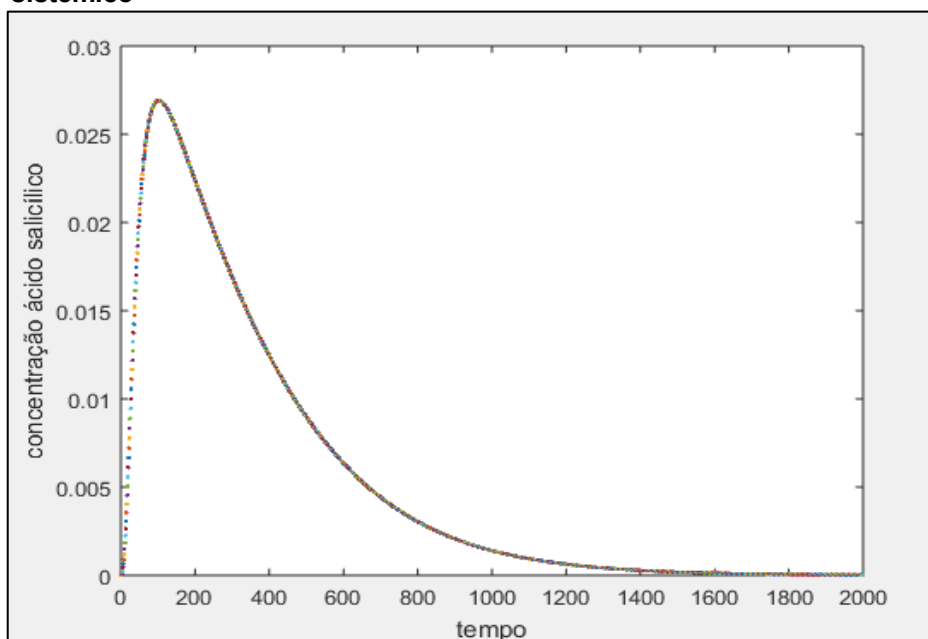
As curvas de concentração *versus* o tempo, obtidas para o ácido salicílico nos reatores pré-sistêmico e sistêmico, utilizando a média das taxas de absorção do intervalo, encontram-se respectivamente na Figura 20 e na Figura 21.

**Figura 20 - Gráfico da curva de concentração do ácido salicílico no reator pré-sistêmico**



Fonte: Autoria própria

**Figura 21 - Gráfico da curva de concentração do ácido salicílico no reator sistêmico**



Fonte: Autoria própria

Nos gráficos de variação de quantidade de massa (como nas Figuras 16 e 17) ou de variação de concentração (Figuras 18, 19, 20 e 21), pode-se distinguir três fases diferentes da distribuição das substâncias. Durante o primeiro intervalo de tempo ocorre a fase de absorção, onde a taxa da absorção da droga é maior que a taxa de eliminação. No pico da concentração plasmática, a taxa de absorção é igual à taxa de eliminação, e não há mudança na quantidade total da substância no reator. No intervalo de tempo que sucede o máximo de concentração, dá-se a fase pós-absorção, na qual a taxa de eliminação passa a ser maior que a taxa de absorção. Na parte final da curva, onde se verifica que a curva aproxima-se de uma reta, a absorção da droga foi completada e a taxa de absorção se aproxima de zero, ocorrendo apenas a eliminação das substâncias.

Apesar de a simulação fornecer resultados para os quatro reatores, as análises foram desenvolvidas apenas nos dados obtidos do reator sistêmico, pois este fornece valores que representam a concentração plasmática no corpo humano, que como já dito anteriormente, é a concentração mais amplamente utilizada nos estudos farmacocinéticos.

A partir das curvas de concentração, os parâmetros farmacocinéticos concentração máxima, tempo máximo, e área sob a curva foram avaliados para a aspirina e para o ácido salicílico. Os valores da média e desvio padrão dos parâmetros resultantes das 29 simulações estão na Tabela 4.

