



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica**

**ISABELLA SANTANA DE OLIVEIRA**

**Modelagem e simulação em farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)**  
**para predição do impacto da cirurgia bariátrica em Y de Roux na disposição**  
**cinética da gabapentina**

**Araraquara, SP**

**2022**

**ISABELLA SANTANA DE OLIVEIRA**

**Modelagem e simulação em farmacocinética baseada em fisiologia  
(PBPK) para predição do impacto da cirurgia bariátrica em Y de Roux  
na disposição cinética da gabapentina**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara,  
da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica  
Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Natália Valadares de Moraes

**Araraquara, SP**

**2022**

---

Oliveira, Isabella Santana de.  
**0482m** Modelagem e simulação em farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)  
para predição do impacto da cirurgia bariátrica em Y de Roux na disposição  
cinética da gabapentina / Isabella Santana de Oliveira. – Araraquara: [S.n.],  
2022.  
44 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) –  
Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas.

Orientador: Natália Valadares de Moraes.

1. PBPK. 2. Gabapentina. 3. RYGB. 4. Cirurgia bariátrica. I. Moraes, Natália  
Valadares de, orient. II. Título.

## **Dedicatória**

Dedicado a José Maurício de Oliveira que está sempre presente comigo, iluminando meu caminho.

## **Agradecimentos**

Os agradecimentos vão a todos os membros do laboratório de Farmacomетria, grupo este que me ajudou a desenvolver e aprender os conceitos aqui compreendidos; aos docentes e todo o corpo técnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara bem como sua estrutura física e digital por provirem com muita satisfação a todas as experiências acadêmicas que ali passei. Agradeço também ao apoio financeiro recebido pelo programa PIBIC Reitoria 1/2020, essencial para esta pesquisa, que foi selecionada para a 2ª fase do XXXIII CIC UNESP.

## RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública que acomete 1 a cada 3 adultos e está associada ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, transtornos articulares e aumento da pressão arterial. A cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) é uma das opções de tratamento para pacientes com obesidade associado ou não a comorbidades, com resultado eficaz e sustentado a longo prazo. Nos pacientes obesos com diabetes tipo 2, a hiperglicemia é uma das principais causas da ocorrência ou agravamento da dor neuropática, em razão das lesões e processo inflamatório no sistema nervoso. A gabapentina é um fármaco importante no manejo das dores neuropáticas, sendo indicada para adultos a partir de 18 anos. Ela tem absorção saturável, apresentando biodisponibilidade variável; não se liga às proteínas plasmáticas; não induz enzimas hepáticas e não é metabolizada. No estado estacionário, tem meia-vida de 6-8 horas e é eliminada inalterada por via renal. O uso de modelos PBPK para simular os efeitos da cirurgia bariátrica e da obesidade em populações virtuais, tem se mostrado bastante relevantes. A modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) é fundamentada em modelos matemáticos para prever processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Neste estudo, a modelagem e simulação em PBPK foi empregada com o objetivo de prever o efeito da cirurgia bariátrica na disposição cinética da gabapentina. O modelo PBPK de corpo inteiro foi desenvolvido e validado usando o software Pk-Sim® (versão 9.0; *Open System Pharmacology*). A validação do modelo da gabapentina foi realizada comparando dados preditos em uma população saudável com dados observados descritos na literatura. Para prever a disposição cinética de GBP em pacientes bariátricos e obesos foram avaliadas as populações virtuais: voluntários saudáveis com IMC entre 18,5 a 25,0 kg/m<sup>2</sup>; população obesa com IMC entre 30 a 40 kg/m<sup>2</sup>; população submetida a cirurgia tipo RYGB com IMC entre 26 a 29 kg/m<sup>2</sup>. Para a construção da população RYGB, os valores correspondentes ao pH gástrico, tempo de esvaziamento gástrico e do intestino delgado, volume do estômago e volumes do duodeno e jejuno superior foram modificados para representar as alterações anatômicas e fisiológicas decorrentes da cirurgia. O modelo foi verificado pela comparação dos parâmetros farmacocinéticos área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC), concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e tempo para atingir C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) simulados e observados em estudos clínicos. O modelo PBPK da gabapentina se mostrou adequado segundo as boas práticas de modelagem e simulação PBPK, sugerindo discreta redução da exposição no plasma para a GBP em pacientes obesos se comparados com voluntários saudáveis. Para pacientes pós-RYGB observou-se aumento de 20% na AUC, 10% em C<sub>max</sub> e aumento em T<sub>max</sub>. As alterações encontradas são discretas e sem relevância clínica. A abordagem PBPK proposta sugere que ajustes de dose de GBP não se fazem necessários para o tratamento da dor neuropática em pacientes com obesidade ou que realizaram cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** PBPK; gabapentina; RYGB; cirurgia bariátrica

## ABSTRACT

Obesity is a public health problem that affects 1 in 3 adults and is associated with the risk of developing cardiovascular disease, type 2 diabetes, joint disorders and increased blood pressure. Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGB) is one of the treatment options for patients with obesity associated or not with comorbidities, with an effective and sustained long-term result. In obese patients with type 2 diabetes, hyperglycemia is one of the main causes of the occurrence or worsening of neuropathic pain, due to the lesions and inflammatory process in the nervous system. Gabapentin is an important drug in the management of neuropathic pain, being indicated for adults over 18 years of age. It has saturable absorption, showing variable bioavailability; does not bind to plasma proteins; does not induce liver enzymes and is not metabolized. At steady state, it has a half-life of 6-8 hours and is eliminated unchanged via the kidneys. The use of PBPK models to simulate the effects of bariatric surgery and obesity in virtual populations has been shown to be quite relevant. Physiology-based pharmacokinetic modeling (PBPK) is based on mathematical models to predict absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) processes. In this study, PBPK modeling and simulation was used to predict the effect of bariatric surgery on the kinetic disposition of gabapentin. The full-body PBPK model was developed and validated using Pk-Sim® software (version 9.0; Open System Pharmacology). Validation of the gabapentin model was performed by comparing predicted data in a healthy population with observed data described in the literature. To predict the kinetic disposition of GBP in bariatric and obese patients, virtual populations were evaluated: healthy volunteers with a BMI between 18.5 and 25.0 kg/m<sup>2</sup>; obese population with a BMI between 30 and 40 kg/m<sup>2</sup>; population undergoing RYGB surgery with a BMI between 26 and 29 kg/m<sup>2</sup>. For the construction of the RYGB population, the values corresponding to gastric pH, gastric and small intestine emptying time, stomach volume, and duodenum and upper jejunum volumes were modified to represent the anatomical and physiological changes resulting from the surgery. The model was verified by comparing the pharmacokinetic parameters area under the plasma concentration versus time curve (AUC), maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) and time to reach C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) simulated and observed in clinical studies. The gabapentin PBPK model was shown to be adequate according to good PBPK modeling and simulation practices, suggesting a slight reduction in plasma exposure to GBP in obese patients compared with healthy volunteers. For post-RYGB patients there was a 20% increase in AUC, 10% increase in C<sub>max</sub> and increased T<sub>max</sub>. These alterations are discrete and without clinical relevance. The proposed PBPK approach suggests that GBP dose adjustments are not necessary for the treatment of neuropathic pain in patients with obesity or who have undergone bariatric surgery.

**Keywords:** PBPK, gabapentin, RYGB, bariatric surgery

## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. - Fórmula estrutural da GBP .....                                                                                                                                                                                                                                         | 14 |
| Figura 2. - Representação do modelo estrutural da modelagem PBPK.....                                                                                                                                                                                                               | 16 |
| Figura 3. - Comparação entre os parâmetros PK simulados e observados de vários estudos da literatura realizados em voluntários saudáveis, em pediatria e geriatria.....                                                                                                             | 26 |
| Figura 4. - Simulações representativas do modelo PBPK construído para prever a disposição cinética da GBP.....                                                                                                                                                                      | 27 |
| Figura 5. - A, B, C. Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose única de 300mg da GBP para os parâmetros AUC, $C_{max}$ e $t_{max}$ respectivamente. D. Curva de concentração plasmática de dose única de 300mg de GBP versus tempo.....         | 32 |
| Figura 6. - A, B, C. Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose múltipla de 3600mg da GBP para os parâmetros AUC, $C_{max}$ e $t_{max}$ respectivamente. D. Curva de concentração plasmática de dose múltipla de 3600mg de GBP versus tempo..... | 32 |
| Figura 7. - A, B, C. Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose múltipla de 900mg da GBP para os parâmetros AUC, $C_{max}$ e $t_{max}$ respectivamente. D. Curva de concentração plasmática de dose múltipla de 900mg de GBP versus tempo.....   | 33 |

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. - Parâmetros usados para o modelo PBPK da gabapentina.....                                                                                                                                                                                                                                   | 19 |
| Tabela 2. - Resumo dos dados de concentração plasmática de GBP observados dos estudos in vivo.....                                                                                                                                                                                                     | 22 |
| Tabela 3. - Dados inseridos para construção dos indivíduos Controle e RYGB.....                                                                                                                                                                                                                        | 23 |
| Tabela 4. - Dados utilizados para construção do protocolo de administração de gabapentina.....                                                                                                                                                                                                         | 24 |
| Tabela 5. - Parâmetros farmacocinéticos preditos pelo modelo PBPK final e parâmetros observados.....                                                                                                                                                                                                   | 28 |
| Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos AUC, C <sub>max</sub> e t <sub>max</sub> em voluntários sadios, obesos e pacientes pós-RYGB tratados com gabapentina em dose única de 300 mg, dose múltipla de 3600 mg/dia e dose múltipla de 900 mg/dia. Dados apresentados como mediana (percentil 25-75)..... | 31 |

