



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

VALDEN LUIS MATOS CAPISTRANO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIODISPONIBILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE DICLOFENACO
SÓDICO**

FORTALEZA

2017

VALDEN LUIS MATOS CAPISTRANO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIODISPONIBILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE DICLOFENACO
SÓDICO**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C1a CAPISTRANO JÚNIOR., VALDEN LUIS MATOS.
AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIODISPONIBILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE DICLOFENACO SÓDICO / VALDEN
LUIS MATOS CAPISTRANO JÚNIOR.. – 2017.

140 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. MARIA ELISABETE AMARAL DE MORAES.

1. Diclofenaco de sódio. 2. farmacocinética. 3. composição corporal. I. Título.

CDD 615.1

VALDEN LUIS MATOS CAPISTRANO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIODISPONIBILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE DICLOFENACO SÓDICO**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovado em: 13/02/2017

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr Cláudio Costa dos Santos

Universidade Federal Rural do Semi-Árido

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Drª Maria Elisabete Amaral de Moraes**, por ter me dado à oportunidade de vivenciar, com toda sua experiência e conhecimento científico, a farmacologia clínica e ser paciente comigo.

Ao Prof **Dr. Gislei Aragão Frota** por duplamente (qualificação e defesa do mestrado) fazer considerações relevantes para a melhoria da minha dissertação assim como fazer parte da banca examinadora deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **Claudio Costa dos Santos** por aceitar gentilmente compor a banca examinadora.

A toda equipe da antiga Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará (UNIFAC), **Dr. Demétrius Nascimento, Ms. Jonaína, Dr. Cléber Pimenta, Ms. Marina Becker, Dra. Andrea Pontes e Dra. Gilmara Holanda**, pela amizade e apoio em todas as etapas deste trabalho.

À **Fábia e Maria Teresa**, secretárias/mães da UNIFAC, pela dedicação e carinho.

Minha família, por todo apoio, carinho e compreensão nessa jornada.

Aos **meus pais** que sempre me motivaram a crescer pessoal e profissionalmente.

Ao meu grande amigo/irmão **Daniel Gurgel** que me ajudou imensamente na retomada e conclusão do mestrado.

Ao **Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e Instituto Claude Bernard (InCB)**, pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa.

À toda equipe da Galeno por se dispor a fazer a etapa analítica do meu estudo.

À **Deus**, por ter me capacitado e permitido a chegar até esse momento, pois sem Ele não teria sido possível.

*“Da terra, Deus criou os
remédios, e o homem de bom
senso não os despreza”.*

Ecl. 38, 4-5

RESUMO

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIODISPONIBILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE DICLOFENACO SÓDICO. Valden Luis Matos Capistrano Junior. Orientadora: Profa. Dr^a Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Farmacologia. Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 2017.

Introdução: O aumento das doenças crônico-degenerativas possui uma grande relação com a composição corporal, tanto no processo de obesidade, como em quadros clínicos de sarcopenia no qual ambos, de acordo com a literatura, podem provocar alterações na farmacocinética dos medicamentos.

Objetivo: Avaliar a relação entre composição corporal e biodisponibilidade da formulação de diclofenaco sódico em voluntários saudáveis. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, composto por vinte e quatro indivíduos saudáveis (faixa etária: 18-50 anos) que receberam 50 mg de diclofenaco de sódio em única dose via oral. Análises hematológicas, bioquímicas e composição corporal (método de impedância bioelétrica) foram obtidas antes da admissão do estudo. A farmacocinética foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa. As relações entre farmacocinética e composição corporal foram avaliadas com correlações de Pearson. O teste t de Student foi utilizado para variáveis contínuas e o erro foi estabelecido em $p < 0,05$. **Resultados:** Houve correlação inversa significativa entre a área sob a curva de tempo de concentração de 0 a 24h ($ASC_{0-t(h)}$) e massa magra ($r = -0,4917$, $p = 0,0147$), água intracelular ($r = -0,4406$, $p = 0,0312$), água extracelular ($r = -0,4964$, $p = 0,0136$) e taxa metabólica basal ($r = -0,5033$, $p = 0,0122$); ($r = -0,4908$, $p = 0,0149$), água intracelular ($r = -0,4401$, $p = 0,0314$), entre a área sob a curva de tempo de concentração do zero ao infinito ($ASC_{0-\infty}$), água extracelular ($r = -0,4946$, $p = 0,0140$) e taxa metabólica basal ($r = -0,5023$, $p = 0,0124$); E entre concentração máxima (C_{max}) observada e massa magra ($r = -0,7290$, $p < 0,0001$), água intracelular ($r = -0,6750$, $p = 0,0003$), água extracelular ($r = -0,7519$, $p < 0,0001$) e taxa metabólica basal ($r = -0,7505$, $p < 0,0001$). **Conclusão:** Os valores baixos de $ASC_{0-t(h)}$ e $ASC_{0-\infty}$ se associam a maiores valores de massa magra corporal, água intracelular, água extracelular e taxa metabólica basal. A adequação da dose de diclofenaco de sódio com base nestes parâmetros pode evitar erros de prescrição, melhorar o prognóstico e reduzir os efeitos secundários.