**Tabela 4 - Média e desvio padrão para os parâmetros da aspirina e para o ácido salicílico**

	AUC (mg.min.mL <sup>-1</sup> )	Cmax (mg.mL <sup>-1</sup> )	Tmax (min)
<b>Media ± desvio (aspirina)</b>	0,2862 ± 0,0304	0,0048 ± 6,9624e-04	27,4138 ± 2,4130
<b>Media ± desvio (ácido salicílico)</b>	11,0817 ± 0,0191	0,0268 ± 1,9914e-04	104,4828 ± 5,5460

**Fonte: Autoria própria**

Fazendo uma análise dos desvios padrões da área sob a curva e concentração máxima do ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico, verifica-se que a aspirina possui maior sensibilidade às variações na taxa de absorção, isto está de acordo com o encontrado em Schrör (2009). Esse fato deve-se às diferenças no tempo de exposição às enzimas que realizam o metabolismo de primeira passagem na parede do intestino, influenciando mais a quantidade total de aspirina presente na

circulação sistêmica do que de ácido salicílico. Para verificar se os valores obtidos se enquadram nos encontrados na literatura para testes realizados em humanos, realizou-se o teste de hipótese z, pois as médias encontradas na literatura estavam associadas a uma determinada variância.

O primeiro passo para realização do teste é verificar se a amostra possui uma distribuição normal, pois está será submetida a um teste paramétrico. Para isso efetuou-se o teste de normalidade Lilliefors, utilizando a função `lillietest()` do MatLab, para os valores obtidos. Este função verifica a hipótese nula de que os valores apresentam uma distribuição normal, se o resultado do teste (H) for igual a 1 a hipótese nula é rejeitada com um nível de significância de 5%, caso o resultado seja 0, a hipótese nula é aceita (BLAIN, 2014).

Os resultados do teste de normalidade para as duas substâncias são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5 – Resultado do teste Lilliefors para os parâmetros da aspirina e do ácido salicílico**

	AUC	Cmax	Tmax
<b>H (aspirina)</b>	Possui distribuição normal (H=0)	Possui distribuição normal (H=0)	Não possui distribuição normal (H=1)
<b>H (ácido salicílico)</b>	Não possui distribuição normal (H=1)	Não possui distribuição normal (H=1)	Não possui distribuição normal (H=1)

Fonte: Autoria própria

Apesar do parâmetro Tmax da aspirina e todos os parâmetros do ácido salicílico não apresentarem uma distribuição normal, em amostras cujo tamanho é grande o suficiente, ou seja, com cerca de 30 elementos, o desvio da normalidade não deverá causar grandes problemas. O que implica que procedimentos paramétricos podem ser utilizados mesmo que a amostra não possua uma distribuição normal (GASHEMI; ZAHEDIAS, 2012).

Desta forma para a verificação da validade do modelo realizou-se o teste de hipótese para a média com variância conhecida. Nos testes a hipótese nula é a de que o valor da média da amostra  $\mu$  (valor obtido na simulação) é igual ao valor da média populacional  $\mu_0$  (valor obtido nos testes em humanos) e a hipótese alternativa é a de que essas médias são diferentes, conforme escrito na equação (46).

$$\begin{aligned} H_0: \mu &= \mu_0 \\ H_1: \mu &\neq \mu_0 \end{aligned} \tag{46}$$

Os valores de média e variância da população para os parâmetros farmacológicos foram obtidos de Kanani, Gatoulis e Voelker (2015) e são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6 - Parâmetros farmacológicos para a aspirina e para o ácido salicílico encontrados na literatura**

	AUC (mg.min.mL <sup>-1</sup> )	Cmax (mg.mL <sup>-1</sup> )	Tmax (min)
<b>Média ± desvio padrão (aspirina)</b>	0,3306 ± 0,4146	0,00466 ± 0,00621	24 ± 36
<b>Média ± desvio padrão (ácido salicílico)</b>	7,4292 ± 10,05	0,02319 ± 0,02771	99,6 ± 140,4