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

ADME - Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AGP -  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida

AUC - Área sob a Curva de Concentração Plasmática versus Tempo

CM<sub>ax</sub> - Concentração Plasmática Máxima

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

FDA - Food and Drug Administration

F<sub>u</sub> - Fração Livre

GBP - Gabapentina

GFR - Taxa de Filtração Glomerular

IMC - Índice de Massa Corporal

LAT2 - Transportador de Membrana para Aminoácidos Neutros

MFE - Mean Fold Error (Erro Médio de Dobra)

NMDA - Ácido N-Metil-D-Aspártico

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBPK - Farmacocinética baseada em fisiologia

PK - Farmacocinético

RYGB - Gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”

T<sub>Máx</sub> - Tempo de Observação de C<sub>máx</sub>

## **Sumário**

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Dedicatória                                                                                   | 4  |
| Agradecimentos                                                                                | 5  |
| RESUMO                                                                                        | 6  |
| ABSTRACT                                                                                      | 7  |
| Lista de Figuras                                                                              | 8  |
| Lista de Tabelas                                                                              | 9  |
| Lista de Abreviaturas e Siglas                                                                | 10 |
| Sumário                                                                                       | 11 |
| Introdução                                                                                    | 12 |
| Material e Métodos                                                                            | 18 |
| I.I Software                                                                                  | 18 |
| I.II Desenvolvimento do modelo                                                                | 18 |
| I.III Verificação do modelo                                                                   | 20 |
| I.IV Simulações PBPK em voluntários saudáveis, pacientes obesos e pacientes submetidos a RYGB | 22 |
| Resultados e Discussão                                                                        | 25 |
| Conclusão                                                                                     | 34 |
| Referências                                                                                   | 35 |

## Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define obesidade e sobrepeso como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode causar prejuízo à saúde. A relação entre peso e altura ao quadrado, conhecida como índice de massa corporal (IMC) é comumente utilizada para classificação, onde valores de 25 a 29,99 kg/m<sup>2</sup> indicam sobrepeso e valores iguais ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup> indicam obesidade (World Health Organization, 2016). Pacientes com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> são classificados como portadores de obesidade classe III, também chamada de mórbida ou severa, sendo esta uma condição patológica associada a um aumento significativo na morbidade e mortalidade (KITAHARA, 2014; WOLF; KORTNER; KUHLMANN, 2001). A causa da obesidade é multifatorial onde a genética e o sedentarismo associados às dietas hipercalóricas contribuem substancialmente para seu desenvolvimento com aumento significativo da morbidade e mortalidade (TORTEN, 2006). As comorbidades mais comuns são: cardiopatias, diabetes, hipertensão arterial, doenças das articulações e apneia do sono (MAGGARD, 2005).

Particularmente em obesos mórbidos, se comparada a dieta e terapia farmacológica, a cirurgia bariátrica representa o tratamento de maior efetividade na perda de peso de forma sustentada (CHRISTOU; EFTHIMIOU, 2009; WOLF, KORTNER; KUHLMANN, 2001) e também no controle de comorbidades associadas (XU, 2015; MAGGARD, 2005; PICHÉ, 2015; SJÖSTRÖM, 2012). Em razão disso e do aumento da prevalência da obesidade e obesidade mórbida, há uma crescente demanda por intervenção cirúrgica nesses pacientes (TAVARES, 2010; WOLF; KORTNER; KUHLMANN, 2001).

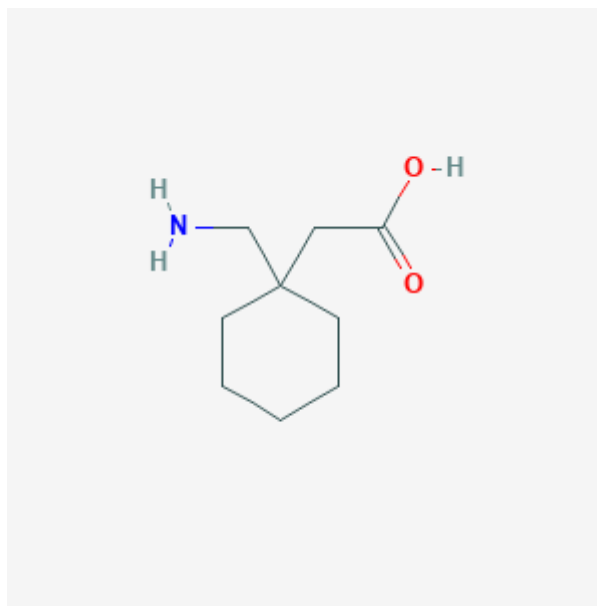
O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) estabeleceu que o diabetes e a hiperglicemia, condições frequentemente encontradas em pacientes com obesidade, estão associadas à ocorrência ou agravamento da neuropatia periférica e a dor neuropática. A dor neuropática é causada por lesão ou inflamação do sistema nervoso (FRANCO, 2011). É uma síndrome complexa, com mecanismos biológicos pouco esclarecidos, envolvendo teorias inflamatórias e imunes. Os sintomas são dor em agulhadas ou queimação e

choque (FRANCO, 2011). Com a lesão das fibras, a atividade dos canais iônicos de sódio e cálcio é alterada, levando a um aumento na excitabilidade de fibras nociceptivas (BARON, 2010). A dor neuropática tem impacto na qualidade de vida e bem-estar físico, mental e emocional do paciente, que pode acarretar distúrbios do sono, alterações de humor, ansiedade, diminuição da mobilidade, de atividades físicas e de lazer (O'CONNOR; DWORKIN, 2009; ZIEGLER, 2009). Na tentativa de provocar analgesia são utilizados antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, além de anticonvulsivantes como pregabalina e gabapentina (GBP), os quais aliviam parcialmente a dor (HENNEMANN-KRAUSE; SREDNI, 2016).

Estudos clínicos mostram que a administração de gabapentina, quando comparada com placebo, diminui significativamente a intensidade da dor neuropática. Nos estudos de Backonja et al. 1998, foram tratados 70 pacientes com GBP de 900 a 3600 mg/dia e 65 pacientes com placebo. A média na pontuação de dor neuropática diabética foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) ao final do estudo, com administração de GBP (basal: 6,4; final, 3,9;  $n = 82$ ), em relação ao placebo (basal: 6,5; final, 5,1;  $n = 80$ ) (BACKONJA, 1998).

GBP é um anticonvulsivante com estrutura análoga ao neurotransmissor GABA (Figura 1), porém não interage de modo significativo com ele. (CLIVATTI, 2009). A GBP apresenta biodisponibilidade variável em função de absorção saturável no trato gastrointestinal, de forma que quanto maior a dose, menor a biodisponibilidade (STEWART, 1993; CHEN, 2013). Sua ligação às proteínas plasmáticas é mínima (aproximadamente 3%) e é amplamente distribuída a quase todos os órgãos. A GBP não é metabolizada em humanos; sua eliminação sob forma inalterada é predominantemente renal e a meia-vida é de aproximadamente 5 a 9 horas (BOYD, 1999; CLIVATTI, 2009).

**Figura 1.** Fórmula estrutural da Gabapentina.



Fonte: ACD/ChemSketch, versão 14.01, Toronto, Ontário, Canadá.

Sua ação anti-hiperalgésica ocorre por ligação pré-sináptica à subunidade  $\alpha 2$ -delta de canais de cálcio voltagem-dependentes nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, o que leva a diminuição de entrada de cálcio nas terminações nervosas e redução da liberação de neurotransmissores, assim como modulação de receptores pré-sinápticos do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), que também reduz a liberação de neurotransmissores (CLIVATTI, 2009). As reações adversas mais comuns relacionadas ao fármaco com incidência  $\geq 8\%$  foram tontura, sonolência, edema periférico e neuralgia pós-herpética.

Como já afirmado anteriormente, a cirurgia de bypass gástrico também conhecida como gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” (RYGB) é a opção de tratamento que tem resultado eficaz e sustentado a longo prazo (MAGGARD, 2005). O procedimento cirúrgico é classificado como misto, uma vez que a perda de peso se dá por mecanismo restritivo, mal absorptivo e também hormonal. O desvio gastrojejunal resulta em complexas alterações neuro-hormonais e da microbiota que afetam a fome, saciedade, sensibilidade à insulina e homeostase da glicose (ENGLISH, 2018). Nesse procedimento é feito

o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, modificando a rota do bolo alimentar que não passa mais pelo o duodeno e nem por grande parte do jejuno (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 2017).