PALAVRAS CHAVES: Diclofenaco de sódio; farmacocinética; composição corporal.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BODY COMPOSITION AND BIODISPONIBILITY OF A FORMULATION OF SODIUM DICLOFENACO. Valden Luis Matos Capistrano Junior. Advisor: Prof. Dr^a Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation. Graduate Program in Pharmacology. Professional Masters in Clinical Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, UFC 2017.

Introduction: The increase of chronic-degenerative diseases has a great relation with the body composition, both in the obesity process and in clinical cases of sarcopenia in which both, according to the literature, can cause changes in the pharmacokinetics of the drugs. **Objective:** To evaluate the relationship between body composition and bioavailability of diclofenac sodium formulation in healthy volunteers. **Methods:** This was a cross-sectional study, consisting of twenty-four healthy subjects (age range: 18-50 years) who received 50 mg of oral sodium diclofenaco. Hematological, biochemical and physical methods (bioelectric impedance method) were obtained before study admission. Pharmacokinetics parameters were evaluated by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry. The relationships between pharmacokinetics and body composition were evaluated with Pearson correlations. Student's t-test was used for continuous variables and was established at $p < 0.05$. **Results:** There was a significant inverse correlation between an area under a concentration time curve of 0 to 24h (water), intracellular water ($r = -0.4917$, $p = 0.0147$) = -0.4406 , $p = 0.0312$), extracellular water ($r = -0.4964$, $p = 0.0136$) and basal metabolic rate ($r = -0.5033$, $p = 0.0122$); ($R = -0.4908$, $p = 0.0149$), intracellular water ($r = -0.4401$, $p = 0.0314$), between the area under the concentration time curve from zero to infinity ($ASC_{0-\infty}$), Extracellular water ($r = -0.4946$, $p = 0.0140$) and basal metabolic rate ($r = -0.5023$, $p = 0.0124$); ($R = -0.7290$, $p < 0.0001$), intracellular water ($r = -0.6750$, $p = 0.0003$), extracellular water ($r = -0.7519$, $p < 0.0001$) ($R = -0.7505$, $p < 0.0001$). **Conclusion:** The low values of $ASC_{0-t(h)}$ and $ASC_{0-\infty}$ are associated with higher values of lean body mass, intracellular water, extracellular water and basal metabolic rate. Adequacy of the dose of diclofenac sodium based on these can avoid prescription errors, improve prognosis and reduce side effects.

KEY WORDS: Diclofenac sodium; pharmacokinetic; body composition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Modelo de distribuição dos fármacos em quatro compartimentos. CAV (compartimento altamente vascularizado).	29
Figura 2	Fórmula química estrutural do diclofenaco sódico	34
Figura 3	Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Grupos de fármacos que podem ter seu efeito alterado pelo estado nutricional	32
Quadro 2	Itens da História Médica e Exame físico	45
Quadro 3	Tempos de Coletas de Sangue	57
Quadro 4	Dados epidemiológicos e antropométricos	64
Quadro 5	Parâmetros da composição corporal e metabólico analisados pela bioimpedância	65
Quadro 6	Parâmetros farmacocinéticos	66
Quadro 7	Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-24h}	67
Quadro 8	Correlação da Composição Corporal com $ASC_{0-\infty}$	68
Quadro 9	Correlação da Composição Corporal com C_{max}	69
Quadro 10	Voluntários Homens – Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-24h}	70
Quadro 11	Voluntários Homens – Correlação da Composição Corporal com $ASC_{0-\infty}$	71
Quadro 12	Voluntários Homens – Correlação da Composição Corporal com C_{max}	71
Quadro 13	Voluntários Mulheres – Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-24h}	74
Quadro 14	Voluntários Mulheres – Correlação da Composição Corporal com $ASC_{0-\infty}$	74
Quadro 15	Voluntários Mulheres – Correlação da Composição Corporal com C_{max}	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade	28
Tabela 2	Parâmetros validados	58
Tabela 3	Descrição dos instrumentos utilizados	59
Tabela 4	Descrição dos componentes do HPLC utilizados	59
Tabela 5	Descrição dos padrões de referência utilizados	60
Tabela 6	Descrição dos reagentes utilizados	60
Tabela 7	Descrição da matriz biológica utilizados	60

ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AE	Água Extracelular
AI	Água Intracelular
$ASC_{0-t(h)}$	Área sob a curva de concentração de 0 a t (h)
ASC_{0-24h}	Área sob a curva de concentração de 0 a 24 horas
$ASC_{0-\infty}$	Área sob a curva de concentração de 0 a infinito (h)
cm	Centímetro
CV	Coeficiente de variação
C_{max}	Concentração máxima
DP	Desvio padrão
eV	Elétron volt
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramma
h	Hora
IC	Intervalo de confiança
L	Litro
LQ	Limite de quantificação
ln	Logaritmo neperiano
>	Maior
±	mais ou menos

MM	Massa Magra
MG	Massa Gorda
m	Metro
≤	Menor ou igual
μg	Micrograma
μm	Micrômetro
μg/mL	micrograma por mililitro
μL	Micro litro
μL/min	microlitros por minuto
μL/mL	microlitros por mililitros
min	Minutos
mg	Miligrama
mg/dia	Miligrama por dia
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/mL	Miligrama por mililitro
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mM	Milimolar
ng	Nanograma
ng/mL	Nanograma por mililitro
nm	Nanômetros
nº	Número

n	Número de amostragem
%	Porcentagem
kcal	Quilocalorias
kg	Quilograma
rpm	Rotações por minuto
s	Segundos
T _{max}	Tempo do pico de concentração máxima
T _{1/2}	Tempo de meia vida de eliminação do fármaco
TMB	Taxa Metabólica Basal
U/L	Unidades por litro
v.o.	Via Oral
V	Volt
v/v	Volume por volume

1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Farmacologia clínica	25
1.1.1	Biodisponibilidade	25
1.1.2	Parâmetros farmacocinéticos	25
1.2	Aspectos dos compartimentos corporais na distribuição do fármaco	28
1.3	Influência do estado nutricional na distribuição do fármaco	30
1.4	Interferência da gordura e massa magra corporal na distribuição do fármaco	33
1.5	Diclofenaco sódico	33
1.5.1	Características gerais	34
1.5.2	Nome e estrutura	34
1.5.3	Farmacologia clínica, efeitos colaterais, farmacocinética, indicação terapêutica, índice terapêutico e efeitos colaterais	34
1.5.3.1	Farmacologia clínica do diclofenaco sódico	34
1.5.3.2	Absorção e permeabilidade	35
1.5.3.3	Distribuição	36
1.5.3.4	Metabolismo	37
1.5.3.5	Excreção	37
1.5.3.6	Toxicologia	38
1.5.3.7	Usos terapêuticos	38
1.5.3.8	Contra indicações	39
1.5.3.9	Reações adversas	39
2	OBJETIVOS	41
2.1	Geral	41
2.2	Específicos	41
3	PROTOCOLO DE ESTUDO	43
3.1	Considerações éticas	43
3.1.1	Princípios básicos	43
3.1.2	Termo de consentimento livre e esclarecido	43
3.2	Delineamento do estudo	44
3.3	Seleção dos voluntários	44
3.4	Avaliação clínica	45
3.4.1	Exames laboratoriais	46
3.4.2	Critérios de inclusão	48
3.4.3	Critérios de exclusão	48
3.4.3.1	Problemas relacionados com o fármaco	48
3.4.3.2	Doenças ou problemas de saúde	49
3.4.3.3	Hábitos e dependências	49
3.4.4	Critérios para retirada durante o estudo	50
3.4.4.1	Solicitação do voluntário	51
3.4.4.2	A critério do investigador	51
3.4.5	Confinamento dos voluntários	52
3.4.5.1	Local	52
3.4.5.2	Jejum e Alimentação	52
3.4.5.3	Dieta padronizada e ingestão de líquidos	53

3.4.6	Restrições	53
3.4.6.1	Medicamentos	54
3.4.6.2	Dieta	54
3.4.6.3	Outras restrições quanto a terapias e condutas	55
3.5	Medicamento em estudo	55
3.5.1	Coletas de sangue e procedimentos para manipulação das amostras	56
3.6	Segurança	57
3.7	Método bioanalítico	58
3.7.1	Materiais	59
3.7.2	Padrões analíticos	60
3.7.3	Reagentes	61
3.7.4	Espécime biológica	61
3.7.5	Protocolo de validação de método de ensaio	62
3.8	Análise estatística	62
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
4.1	Dados epidemiológicos e do estado nutricional	65
4.2	Análise farmacocinética	67
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
6	CONCLUSÃO	82
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICES	99
	Apêndice A – Dieta oferecida aos voluntários	100
	Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido	102
	Apêndice C – Concentrações plasmáticas contra tempo em escala linear (gráfico) e parâmetros farmacocinéticos de cada voluntário	110
	ANEXOS	136
	ANEXO A – Definições de experiências (eventos) adversos	137
	ANEXO B – Parecer do comitê de ética	139

1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica ao final do século XIX, a descoberta de fármacos tornou-se um processo altamente focado e administrado. No século XX, viu-se a introdução maciça de novos fármacos que trouxeram possibilidade de cura até então inalcançáveis, sobretudo no campo das doenças infecciosas, assim como possibilidades variáveis na eficácia do tratamento sintomático de quadros agudos e de enfermidades crônicas (TOGNONI & LAPORTE, 1997).