Fonte: A autoria própria

O teste de hipótese foi realizado utilizando a função `ztest()` do MatLab, os resultados obtidos para a aspirina estão apresentados na Tabela 7 e para o ácido salicílico na Tabela 8. O resultado  $H=0$  indica que a hipótese nula foi aceita com um intervalo de confiança de 95% de probabilidade. Isso é uma consequência da alta probabilidade de a hipótese nula ocorrer, indicada pelo valor de P, em um valor extremo ou tão extremo quanto o da estatística-z calculada para a amostra. O intervalo de confiança na média, indicado por CI, incluiu a média populacional da hipótese.

**Tabela 7 – Resultado para o teste de hipótese da aspirina**

	AUC	Cmax	Tmax
<b>H</b>	0	0	0
<b>P</b>	0,5639	0,8868	0,6096
<b>CI</b>	0,1353 - 0,4371	0,0026 - 0,0071	14,3114 – 40,5162

Fonte: A autoria própria

**Tabela 8 - Resultado para o teste de hipótese do ácido salicílico**

	AUC	Cmax	Tmax
<b>H</b>	0	0	0
<b>P</b>	0,0503	0,4779	0,8514
<b>CI</b>	7,424 – 14,739	0,017 – 0,037	53,383 – 155,582

Fonte: A autoria própria

Para todos os parâmetros a hipótese nula foi aceita, o que pode ser considerado um indício de que o modelo utilizado conseguiu simular satisfatoriamente a farmacocinética da aspirina e do ácido salicílico no corpo humano.

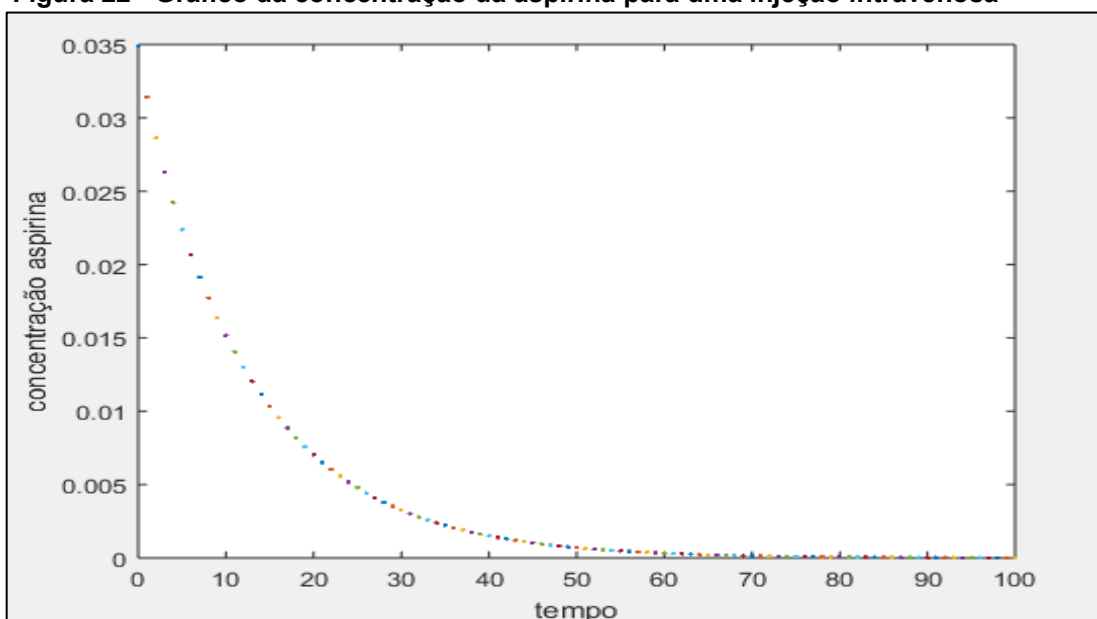
As meias vidas tanto da aspirina como do ácido salicílico foram calculadas através da equação (37) e os resultados encontram-se na Tabela 9. Como as meias vidas permanecem as mesmas independentemente da velocidade de absorção, a comparação com os valores encontrados na literatura para testes em humanos não foi feita via teste de hipóteses, e sim verificando a existência de desvios entre os valores simulados e os da literatura já que não existe uma amostra, mas um valor único.