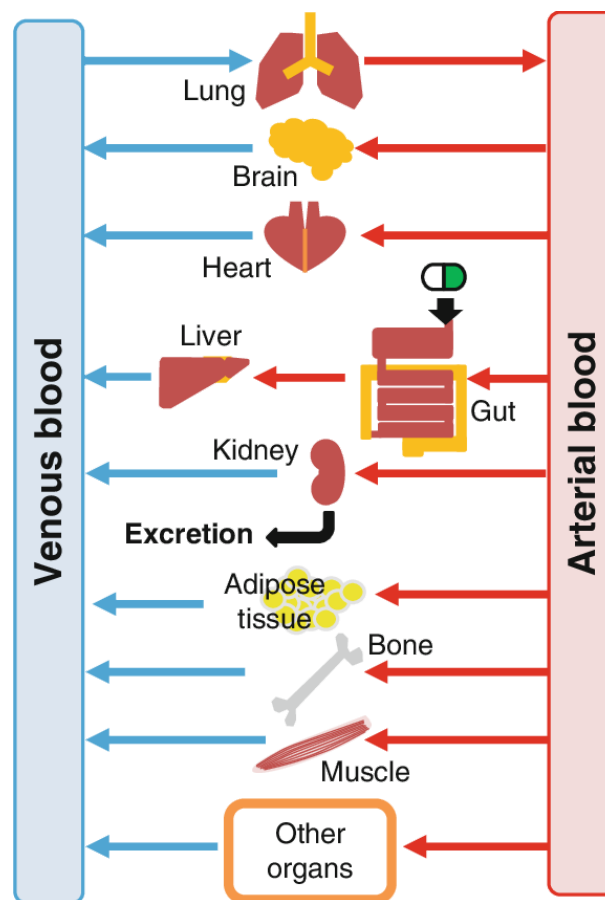
Uma vez que a direção e a magnitude dos impactos da cirurgia bariátrica na biodisponibilidade oral de fármacos dependem do tipo de cirurgia e da invasividade da intervenção cirúrgica, estudos de modelagem e simulação farmacocinética podem ser uma boa alternativa para compreender como esta cirurgia afeta a biodisponibilidade oral de fármacos e como deve ser feito o ajuste de dose nesses pacientes (DARWICH, 2013).

A farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) baseia-se em modelos matemáticos que simulam a concentração de um fármaco ao longo do tempo nos tecidos e no sangue (Euroepan Medicines Agency, 2018). São constituídos por compartimentos que correspondem aos diferentes órgãos do corpo humano, ligados pelo sistema sanguíneo venoso e arterial, descritos por volume e taxa de fluxo sanguíneo específicos que permitem prever perfis de concentração em função do tempo ou parâmetros farmacocinéticos e sua variabilidade em uma população típica ou em populações especiais. Os modelos baseiam-se na descrição quantitativa dos mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) com base na interação entre variáveis fisiológicas, físico-químicos e bioquímicos. (FDA, 2018)

A distribuição do fármaco para cada tecido é normalmente descrita como limitada pela perfusão ou limitada pela permeabilidade (ZHUANG; LU, 2016). O índice de penetração de um fármaco em um tecido depende da magnitude do fluxo sanguíneo para o tecido, volume e composição tecidual e das características do fármaco, bem como sua interação com transportadores. O equilíbrio de distribuição entre sangue e tecido é alcançado de modo mais rápido em áreas ricamente vascularizadas, a não ser que a difusão através de membranas celulares seja o passo limitante do transporte. Após o equilíbrio, as concentrações do fármaco nos tecidos e no líquido extracelular são refletidas pela concentração plasmática. A biotransformação e a excreção ocorrem simultaneamente com a distribuição, tornando o processo dinâmico e complexo.

Depois de o fármaco entrar nos tecidos, a taxa de distribuição para o líquido intersticial é determinada principalmente pela perfusão. Para os tecidos com baixa perfusão, a distribuição é muito baixa, em especial se o tecido tiver alta afinidade para o fármaco (JENNIFER, 2021).

**Figura 2.** Representação do modelo estrutural da modelagem PBPK.



Fonte: SHIN et al. 2016

A modelagem PBPK pode ser aplicada durante as fases de descoberta e desenvolvimento de fármacos; para a tomada de decisão específica para a seleção de candidatos para estudos clínicos; primeira dose em humanos; planejamento de estudos em farmacogenética, estudos de interação entre fármacos, estudos em populações especiais dentre outras aplicações. Os modelos PBPK podem ser alterados para incorporar informações adicionais

sobre a disposição de fármacos e parâmetros de Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) obtidos de estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis na literatura. Neste estudo, a modelagem e simulação em PBPK foi empregada com o objetivo de prever o efeito da cirurgia bariátrica do tipo RYGB na disposição cinética da gabapentina, a fim de otimizar o ajuste de dose nesta população especial.

## Material e Métodos

### I.I Software

A modelagem em PBPK foi desenvolvida com o software PK-Sim<sup>®</sup> versão 9.0 (*Open Systems Pharmacology Suite*) desenvolvidos pela Bayer (<http://www.systems-biology.com/products/pk-sim.html>). A ferramenta PKSim<sup>®</sup> permite desenvolver modelagem e simulações em PBPK de corpo inteiro com rápido acesso a estruturas anatômicas e parâmetros fisiológicos tanto nos humanos quanto nos modelos animais mais frequentemente utilizados a partir de uma base de dados integrada. O PK-Sim<sup>®</sup> agrupa blocos construtores (*building blocks*) em: I) indivíduos; II) populações; III) compostos; IV) formulações; V) protocolos de administração; VI) eventos; e VII) dados observados.

### I.II Desenvolvimento do modelo

O modelo para a GBP foi construído utilizando a abordagem “*middle-out*” que representa uma combinação das abordagens “*top-down*” e “*bottom-up*”. A abordagem “*middle-out*” integra informações *in vitro*, *in silico* com informações obtidas de estudos clínicos para a construção do modelo. Os parâmetros físico-químicos e os parâmetros biológicos da GBP usados na construção do modelo PBPK foram apresentados na Tabela 1.

O valor de permeabilidade efetiva no homem ( $P_{\text{eff,homem}}$ ) foi estimado em  $1,13 \times 10^{-7}$  cm/min pelo modelo a partir de propriedades físico-químicas da GBP, conforme a equação proposta por Thelen e colaboradores (THELEN, 2011). Usando essa equação, uma boa correlação entre as frações simuladas e o experimentais de dose absorvida foi observada para o conjunto de dados de 111 compostos absorvidos no trato gastrointestinal exclusivamente por transporte passivo (THELEN, 2011). GBP é um cátion orgânico e, portanto, encontra-se

ionizada em pH fisiológico.

Para a distribuição foi utilizado o método Rodgers e Rowland para determinar os coeficientes de partição sangue:tecido, uma vez que esta abordagem considera as interações eletrostáticas entre compostos ionizados (por exemplo, bases moderadas e fortes) e fosfolipídios aniônicos em pHs fisiológicos. O método considera ainda interações com fosfolipídeos intracelulares neutros e lipídios neutros e esta abordagem parece ser mais adequada para compostos zwitteriônicos, como a Gabapentina (RODGERS; ROWLAND, 2006). Os dados de entrada utilizados para a construção do modelo encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1 - Parâmetros usados para o modelo PBPK da gabapentina**

| Parâmetros                               | Valores                                  | Referência                                        |
|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Peso molecular (g/mol)                   | 171,24                                   | PubChem Compound                                  |
| Log P                                    | -1,10                                    | PubChem Compound                                  |
| Tipo de composto                         | Ácido<br>monoprótico<br>Base monoprótica | PubChem Compound                                  |
| Solubilidade em pH 7 (mg/L)              | 4490                                     | US EPA, 2012                                      |
| pKa <sup>1</sup>                         | 3,68                                     | Madan et al., 2005                                |
| pKa <sup>2</sup>                         | 10,70                                    |                                                   |
| Fu                                       | 0,97                                     | Urban et al., 2008                                |
| Permeabilidade órgão específica (cm/min) | $1,13 \times 10^{-7}$                    | Calculado                                         |
| Coeficiente de partição                  | -                                        | Rodgers and Rowland (2005)                        |
| Permeabilidade celular                   | -                                        | Charge dependent Schmitt<br>Normalized to PK-Sim® |
| Secreção Tubular (n <sub>in</sub> )      | 178                                      | Ajustados para dados in vivo                      |
| Filtração Glomerular                     | GFR × Fu                                 | -                                                 |
| Km (mM) LAT2 (SLC7A8)                    | ~ 5                                      | Stewart et al., 1993                              |
| Vmax (pmol/mL/min) LAT2 (SLC7A8)         | 2445,45                                  | Ajustados para dados in vivo                      |

*pKa<sup>1</sup>: constante de dissociação ácida; pKa<sup>2</sup>: constante de dissociação básica; Fu: fração livre; GFR: taxa de filtração glomerular; Km: constante de Michaelis-Menten; Vmax: velocidade máxima do transporte*

Considerando a característica anfótera da GBP em pH fisiológico, a permeabilidade celular foi calculada pelo método *Charge dependent Schmitt*

*normalized to PK-Sim®*. No modelo *Charge dependent Schmitt*, o grau de dissociação de ácidos e bases é levado em consideração assumindo que as permeabilidades para espécies carregadas são significativamente menores do que para espécies neutras. O grau de dissociação é calculado a partir dos valores de pKa informados para o composto e dos valores de pH dos espaços intersticiais e intracelulares adicionados na construção. Uma vez que os valores de pH do espaço intersticial e intracelular diferem para alguns órgãos, a permeabilidade na direção espaço intersticial → espaço intracelular pode diferir da permeabilidade na direção intracelular → espaço intersticial. O método utilizado neste modelo (*Charge dependent Schmitt normalized to PK-Sim®*), calcula as permeabilidades de forma semelhante ao método *Charge Dependent Schmitt* com a diferença que as permeabilidades são normalizadas pelos valores calculados com o método *PK-Sim® Standard*.