**Tabela 9 - Comparação dos valores de meia vida para a aspirina**

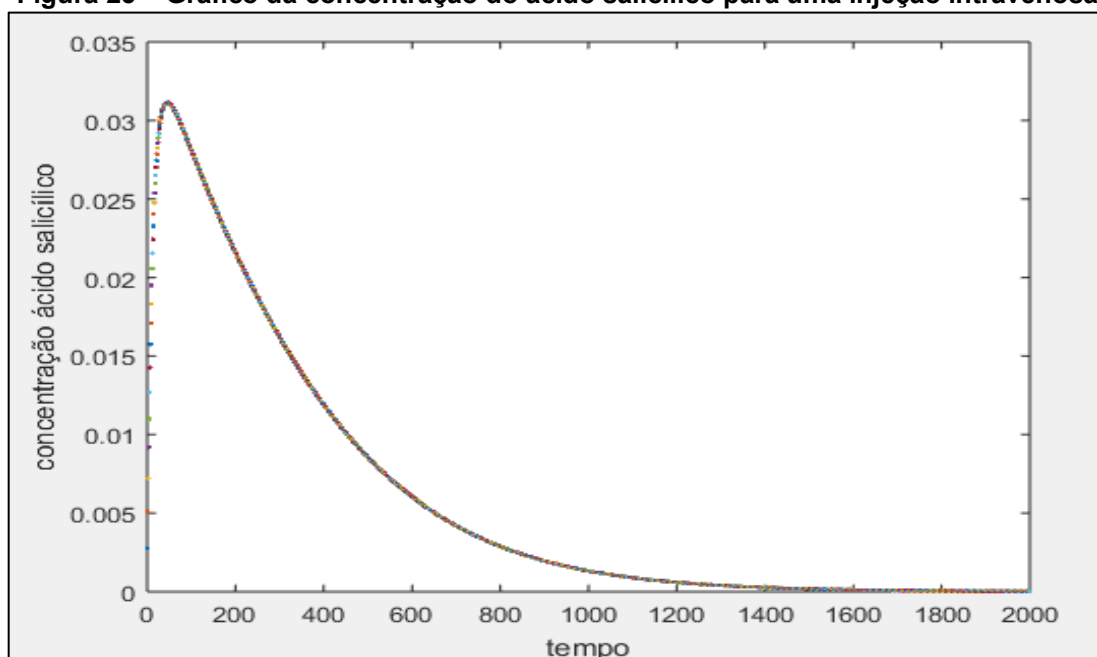
	$T^{1/2}$ (simulação)	$T^{1/2}$ (literatura)	Desvio	Fonte
<b>Aspirina</b>	20 min	15 – 20 min	0	(PENILDON, 2010) (SCHRÖR, 2009)
<b>Ácido salicílico</b>	2,9 h	2 – 3 h	0	(BRUNTON;CHABNER; KNOLLMAN, 2011) (SCHRÖR, 2009) ASPIRINA®

**Fonte: Autoria própria**

Para o cálculo da biodisponibilidade da aspirina e do ácido salicílico simulou-se uma injeção intravenosa de contendo 500mg de aspirina diluídos, as alterações feitas para a realização desta simulação constituíram-se na retirada dos reatores estômago e intestino, conforme já apresentado nos materiais e métodos. Novamente o reator utilizado para as análises de concentração foi o reator sistêmico. A simulação resultou na curva mostrada na Figura 22 para a aspirina e na curva da Figura 23 para o ácido salicílico. Analisando a curva da aspirina verifica-se a ausência da fase de absorção, e a concentração máxima ocorrendo no tempo inicial. O valor do  $AUC_{iv}$  obtido para a aspirina foi de 0,4292 mg.min.mL<sup>-1</sup> e para o ácido salicílico foi de 11,8284 mg.min.mL<sup>-1</sup>.

**Figura 22 - Gráfico da concentração da aspirina para uma injeção intravenosa**

Fonte: Autoria própria

**Figura 23 – Gráfico da concentração do ácido salicílico para uma injeção intravenosa**

Fonte: Autoria própria

As biodisponibilidades foram calculadas através da equação (40) para cada taxa de concentração. Para a verificação dos dados simulados realizou-se o teste de hipótese t para a média com variância desconhecida, já que os valores encontrados na literatura não incluíam estes valores. No teste a hipótese nula é a de que o valor da média da amostra  $\mu$  (valor obtido na simulação) é igual ao valor da média

populacional  $\mu_0$  (valor obtido nos testes em humanos) e a hipótese alternativa é a de que essas médias são diferentes, conforme escrito na equação (47).

$$\begin{aligned} H_0: \mu &= \mu_0 \\ H_1: \mu &\neq \mu_0 \end{aligned} \quad (47)$$

O teste de hipótese foi realizado utilizando a função `ttest()` do MatLab, os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 10. O resultado  $H=0$  indica que a hipótese nula foi aceita com um intervalo de confiança de 95% de probabilidade. Isso é uma consequência da probabilidade de a hipótese nula ocorrer, indicada pelo valor de P, em um valor extremo ou tão extremo quanto o da estatística-t calculada para a amostra. O intervalo de confiança na média, indicado por CI, incluiu a média populacional da hipótese.

**Tabela 10 - Comparação dos valores de biodisponibilidade para a aspirina**

	Biodisponibilidade (simulação)	Biodisponibilidade (literatura)	Fonte	Teste T		
				H	P	CI
<b>Aspirina</b>	67,7%	68%	(SOH et al, 2009) (SCHRÖR, 2009)	0	0,32	0,64-0,69
<b>Ácido salicílico</b>	94%	100%	(SCHRÖR, 2009)	1	≈ 0	0,936-0,938

Fonte: Autoria própria

O valor para a biodisponibilidade da aspirina é amplamente citado na literatura como sendo igual a 68%. No entanto o mesmo não se dá para o ácido salicílico. O único valor, igual a 100%, encontrado foi em Schrör (2009), contudo considerando que todo o ácido salicílico produzido pela ação das enzimas esterases no intestino passa pela circulação pré-sistêmica tendo, portanto, uma fração metabolizada antes de entrar na circulação sistêmica, seria mais congruente assumir que sua biodisponibilidade é menor que 100%.

Os valores do *clearance* sistêmico para ambas as substâncias foram calculados através da equação (41). Estes valores não variaram com a taxa de absorção, pois este parâmetro sofre influência apenas de fatores como a idade, existência de doenças renal ou alteração do pH urinário. O valor obtido foi comparado por meio de desvio, pois da mesma forma que a meia vida, não se tem uma amostra e sim um valor único. O *clearance* sistêmico da aspirina variou consideravelmente do disponível na literatura, como se pode verificar na Tabela 11.

Isso pode ser decorrência das simplificações feitas para o desenvolvimento do modelo.