GBP é eliminada principalmente pela urina e o clearance renal via filtração glomerular foi assumido como o produto da taxa de filtração glomerular (GFR) e a fração livre ( $F_u$ ). Dados clínicos sugerem participação de transportadores na excreção renal da GBP, uma vez que o clearance renal da GBP é superior a GFR. Os dados clínicos relatados de clearance de secreção por Urban e colaboradores (2008) foram utilizados para a construção do modelo (URBAN, 2008).

### **I.III Verificação do modelo**

O modelo da gabapentina em voluntários saudáveis foi construído a partir da população padrão do software Pk-Sim® de indivíduos europeus saudáveis, de ambos os sexos. As simulações foram construídas com base na porcentagem de mulheres no estudo, a idade dos pacientes, o tempo do estudo, a dose de GBP administrada e a via de administração dos dados observados em estudos clínicos. Os parâmetros fisiológicos como fluxo sanguíneo em diferentes tecidos, volumes dos órgãos, permeabilidade, expressão de proteínas e transportadores em diferentes tecidos são fornecidos pelo software.

Os dados de concentração plasmática observados para voluntários adultos saudáveis ou em pacientes com dor neuropática sem outras comorbidades obtidos na literatura foram utilizados como dados observados e extraídos usando a ferramenta WebPlotDigitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>). O desempenho do modelo PBPK foi verificado comparando os dados simulados com os observados in vivo após a administração oral de diferentes doses em voluntários adultos saudáveis e pacientes com dor neuropática e em crianças tratadas com dose de 10 mg/kg (Tabela 2).

Um modelo PBPK pode ser considerado satisfatório pela avaliação visual dos perfis de concentração plasmática observados e simulados e pela avaliação da razão dos dados preditos/observados para os parâmetros área sob a curva concentração plasmática versus tempo extrapolada até o infinito (AUC), concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e tempo de observação de C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) que devem encontrar-se no intervalo de duas vezes ( $0,5 \leq \text{razão predito/observado} \leq 2,0$ ).

**Tabela 2.** Resumo dos dados de concentração plasmática de GBP observados dos estudos in vivo

| Via de administração | Dose (mg)* | Indivíduo                 | Regime de doses | n  | Idade (anos)    | Duração do estudo (h) | % de mulheres | Ref |
|----------------------|------------|---------------------------|-----------------|----|-----------------|-----------------------|---------------|-----|
| Oral                 | 300        | Pacientes com dor crônica | única           | 12 | 30              | 36                    | 67            | 1   |
| Oral                 | 500        | Voluntários saudáveis     | única           | 40 | 34 (18-45)      | 36                    | 52            | 2   |
| Oral – TID (1ª dose) | 600        | Voluntários saudáveis     | múltipla        | 21 | 37 (23-60)      | 14                    | 47            | 3   |
| Oral - BID (1ª dose) | 600        | Voluntários saudáveis     | múltipla        | 21 | 37 (23-60)      | 12                    | 47            | 3   |
| Oral- QD             | 1800       | Voluntários saudáveis     | múltipla        | 21 | 37 (23-60)      | 48                    | 47            | 3   |
| Oral                 | 600        | Voluntários saudáveis     | única           | 10 | 36.5 (27-46)    | 48                    | 38            | 4   |
| Oral                 | 400        | Voluntários saudáveis     | única           | 36 | 49 (20-78)      | 48                    | 50            | 5   |
| Oral                 | 10 mg/kg   | Crianças (>5 anos)        | única           | 21 | 9.75 (5.5-12.7) | 24                    | 38            | 6   |
| Oral                 | 10 mg/kg   | Crianças (<5 anos)        | única           | 27 | 1.65 (0.08-4.9) | 24                    | 38            | 6   |

\*Dose em miligramas ou conforme informado.<sup>1</sup>Costa et al. 2020; <sup>2</sup>Galitz et al. 2015; <sup>3</sup>Gordi et al. 2008;

<sup>4</sup>Toh et al. 2014; <sup>5</sup>Boyd et al. 1999; <sup>6</sup>Haig et al. 2001; <sup>6</sup>Larsen et al. 2015.

#### I.IV Simulações PBPK em voluntários saudáveis, pacientes obesos e pacientes submetidos a RYGB

Após a verificação do modelo, simulações PBPK foram realizadas para avaliar o impacto da obesidade e da cirurgia bariátrica em Y de Roux na disposição cinética da GBP. Os dados inseridos como parâmetros de entrada para cada população estão descritos na Tabela 3. Para a construção da população submetida a RYGB, foram usados como parâmetros de entrada os dados descritos por Darwich et al. (2012) referentes ao pH estomacal em jejum,

tempo de esvaziamento gástrico e intestinal, volume do estômago. Os volumes do duodeno e da porção proximal do jejum foram afixados em valores próximos de zero (MONTANHA, 2019). As simulações foram realizadas em 100 indivíduos de 20 a 60 anos e 50% de mulheres cada população. As simulações em obesos e indivíduos pós-RYGB foram realizadas considerando o índice de massa corporal de 30 a 40 e de 26 a 29 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3.** Dados inseridos para construção dos indivíduos Controle e RYGB

| População                                  | Voluntários saudáveis | Obeso   | Pos-RYGB        | Referência                      |
|--------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------------|---------------------------------|
| Idade (anos)                               | 20 a 60               | 20 a 60 | 20 a 60         | PK-Sim                          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                   | 18 a 25               | 30 a 40 | 26 a 29         | PK-Sim                          |
| pH em jejum                                | 2                     | 2       | 6.40            | PK-Sim<br>Darwich et al., 2012  |
| Tempo de esvaziamento gástrico (min)       | 15                    | 15      | 7               | PK-Sim<br>Darwich et al., 2012  |
| Tempo de trânsito do intestino delgado (h) | 2.10                  | 2.10    | 3               | PK-Sim<br>Darwich et al., 2012  |
| Volume do estômago (ml)                    | 170                   | 170     | 30              | PK-Sim<br>Darwich et al., 2012  |
| Volume do duodeno (l)                      | 0.02                  | 0.02    | 1.00E-16        | PK-Sim<br>Montanha et al. 2019  |
| Volume do jejuno superior (l)              | 0.05                  | 0.05    | 1.00E-14        | PK-Sim<br>Montanha et al., 2019 |
| Comprimento do duodeno (cm)                | 22.52                 | 22.52   | Próximo de zero | PK-SimMontanha et al. 2019      |
| Comprimento do jejuno superior (cm)        | 52.09                 | 52.09   | Próximo de zero | PK-Sim<br>Montanha et al., 2019 |

Para as simulações, foram utilizados protocolos de administração baseados na maior e menor dose diária de GBP, conforme aprovação pela agência reguladora brasileira (ANVISA). Foram feitas simulações com doses únicas de 300 mg e doses múltiplas de 300 a 1200 mg administradas a cada 8 h. Estabeleceu-se como padrão, o tempo de tratamento de 14 dias, com observação dos parâmetros farmacocinéticos na última dose, uma vez que neste período os dados encontram-se em estado de equilíbrio (Tabela 4).

**Tabela 4.** Dados utilizados para construção do protocolo de administração de gabapentina

| <b>Regime de doses</b>   | <b>Dose múltipla<br/>3600 mg/dia</b> | <b>Dose múltipla<br/>900 mg/dia</b> | <b>Dose única</b> |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Dose (mg)</b>         | 1200                                 | 300                                 | 300               |
| <b>Intervalo de Dose</b> | A cada 8h                            | A cada 8h                           | -                 |
| <b>Duração do ensaio</b> | 14 dias                              | 14 dias                             | 24h               |

## Resultados e Discussão

O modelo PBPK da gabapentina foi verificado graficamente ao comparar os perfis de concentração plasmática de GBP simulados com dados observados obtidos da literatura. Os valores de entrada e o desenho do estudo para cada simulação foram baseados em ensaios clínicos publicados, incluindo idade e proporção de homens e mulheres. Outra forma de avaliar a qualificação do modelo baseou-se nas comparações dos parâmetros farmacocinéticos observados e previstos, considerando a área sob a curva de concentração plasmática-tempo ( $AUC^{0-t}$ ), concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e tempo para a concentração máxima ( $t_{max}$ ). O desempenho das simulações foi avaliado pelo erro médio (*mean fold error, MFE*) para os parâmetros farmacocinéticos ( $AUC$ ,  $C_{max}$  e  $t_{max}$ ) usando a equação 1. O modelo PBPK é considerado com desempenho adequado quando todos os parâmetros previstos se encontram dentro de duas vezes o valor observado correspondente (MFE 0,5-2,0) (GUO, 2013).

Equação 1

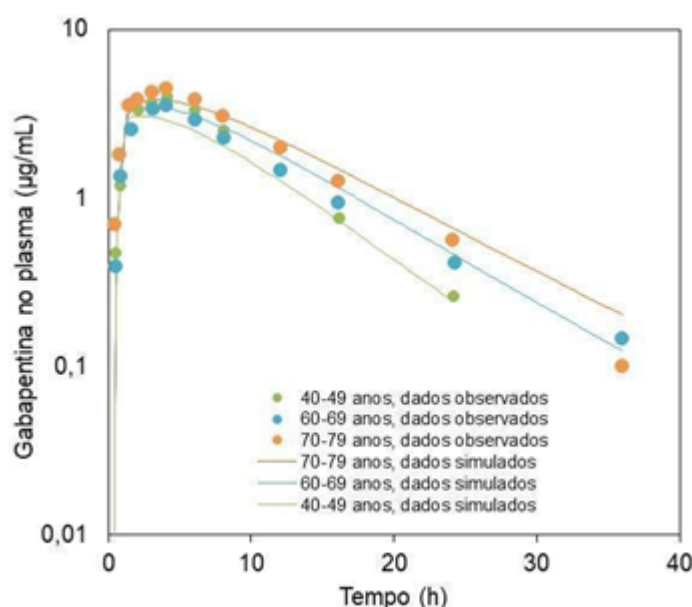
$$MFE = \frac{\text{parâmetro PK predito}}{\text{parâmetro PK observado}}$$

Os valores de parâmetros PK preditos e observados da GBP após dose oral foram apresentados na Tabela 5. O modelo PBPK construído foi capaz de prever com sucesso a disposição cinética da gabapentina em voluntário adultos saudáveis, com razão de dados preditos/dados observados para os parâmetros farmacocinéticos  $AUC$  e  $C_{max}$  dentro do intervalo de 0,71 a 1,45; 0,65 a 1,69, respectivamente (Tabela 5). Os dados observados na população pediátrica e geriátrica foram preditos dentro do intervalo de 0,5-2,0 vezes em relação aos dados observados (HAIG, 2001; BOYD, 1999).

Entretanto, os valores de  $T_{max}$  foram discretamente subestimados, com razão dados preditos/dados observados no intervalo de 0,43 a 1,33 (Tabela 5). As previsões de  $t_{max}$  estão sujeitas a maiores erros, uma vez que a determinação precisa de  $t_{max}$  in vivo requer diversas amostragens de concentração plasmática próximas ao  $t_{max}$ . Simulações representativas do modelo PBPK foram

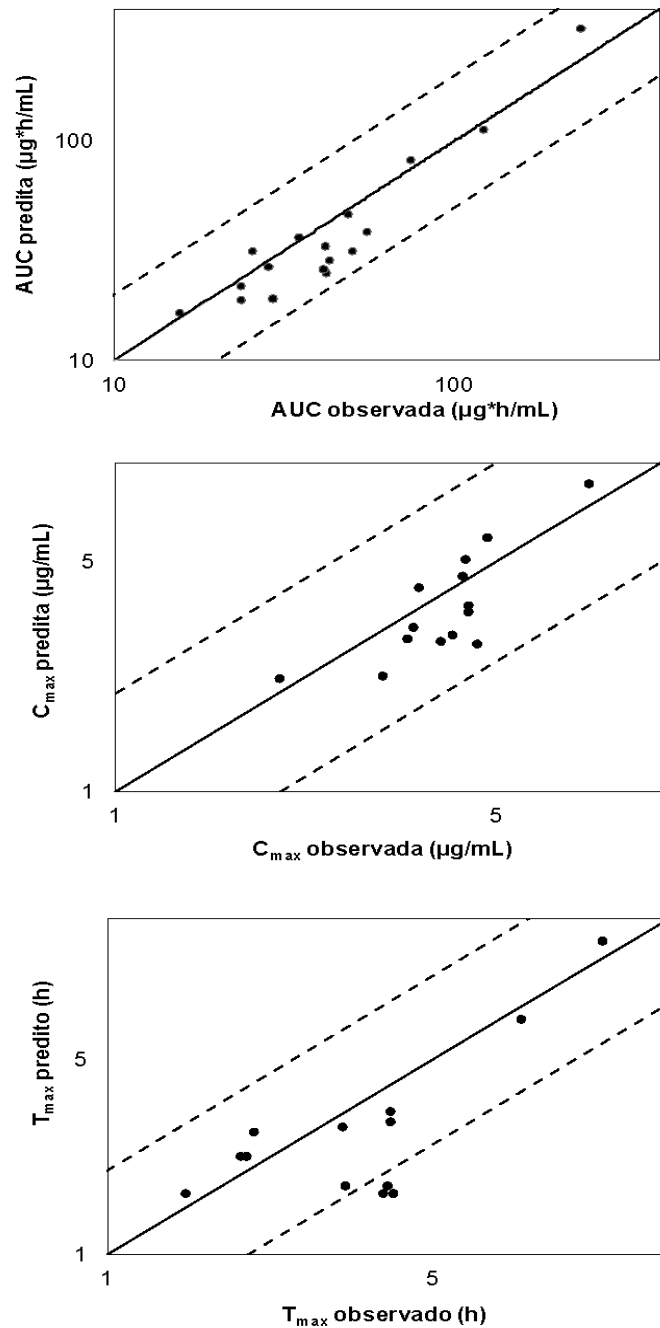
apresentadas na Figura 3 e a análise visual mostra a sobreposição da simulação aos dados observados para populações com diferentes idades. Esse resultado indica que o modelo se mostrou adequado para prever as concentrações plasmáticas de GBP. Pequenas variações em parâmetros fisiológicos induzidas pelo envelhecimento, como por exemplo a redução na taxa de filtração glomerular com o avanço da idade, implicam em redução no clearance da GBP e o modelo se mostrou adequado para prever esses efeitos conforme demonstrado na Figura 3. Em geral, modelo PBPK de GBP mostrou-se adequado para prever os parâmetros PK AUC,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  em voluntários saudáveis e em pacientes com dor crônica, conforme observado na Figura 4 e Tabela 5.

**Figura 3.** Simulações representativas do modelo PBPK de gabapentina construído para prever a disposição cinética em populações com diferentes faixas etárias.



As simulações foram comparadas dos dados clínicos observados (círculos cheios) para a administração de dose oral de 400 mg (BOYD, 1999). **Fonte:** Autor

**Figura 4.** Comparação entre os parâmetros PK simulados e observados de vários estudos da literatura realizados em voluntários sadios, em pediatria e geriatria.



As linhas sólidas representam a linha da unidade e as linhas tracejadas representam a diferença de 2 vezes. Fonte: Autor.

**Tabela 5.** Parâmetros farmacocinéticos preditos pelo modelo PBPK final e parâmetros observados

| Dados                              | Ref. | AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}$ ) |           | $C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |           | $T_{\text{máx}}$ (h) |           | MFE         |                  |                  |
|------------------------------------|------|---------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------|------------------|------------------|
|                                    |      | Predita                                     | Observada | Predita                                      | Observada | Predita              | Observada | AUC         | $C_{\text{máx}}$ | $T_{\text{máx}}$ |
| Via oral, plasma                   | 1    | 24,50                                       | 23,65     | 2,20                                         | 2,00      | 1,70                 | 4,00      | <b>1,04</b> | <b>1,10</b>      | <b>0,43</b>      |
| Via oral, plasma                   | 2    | 40,40                                       | 50,63     | 3,66                                         | 4,44      | 1,70                 | 3,93      | <b>0,80</b> | <b>0,82</b>      | <b>0,43</b>      |
| Via oral, plasma, TID, 1ª dose     | 3    | 19,21                                       | 23,62     | 4,42                                         | 4,82      | 11,25                | 11,53     | <b>0,81</b> | <b>0,92</b>      | <b>0,98</b>      |
| Via oral, plasma, QD               | 3    | 145,91                                      | 122,43    | 12,44                                        | 7,36      | 10,25                | 7,73      | <b>1,19</b> | <b>1,69</b>      | <b>1,33</b>      |
| Via oral, plasma, BID, 1ª dose     | 3    | 27,92                                       | 29,54     | 3,82                                         | 3,43      | 17                   | 15,65     | <b>0,95</b> | <b>1,11</b>      | <b>1,09</b>      |
| Via oral, plasma                   | 4    | 60,72                                       | 49,13     | 5,36                                         | 4,39      | 1,75                 | 1,47      | <b>1,24</b> | <b>1,22</b>      | <b>1,19</b>      |
| Via oral, plasma, 20-29 anos       | 5    | 32,72                                       | 28,57     | 3,01                                         | 3,20      | 2,50                 | 3,09      | <b>1,15</b> | <b>0,94</b>      | <b>0,81</b>      |
| Via oral, plasma, 30-39 anos       | 5    | 31,59                                       | 42,17     | 3                                            | 4,59      | 1,75                 | 4,11      | <b>0,75</b> | <b>0,65</b>      | <b>0,43</b>      |
| Via oral, plasma, 40-49 anos       | 5    | 33,34                                       | 40,58     | 3,05                                         | 3,93      | 2,50                 | 4,19      | <b>0,82</b> | <b>0,78</b>      | <b>0,60</b>      |
| Via oral, plasma, 50-59 anos       | 5    | 37,91                                       | 43,06     | 3,23                                         | 4,14      | 2,75                 | 2,06      | <b>0,88</b> | <b>0,78</b>      | <b>1,33</b>      |
| Via oral, plasma, 60-69 anos       | 5    | 46,31                                       | 42,01     | 3,43                                         | 3,51      | 3,25                 | 4,04      | <b>1,10</b> | <b>0,98</b>      | <b>0,80</b>      |
| Via oral, plasma, 70-79 anos       | 5    | 55,92                                       | 55,78     | 3,81                                         | 4,44      | 3,50                 | 4,05      | <b>1,00</b> | <b>0,86</b>      | <b>0,86</b>      |
| Via oral, plasma, criança > 5 anos | 6    | 40,56                                       | 35,19     | 4,48                                         | 4,34      | 2,50                 | 1,94      | <b>1,15</b> | <b>1,03</b>      | <b>1,29</b>      |
| Via oral, plasma, criança < 5 anos | 6    | 37,26                                       | 25,76     | 4,33                                         | 3,60      | 2,50                 | 1,99      | <b>1,45</b> | <b>1,20</b>      | <b>1,26</b>      |

<sup>1</sup>Costa et al. 2020; <sup>2</sup>Galitz et al. 2015; <sup>3</sup>Gordi et al. 2008; <sup>4</sup>Toh et al. 2014; <sup>5</sup>Boyd et al. 1999; <sup>6</sup>Haig et al. 2001.