**Tabela 11 - Comparação dos valores do clearance**

	<i>Clearance</i> mL. min <sup>-1</sup> .Kg <sup>-1</sup> (simulação)	<i>Clearance</i> mL. min <sup>-1</sup> .Kg <sup>-1</sup> (literatura)	Desvio	Fonte
<b>Aspirina</b>	15	9,1±1,1	4,8	(HALL,2010)
<b>Ácido salicílico</b>	0,64	0,563 ± 0,102	0	(MINERS et al. 1986)

Fonte: Autoria própria

Como exemplo da utilização da equação (42) para a determinação da posologia da aspirina, será calculado a posologia de aspirina necessária para que se mantenha a concentração plasmática de ácido salicílico dentro da janela terapêutica. De acordo com Baselt (2011), a concentração plasmática usual de ácido salicílico necessária para que se obtenha um efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico varia de 30-100 mg.L<sup>-1</sup>, para um homem médio de 70kg. Utilizando os dados simulados na equação (42) seria necessário um regime posológico de 500mg de aspirina de 6 em 6 horas, esse regime está de acordo com o encontrado em Brunton, Chabner e Knollman (2011).

Baselt (2011) também fornece que uma concentração plasmática de ácido salicílico entre 700–1400 mg.L<sup>-1</sup> seria considerada uma intoxicação aguda. Utilizando novamente a equação (42), uma concentração classificada como intoxicação aguda seria atingida com a ingestão de 4 comprimidos de 500mg em um intervalo de menos de uma hora. Tanto a posologia calculada para efeito terapêutico quanto para efeito tóxico estão de acordo com a bula do comprimido de ASPIRINA® 500mg registrada na Anvisa.

A partir dos dados simulados também se obteve a quantidade total de cada metabólito formado por meio da equação (43), em seguida a fração correspondente à eliminação de cada metabólito na urina foi obtida por meio da equação (45), cujos resultados encontram-se na Tabela 12.

Dessa forma, da aspirina ingerida 100% é metabolizada em ácido salicílico, o que explica o fato de não haver aspirina na urina. Do ácido salicílico formado na simulação 5% é excretado de forma inalterada na urina, 79% é excretado na forma do metabólito ácido salicílico, 1% na forma de ácido gentísico e cerca 15% na forma de glicuronídeos.



As frações simuladas foram comparadas com os valores obtidos em experimentos realizados a partir da urina de humanos. As frações experimentais encontrados na literatura, tanto em Schrör (2009) quanto em Penildon (2010), são as mesmas e estão representadas na Tabela 12. Como os valores simulados não variaram com a mudança na taxa de absorção, novamente não foi gerada uma amostra e os dados foram comparados por meio de desvio.

Analisando-se os valores simulados, verifica-se que estes possuem maiores desvios em relação aos encontrados na literatura. Isso é decorrência de ignorar a saturação das enzimas metabolizadoras, especialmente as transacetilases que catalisam a conjugação do ácido salicílico com a glicina formando o ácido salicílico. Segundo Penildon (2010), quando as quantidades de ácido salicílico excedem 360mg a conjugação com a glicina atinge seu limite máximo de reação. A glicuronidação também se torna saturada nos altos níveis de dose. Isto pode ter levado a simulação a formar uma quantidade maior do que a esperada de ácido salicílico, afetando a porcentagem dos outros metabólitos.

**Tabela 12 - Frações simuladas dos metabólitos da aspirina**

	Fração obtida pela simulação	Fração obtida na literatura	Desvio
<b>Ácido salicílico</b>	5%	10%	5%
<b>Ácido salicílico</b>	79%	70-75%	4%
<b>Ácido genticóico</b>	1%	<5%	0%
<b>Glicuronídeo salicílico</b>	5%	5-10%	0%
<b>Glicuronídeo salicílico fenólico</b>	10%	5-10%	0%

Fonte: Autoria própria

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho verificou-se que áreas aparentemente desconexas como a engenharia e a farmácia possuem como base de seus conhecimentos vários conceitos em comum, entre eles estão a transferência de massa e a cinética química. E que o intercâmbio de ferramentas entre diferentes áreas pode fornecer uma nova interpretação de conceitos pré-existentes, contribuindo para a criação de novas tecnologias ou proporcionando melhorias as já existentes.