Devido a complexa alteração do bypass gástrico na anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal, a disposição cinética de fármacos pode estar alterada, especialmente para os fármacos de administração oral. A GBP foi escolhida para este estudo em razão da ausência de metabolismo em humanos, absorção errática e eliminação principalmente por excreção renal (BOYD, 1999; CLIVATTI, 2009). Uma vez que o processo de absorção está diretamente ligado às propriedades físico-químicas dos fármacos (solubilidade, lipofilicidade, tamanho molecular e constante de dissociação de ácidos e bases), e após a cirurgia bariátrica tipo RYGB a nova cavidade estomacal não alcança pHs tão ácidos, a solubilidade de bases fracas pode estar reduzida de forma a limitar o processo de absorção como é o caso do posaconazol (GESQUIERE et al., 2016; ANGELES et al., 2019). A diminuição da área de absorção intestinal leva a redução da abundância de CYP3A4/5, isoforma de elevada expressão nas células da região duodenal que é atravessada após a RYGB (EDWARDS; ENSOM, 2012). Entretanto, uma vez que o metabolismo não é a principal via de eliminação da GBP, não se espera que essa alteração explique eventuais diferenças da PK da GBP em pacientes pós-RYGB. Outra alteração relevante para absorção oral de fármacos após a RYGB está relacionada ao atraso na liberação de sais biliares, uma vez que os sais biliares serão lançados no TGI na região da nova anastomose no intestino delgado em pacientes pós-RYGB. Em razão disso, observa-se redução na dissolução de fármacos lipofílicos que requerem secreções biliares ou pancreáticas para a sua dissolução/solubilização (MAY; SCHINDLER; ENGELI, 2020).

Em relação à obesidade não se espera mudanças significativas na absorção gastrointestinal de fármacos (MAY; SCHINDLER; ENGELI, 2020) nem em sua biodisponibilidade oral ou taxa de absorção (SMIT, 2018). Foi relatado aumento aparente na permeabilidade intestinal e redução da atividade de CYP3A4 (SMIT et al., 2018). As citocinas pró-inflamatórias, geralmente elevadas nos pacientes obesos, podem elevar as concentrações séricas de  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida (AGP) que é responsável pelo transporte de alguns fármacos. (BROCKS, 2012; PAXTON; BRIANT, 1984). Alterações no volume de distribuição de fármacos ocorrem com frequência em pacientes com obesidade em razão do maior percentual de tecido adiposo e menor percentual de massa magra em relação ao peso corpóreo. Além disso, indivíduos obesos geralmente desenvolvem lesões renais que comprometem

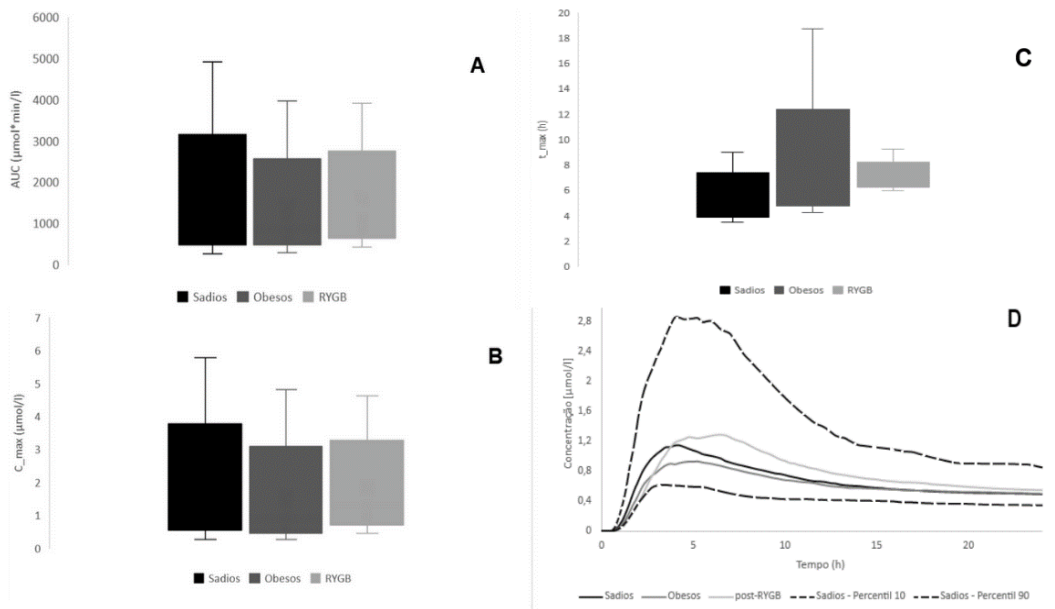
a taxa de filtração glomerular e secreção tubular (BROCKS, 2012). Em razão das simultâneas alterações na anatomia e fisiologia decorrentes da obesidade, as simulações PBPK se mostram uma ferramenta promissora para a Medicina de Precisão nessas populações especiais (DARWICH et al., 2013; BRILL et al., 2016 REF).

Uma vez que o modelo de GBP em voluntários saudáveis foi validado, foram realizadas simulações em obesos e em pacientes pós-bariátrica (Figuras 5, 6 e 7). Entretanto, não há dados de disposição cinética na literatura que possam ser usados para verificar essas simulações. As simulações foram realizadas para administração em dose única e em doses múltiplas considerando a maior e a menor dose diária aprovada para uso humano (Tabela 6). As simulações PBPK mostraram que a disposição cinética de GBP em pacientes com obesidade é similar à observada em voluntários saudáveis. Em pacientes com RYGB, observou-se AUC cerca de 20% superior àquela observada em voluntários saudáveis. Para a  $C_{max}$ , observa-se um aumento de cerca de 10% para os pacientes pós-bariátrica em relação aos voluntários saudáveis. Os perfis de concentração plasmática versus tempo sugerem atraso no processo de absorção com observação de maiores valores de  $T_{max}$  em pacientes pós-bariátrica (Figura 5) que se justificam em razão dos efeitos combinados de redução do pH ácido estomacal, atraso na entrega da bile e alteração no tempo de trânsito no trato gastrointestinal. Entretanto, não se espera que as diferenças encontradas entre essas populações sejam relevantes clinicamente. Comportamento similar foi observado para doses múltiplas diárias de 900 e 3600 mg de GBP/dia em relação a dose única (Figuras 6 e 7). Portanto, os resultados relatados aqui sugerem que não é necessário o ajuste de dose de GBP em pacientes pós-bariátrica ou obesos.

**Tabela 6.** Parâmetros farmacocinéticos AUC,  $C_{\max}$  e  $t_{\max}$  em voluntários saudáveis, obesos e pacientes pós-RYGB tratados com gabapentina em dose única de 300 mg, dose múltipla de 3600 mg/dia e dose múltipla de 900 mg/dia. Dados apresentados como mediana (percentil 25-75)