Por meio do desenvolvimento deste modelo baseado em reatores, demonstrou-se que os instrumentos utilizados na engenharia química têm o poder de auxiliar e simplificar o desenvolvimento de modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica. Já que este modelo apesar de possuir simplificações com relação ao funcionamento fisiológico do corpo humano, conseguiu prever satisfatoriamente o metabolismo da aspirina no corpo humano.

O maior obstáculo, tanto para o desenvolvimento deste trabalho quanto para sua ampliação para outros fármacos, residiu na dificuldade de se encontrar os parâmetros cinéticos das reações metabólicas que as drogas sofrem no organismo. Esse problema poderia ser contornado com a criação de um banco de dados acessível e de fácil manuseio, que permita que profissionais de todas as áreas possam encontrar os dados de que necessitam, facilitando assim o surgimento de novos modelos.

Espera-se que este trabalho tenha contribuído para a divulgação dos modelos farmacocinéticos com fundamentação fisiológica e que possa servir de base para a criação de novas tecnologias. Presume-se também que o objetivo de mostrar que existem alternativas aos testes em animais tenha sido atingido. No entanto ainda há um longo caminho a ser percorrido para que se atinja o grau de complexidade necessária para simular o corpo humano ao ponto de tornar a utilização de cobaias dispensável.

## REFERÊNCIAS

ASPIRINA®: ácido acetilsalicílico 500mg. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura. Bitterfeld-Wolfen: Bayer Bitterfeld GmbH, [2017]. Bula de remédio.

ATKINS, P; JONES, L. **Princípios de Química**: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. Ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BASELT, R. **Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man**. 9. Ed. Seal Beach: Biomedical Publications, 2011.

BEDFORD, C.; CUMMINGS, A. J.; MARTIN, B. K. A kinetic study of the elimination of salicylate in man. **British Journal of Pharmacology** Oxford, v. 24, n. 2, p. 418-431, abr. 1965.

BLAIN, G. C. Revisiting the critical values of the Lilliefors test: towards the correct agrometeorological use of the Kolmogorov-Smirnov framework. **Bragantia**, Campinas, v. 73, n. 2, p.192-202, abr./jun. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/brag/2014nahead/aop\\_brag\\_0051.pdf](http://www.scielo.br/pdf/brag/2014nahead/aop_brag_0051.pdf)>. Acesso em: 24/08/2017.

BLOBAUM, A. L.; MARNETT, L. J. Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, 5 abril. 2007, Perspective Section. Disponível em:<<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm0613166>>. Acesso em: 14 maio 2017.

BOJIĆ, M.; et al. Aromatic hydroxylation of salicylic acid and aspirin by human cytochromes P450. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Odense, v. 73, n. 2, p. 49–56, jun. 2015.

BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. vol. 1. 4. ed. São Paulo: Pearson Education, 2006.

BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. **Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

DRESSMAN, J. B.; et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Acetylsalicylic Acid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 101, n. 8, pg. 2653 – 2667, agosto 2012.

FITZGERALD, G. A.; LOLL, P. Series Introduction: COX in a crystal ball: current status and future promise of prostaglandin research. **Journal of Clinical Investigation**, Durham, v.107, n.11, p.1335–1338, 1 jun. 2001.

FOGLER, S. H. **Elementos de engenharia das reações químicas**. 4. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

FUSTER, V.; SWEENEY, J. M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. **Circulation**, Dallas, v. 124, n.12, p. 768-778, 22 fev. 2011.

GHASEMI, A.; ZAHEDIASL, S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 10, n. 2, p. 486–489. Abr. 2012.

GEANKOPLIS, C. J. **Transport Process and Unit Operations**. 3. Ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall International, 1993.

GIOTTO, L. **Encyclopedia of Membranes**. 1. Ed. Berlin: Springer-Verlag, 2015.

GERLOWSKI, L. E.; JAIN, R. K. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Principles and Applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 72, n. 10, p. 1103-1127, out. 1983.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HEPCENTRO. Anatomia veia porta hepática. **Hepatologia médica**. 5 de junho de 2011. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/varizes.htm>>. Acesso em: 11/06/2017.