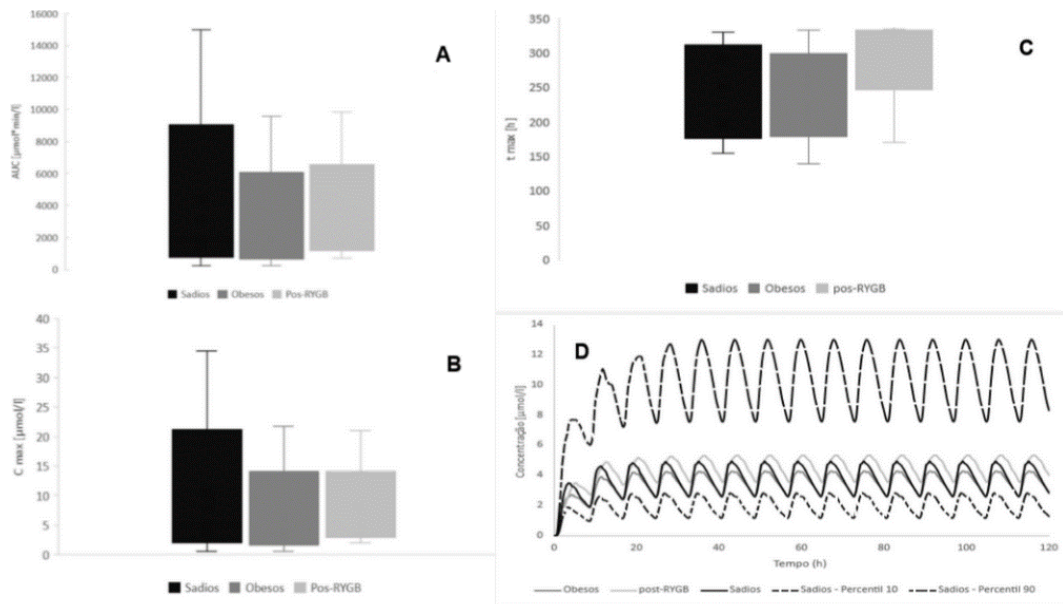
|                                                       | GBP<br>Dose única, 300 mg |                       |                       | GBP<br>Dose múltipla, 3600 mg/dia |                          |                          | GBP<br>Dose múltipla, 900 mg/dia |                          |                          |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                       | Saúdes                    | Obesos                | RYGB                  | Saúdes                            | Obesos                   | RYGB                     | Saúdes                           | Obesos                   | RYGB                     |
| <b>AUC</b><br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ )  | 956<br>(723 - 1401)       | 876<br>(650 - 1189)   | 1097<br>(839 - 1581)  | 1856<br>(1335 - 3145)             | 1725<br>(1042 - 2582)    | 2212<br>(1651 - 3237)    | 773<br>(568 - 1230)              | 716<br>(485 - 1037)      | 921<br>(694 - 1423)      |
| <b><math>C_{\max}</math></b><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 1,15<br>(0,81 - 1,75)     | 0,93<br>(0,62 - 1,36) | 1,29<br>(0,95 - 1,90) | 4,93<br>(3,63 - 7,95)             | 4,28<br>(2,87 - 6,48)    | 5,35<br>(3,96 - 7,27)    | 1,95<br>(1,51 - 3,10)            | 1,72<br>(1,22 - 2,48)    | 2,18<br>(1,64 - 3,31)    |
| <b><math>t_{\max}</math> (h)</b>                      | 4,2<br>(4,3 - 6,0)        | 5,3<br>(4,3 - 5,3)    | 6,5<br>(6 - 7,3)      | 155,0<br>(291,8 - 196,0)          | 251,3<br>(138,8 - 219,5) | 324,3<br>(333,3 - 332,8) | 283,0<br>(323,3 - 324,0)         | 331,5<br>(123,3 - 235,8) | 316,8<br>(316,8 - 316,8) |

**Figura 5.** Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose única de 300mg da GBP para os parâmetros AUC (A),  $C_{max}$  (B) e  $t_{max}$  (C). **D.** Perfil de concentração plasmática de dose única de 300 mg de GBP.



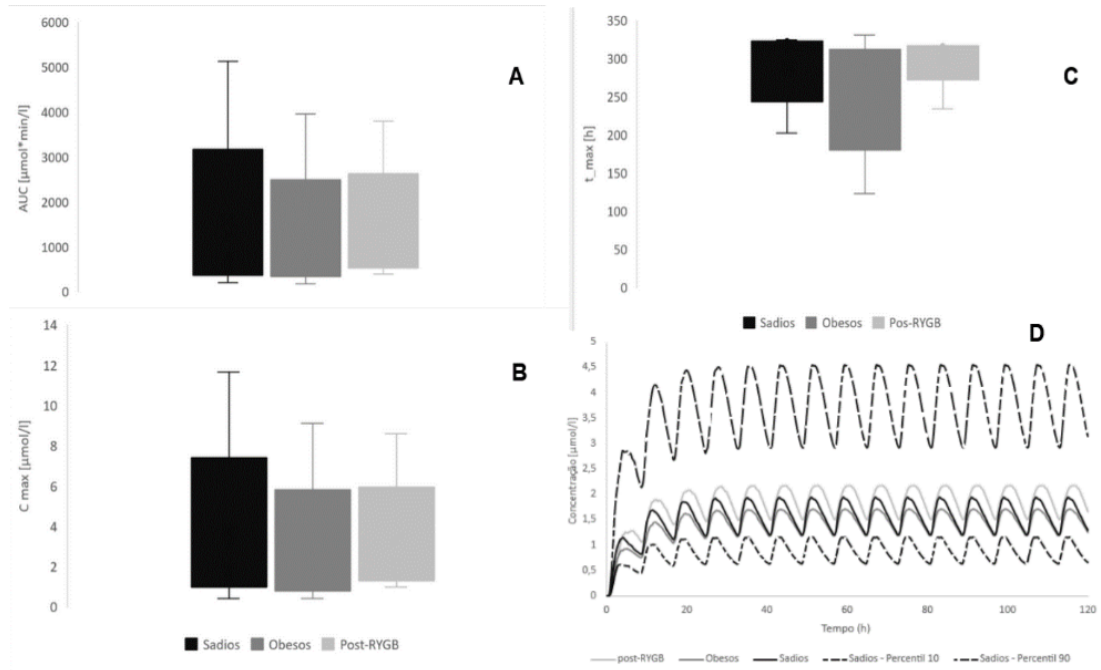
Fonte: Autor

**Figura 6.** Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose múltipla de 3600mg da GBP para os parâmetros AUC (A),  $C_{max}$  (B) e  $t_{max}$  (C). **D.** Perfil de concentração plasmática de dose múltipla de 3600 mg/dia (1200 mg a cada 8h) de GBP.



Fonte: Autor

**Figura 7.** Simulações do efeito das populações analisadas na disposição cinética de dose múltipla de 900mg da GBP para os parâmetros AUC (A),  $C_{max}$  (B) e  $t_{max}$  (C). **D.** Perfil de concentração plasmática após administração de dose múltipla de 900 mg/dia (300 mg a cada 8h) de GBP.



Fonte: Autor

## Conclusão

Em conclusão, o presente estudo propõe um modelo PBPK de corpo inteiro que se mostrou adequado para a predição da disposição cinética da GBP em voluntários saudáveis. O modelo PBPK aqui proposto foi validado externamente usando 9 conjuntos extraídos de 6 trabalhos publicados na literatura. O modelo se mostrou eficiente para prever os perfis de concentrações de GBP no plasma e os parâmetros farmacocinéticos em diferentes doses em populações de diversas faixas etária, incluindo pacientes pediátricos e idosos.

Em pacientes pós-RYGB, observou-se AUC e C<sub>max</sub> cerca de 20% e 10 % superiores em relação a voluntários saudáveis, respectivamente. Maiores valores de T<sub>max</sub> foram observados em pacientes pós-RYGB em razão dos efeitos combinados de aumento do pH estomacal, atraso na entrega da bile e alteração no tempo de trânsito no trato gastrointestinal. As simulações em doses múltiplas mostraram comportamento similar às simulações em dose única. Portanto, os resultados relatados aqui sugerem que não é necessário o ajuste de dose de GBP em pacientes pós-bariátrica ou obesos.

## Referências

ANGELES, P. et al. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. **Obesity Reviews**, v. 20, p. 1299–1311, 2019. doi: 10.1111/obr.12869.

BACKONJA, M. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus, A Randomized Controlled Trial. **Jama**, v. 280, p. 1831-1836, 1998. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.21.1831>.

BARON R. et al. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 9, p. 807-819, 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70143-5).

BOYD R. A. et al. Effects of Age and Gender on Single-Dose Pharmacokinetics of Gabapentin. **Epilepsia**, v. 40, p.474-479, 1999. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00743. x. Acesso em: 24 jan. de 2020.

BROCKS D. et al. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 8, p. 1505–1519, 2012. doi: 10.1517/17425255.2012.722757.

CHEN C. et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability of a Once-Daily Gastroretentive Dosage Form of Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 1155–1164, 2013. <https://doi.org/10.1002/jps.23467>.

CHRISTOU N. et al. Five-year outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a comprehensive bariatric surgery program in Canada. **Can J Surg**, v.52, p.249-258. PMID: 20011160; PMCID: PMC2792387.

CLIVATTI J. et al. Review of the use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 59, p. 87-98, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942009000100012>.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. European Medicines Agency. **Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation**. 2018. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-simulation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-simulation_en.pdf). Acesso em: 29 nov. 2021.

COSTA, A.C.C. **Disposição cinética e excreção renal da gabapentina: o papel dos transportadores para cátions orgânicos e o efeito do controle glicêmico em pacientes com dor neuropática**. [Tese] Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP; 2019.

DARWICH A. et al. A mechanistic pharmacokinetic model to assess modified oral drug bioavailability post bariatric surgery in morbidly obese patients: interplay between CYP3A gut wall metabolism, permeability and dissolution. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, v. 64, p. 1008-1024, 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01538.x>.

DARWICH A. et al. Evaluation of an In Silico PBPK Post-Bariatric Surgery Model through Simulating Oral Drug Bioavailability of Atorvastatin and Cyclosporine. **Cpt: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 2, p. 1-9, 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2013.23>.

DICKENS D. et al. Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5). **Biochemical Pharmacology**, v. 85, p. 1672–1683, 2013. doi: 10.1016/j.bcp.2013.03.022. Acesso em: 24 jan. de 2020.

EDWARDS A. et al. Efectos Farmacocinéticos de la Cirugía Bariátrica. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 46, p. 130–136, 2012.

<https://doi.org/10.1345/aph.1Q414>.

ENGLISH W. et al. Metabolic and Bariatric Surgery: An Effective Treatment Option for Obesity and Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, p. 253–269, 2018. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.003.

FDA. **Approved Drug Products**: Neurotin (gabapentin) for oral use. 2017. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020235s064\\_020882s047\\_021129s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf). Acesso em: 24 jan. de 2020.

FDA. Center for Drug Evaluation and Research. **Program of physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling (PBPK Program)**. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/program-physiologically-based-pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-modeling-pbpk-program>. Acesso em: 29 nov. 2021.

FRAGA S et al. Expression of LAT1 and LAT2 amino acid transporters in human and rat intestinal epithelial cells. **Amino Acids**, v. 29, p. 229-233, 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-005-0221-x>.

FRANCO L. et al. Terapias não farmacológicas no alívio da dor neuropática diabética: uma revisão bibliográfica. **Acta Paul Enferm**, v. 24, p. 284-288, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/55ZTcGVHTPNvwBVCCsCnv6n/?format=pdf&lang=pt>.

GABAPENTINA. Gidel Soares. FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP, 2017. Bula de Remédio.

GALITZ Lawrence et al. Pharmacokinetic Effects of Simultaneous Administration of Single-Dose Gabapentin 500 mg and Zolpidem Tartrate 10 mg

in Healthy Volunteers: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. **Drugs in R&D**, v. 15, p. 71-77, 2015. doi: 10.1007/s40268-014-0079-z. Acesso em: 26 set. 2020

GORDI T. et al. Pharmacokinetics of Gabapentin After a Single Day and at Steady State Following the Administration of Gastric-Retentive-Extended-Release and Immediate-Release Tablets: A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Three-Way Crossover, Exploratory Study in Healthy Subjects. **Clinical Therapeutics**, v. 30, p.909-916, 2008. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.008. Acesso em: 26 set. 2020.

GESQUIERE I. et al. Drug disposition and modelling before and after gastric bypass: immediate and controlled-release metoprolol formulations. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 80, p. 1021-1030, 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12666>.

GORDI T. et al. Pharmacokinetics of Gabapentin after a Single Day and at Steady State Following the Administration of Gastric-Retentive-Extended-Release and Immediate-Release Tablets: A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Three-Way Crossover, Exploratory Study in Healthy Subjects. **Clinical Therapeutics**, v. 30, p. 909–916, 2008. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.05.008>.

GUO H. et al. A Mechanistic Physiologically Based Pharmacokinetic-Enzyme Turnover Model Involving Both Intestine and Liver to Predict CYP3A Induction-Mediated Drug–Drug Interactions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 2819-2836, 2013. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jps.23613>.

HAIG G. M. et al. Single-Dose Gabapentin Pharmacokinetics and Safety in Healthy Infants and Children. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, p. 507-514, 2001. doi: 10.1177/00912700122010384. PMID: 11361047. Acesso em: 26 set. de 2020.

HENNEMANN-KRAUSE L. et al. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Revista Dor**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 91-94, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160057>.

JENNIFER L. **Distribuição do fármaco aos tecidos**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/distribui%C3%A7%C3%A3o-do-f%C3%A1rmaco-aos-tecidos>. Acesso em: 29 nov. 2021.

JÓIA-NETO L. et al. Alterações metabólicas e digestivas no pós-operatório de cirurgia bariátrica. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 23, p. 266-269, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202010000400012>.

JONES, Hm; ROWLAND-YEO, K. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. **Cpt: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 2, n. 8, p. 63, ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2013.41>.

KITAHARA, C. et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m<sup>2</sup>) and Mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. **Plos Medicine**, v. 11, p. 0-14, 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001673>.

LARSEN M. et al. In vivo and In vitro Evaluations of Intestinal Gabapentin Absorption: Effect of Dose and Inhibitors on Carrier-Mediated Transport. **Pharmaceutical Research**, v.32, p. 898-909, 2014. doi: 10.1007/s11095-014-1505-1. Acesso em: 26 set. de 2020.

MADAN, J. et al. Unbiased membrane permeability parameters for gabapentin using boundary layer approach. **The AAPS Journal**, v. 7, p. 224-230, 2005. doi: 10.1208/aapsj070121. Acesso em: 24 jan. 2020.

MAGGARD, M. et al. Meta-Analysis: surgical treatment of obesity. **Annals Of**

**Internal Medicine**, v. 142, p. 547-559, 2005. American College of Physicians.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013>.

MARTINDALE, W. **Martindale: The Complete Drug Reference**. 36<sup>th</sup>. ed. Pharmaceutical Press, 3709 p 2009.

MAY, M. et al. Modern pharmacological treatment of obese patients. **Therapeutic Advances in Endocrinology And Metabolism**, v. 11, 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2042018819897527>.

MONTANHA, M. et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Model on the Oral Drug Absorption in Roux-en-Y Gastric Bypass Bariatric Patients: amoxicillin tablet and suspension. **Molecular Pharmaceutics**, v. 16, p. 5025-5034, 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00870>.

NAVARRO-DÍAZ, M. et al. Effect of Drastic Weight Loss after Bariatric Surgery on Renal Parameters in Extremely Obese Patients: long-term follow-up. **Journal Of the American Society of Nephrology**, v. 17, p. 213-217, 2006. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2006080917>.

O'CONNOR, A. et al. Treatment of Neuropathic Pain: an overview of recent guidelines. **The American Journal of Medicine**, v. 122, p. 22-32, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.007>.

PALMA, E. **Modelagem farmacocinética populacional para avaliação da dose profilática de cefazolina em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica e em ratos com obesidade induzida**. 2018. 114 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

PICHÉ, M. et al. How to Choose and Use Bariatric Surgery in 2015. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, p. 153-166, 2015. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.014>.

PRIETO P. et al. An exploratory study of two Caco-2 cell models for oral absorption: a report on their within-laboratory and between-laboratory variability, and their predictive capacity. **Altern Lab Anim**, v. 38, p. 367-86, 2010. doi: 10.1177/026119291003800510. Acesso em: 24 jan. 2020.

PUBCHEM, National Library of Medicine. **Gabapentin**. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin> > Acesso em: 26 set. 2020.

ROCHA, M. et al. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. **Obesity Surgery**, v. 29, p. 917-927, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-018-3591-3>.

RODGERS, T.; M. ROWLAND. Physiologically based pharmacokinetic modeling 2: predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 95, p. 1238-1257, 2006. doi: 10.1002/jps.20502

ROWBOTHAM, M. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. **Jama**, v. 280, p. 1837-1842, 1998. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.21.1837>.

SHIN, H. et al. Predicting ADME Properties of Chemicals. In: **Handbook Of Computational Chemistry**. Netherlands: Springer, 2016. p. 1-37. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-6169-8\\_59-1](http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-6169-8_59-1).

SILVA, L. C. **Dor neuropática em membros inferiores após cirurgia bariátrica: associação com polineuropatia periférica e outros fatores**. [Dissertação] Porto Alegre (RS): Curso de Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/204247?show=full>.

SJÖSTRÖM, L. et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. **Jama**, v. 307, p. 56-65, 2012. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1914>.

SMIT, C. et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 14, p. 275–285, 2018. doi: 10.1080/17425255.2018.1440287.

SMITH, A. et al. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, p. 2241–2247, 2011. doi: 10.2146/ajhp100630.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (org.). **Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas**: bypass gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “y de roux”). Bypass Gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”). 2017. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

STEWART, B. H. et al. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. **Pharmaceutical Research**, v. 10, p. 276-281, 1993. Acesso em: 24 jan. de 2020.

SWEARINGEN, D. et al. Pharmacokinetics of immediate release, extended release, and gastric retentive gabapentin formulations in healthy adults. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 56, p. 231-238, 2018. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle. <http://dx.doi.org/10.5414/cp203166>

TAVARES, T. et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.20, p. 359-366, 2010. Acesso em jan. de 2022.

THELEN, K. et al. Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, part 1: oral solutions. **J Pharm Sci.** v. 100, p.5324-45, 2011. doi: 10.1002/jps.22726. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21993815. Acesso em: 15 ago. 2021.

TJANDRAWINATA, R. et al. Single dose pharmacokinetic equivalence study of two gabapentin preparations in healthy subjects. **Drug Design, Development and Therapy**, v.4, p. 1249-55, 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s69326>.

TOH, D. S. et al. Effect of mushroom diet on pharmacokinetics of gabapentin in healthy Chinese subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, p. 129-134, 2013. Acesso em: 26 set. de 2020.

TORTEN O. et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized Clinical trial. **Ann Surg**, v. 244, p. 715-722, 2006.

TRAN, P. et al. Population pharmacokinetics of gabapentin in healthy Korean subjects with influence of genetic polymorphisms of ABCB1. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 44, p. 567-579, 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-017-9549-6>.

URBAN, T. et al. Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 83, p.416-421, 2008. Acesso em: 24 jan. de 2020.

US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.11. Nov, 2012. Disponível em: < <http://www2.epa.gov/tsca-screening-tool> >. Acesso em: 26 set. de 2020.

WILLIAMS, B. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. **Blood Pressure**, v. 27, p. 314-340, 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>.

WOLF A, et al. Results of bariatric surgery. **International Journal Of Obesity**, v. 25, p. 113-114, 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801713>.

XU, X. et al. Improved Insulin Sensitivity 3 Months After RYGB Surgery Is Associated with Increased Subcutaneous Adipose Tissue AMPK Activity and Decreased Oxidative Stress. **Diabetes**, v. 64, p. 3155-3159, 2015. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db14-1765>.

ZHUANG, X. et al. PBPK modeling and simulation in drug research and development. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 6, p. 430-440, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.04.004>

ZIEGLER, D. Painful Diabetic Neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs. **Diabetes Care**, v. 32, p. 414-419, 2009. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-s350>.