HIGUCHI, S.; et al. The modes of anti-inflammatory and analgesic actions of aspirin and salicylic acid. **Nihon Yakurigaku Zasshi**, Tóquio, v. 85, n. 1, p. 49-57, jan. 1985.

KANANI, K.; GATOULIS, S. C; VOELKER, M. Influence of Differing Analgesic Formulations of Aspirin on Pharmacokinetic Parameters. **Pharmaceutics**, n. 7, p. 188-198. Ago. 2015.

KNIGHTS, K. M.; MANGONI, A. A.; MINERS, J. O. Defining the COX Inhibitor Selectivity of NSAIDs: Implications for Understanding Toxicity. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, London, v. 3, n. 6, p. 769-776, jan. 2010.

KUEHL, G. E.; et al. Glucuronidation of the aspirin metabolite salicylic acid by expressed udp- glucuronosyltransferases and human liver microsomes. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 34, n. 2, p. 199-202, fev. 2006.

LE, J. Drug Metabolism. MSD Manuals, Kenilworth, abr. 2016. Disponível em: <<http://www.msmanuals.com/professional/clinicalpharmacology/pharmacokinetics/drug-metabolism>>. Acesso em: 11/06/2017.

LORICO, A.; et al. Gentisic acid: an aspirin metabolite with multiple effects on human blood polymorphonuclear leukocytes. **Biochemical Pharmacology**, Kansas City, v. 35, n. 14, p. 2443-2445, jul. 1986.

MENDONÇA, A. L.; et al. Seleção de bacillus spp. para produção de esterases e melhoramento de bacillus cereus (c124). **Brazilian Archives Biology and Technology**, Curitiba, v. 41, n. 1, p. 103-114, jun. 1998.

MINERS, J. O.; et al. Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 22, n. 2, p. 135-142, mar. 1986.

NEEDS, C. J.; BROOKS, P. M. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v.10, n.2, pg. 164–177, fev.1985.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NESTOROV, I. Whole body pharmacokinetic models. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 42, n. 10, p. 883-908, ago. 2003.

PARANÁ. **Lei Nº 18668, de 22 de dezembro de 2015**. Proíbe a utilização de animais para desenvolvimento de experimentos e testes de produtos cosméticos, de higiene pessoal, perfumes, e seus componentes. Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=314531>>. Acesso em: 16 maio 2017.

PENILDON, S. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb. Vascular Biology*, Dallas, v. 31, n. 5, p. 986–1000, maio 2011.

ROWLAND, M.; PECK, C.; TUCKER, G. Physiologically-Based Pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory. *Science*, St. Jonh's, v.51, p. 45-73, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011.

SCHRÖR, K. **Acetylsalicylic acid**. 1. ed. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2009.

SOH, J.; et al. Spatiotemporal integration of molecular and anatomical data in virtual reality using semantic mapping. *International Journal of Nanomedicine*, Albany, v. 4, n. 1, p. 79-89. Abr. 2009.

SWEENEY, J. M.; GOROG, D. A.; FUSTER, V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nature Reviews Cardiology*, London, v. 6, n. 4, p. 273-282, abr. 2009.

THIEL, C.; et al. A Systematic Evaluation of the Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Cross-Species Extrapolation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, New York, v. 104, n. 1, p. 191–206, jan. 2015.

UMULIS, D. M.; et al. A physiologically based model for ethanol and acetaldehyde metabolism in human beings. *Alcohol*, New York, v. 35, n.1, p. 3–12, jan. 2005.

WILLIAMS, C. S; MANN, M.; DUBOIS, R. N. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Nature*, London, v. 18, n. 55, p. 7908-7916, 20 dez. 1999.

WORSTEL, J. **Batch and Semi-batch Reactors: practical guides in chemical engineering**. 1. Ed. Oxford: Elsevier, 2015.