Dessa forma, criaram-se novos agentes terapêuticos, mais eficazes e seguros, contribuindo para o aumento da utilização dos medicamentos. Por este motivo, pesquisas clínicas com fármacos são realizadas em diversas instituições de saúde em todo o mundo. Os pesquisadores e profissionais de saúde que participam de pesquisas clínicas devem assegurar a credibilidade das mesmas e a proteção dos seres humanos empregando métodos éticos (MORAES & MORAES, 2000).

O processo de desenvolvimento de um fármaco inicia-se com a etapa química, pois se busca seu planejamento e a melhor maneira de sintetizá-lo, com o objetivo de produzi-lo de forma econômica para que se torne acessível à população. Após a etapa química (síntese e determinação de suas características físico-químicas), segue-se a etapa pré-clínica onde são realizadas diversas pesquisas em culturas de células (ensaios *in vitro*), órgãos isolados (ensaios *ex vivo*) e em animais experimentais (*in vivo*), nos quais se estuda o metabolismo, a eficácia e o potencial de toxicidade do fármaco. Em seguida, realiza-se a fase clínica onde são realizadas diversas pesquisas para verificar a segurança e a eficácia da utilização da substância em seres humanos (MORAES & MORAES, 2000).

1.1 Farmacologia Clínica

É a área da farmacologia que realiza pesquisa em seres humanos, ocorrendo apenas após a aprovação nas etapas anteriores de investigação Físico-Química e fase experimental, que objetiva caracterizar os aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia terapêutica, segurança e reações adversas relacionadas ao fármaco (MORAES & MORAES, 2000).

A farmacodinâmica rege a parte concentração-efeito da interação, enquanto a farmacocinética envolve a dose-concentração. Os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação determinam a rapidez e por quanto tempo o fármaco aparecerá no órgão alvo (KATZUNG, 2010). Dessa forma, para se determinar a quantidade e a velocidade do ingrediente ativo do medicamento que é absorvido e está disponível no seu sítio de ação, realizam-se estudos que avaliem a biodisponibilidade (KATZUNG, 2010; RANG; DALE, 2007).

1.1.1 Biodisponibilidade

O termo biodisponibilidade é usado para indicar a fração de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção como a degradação metabólica local, sendo um parâmetro farmacocinético importante que está relacionado com o efeito clínico da maioria dos fármacos (MOURA; REYES, 2002; RANG; DALE, 2007; BUSHRA, ASLAM, KHAN, 2011).

1.1.2 Parâmetros farmacocinéticos

Para se estabelecer os intervalos e o período total de avaliação farmacocinética deve-se levar em conta a escala de tempo dos eventos cinéticos. Geralmente, realiza-se o acompanhamento da concentração sistêmica do fármaco por meio da sua meia-vida, que é o tempo decorrido para

que a concentração do princípio ativo seja reduzida à metade (BARCELLOS *et al.*, 2009). O tempo de meia vida ($t_{1/2}$) é um parâmetro expresso em unidade de tempo (min, h, dias, semanas, etc), utilizado para expressar a evolução cronológica dos eventos farmacocinéticos. A partir do gráfico da curva de concentração plasmática pelo tempo é possível estimar-se o $t_{1/2}$ de um fármaco e o número de $t_{1/2}$ s presentes em seu perfil farmacocinético, que variam de acordo com a via de administração e número de compartimentos de sua distribuição (TOZER & ROWLAND, 2009). Contudo, dentre os diferentes $t_{1/2}$ s do fármaco, a principal é a de eliminação, representada pela reta linear terminal de decaimento (URSO *et al.*, 2002).

Por meio das diferentes $t_{1/2}$ s expressas pelo fármaco, é possível determinar-se suas respectivas constantes de velocidade (K_a , K_d e K_e), uma vez que esses parâmetros são estabelecidos pela equação (TOZER & ROWLAND, 2009):

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Em que k é expressa na unidade de h^{-1} e representa as constantes de velocidade em geral. Já o número 0,693 é o logaritmo natural (\ln) de 2, obtido por meio da integração da equação de v , elaborada a partir da derivada da quantidade já transportada ($-dT$) em um pequeno intervalo de tempo (dt) (TOZER & ROWLAND, 2009):

$$\text{velocidade de transporte} = -\frac{dT}{dt} = K \times A$$

Após estimar a $t_{1/2}$ de um fármaco, é possível determinar o número de meias-vidas (n) que ocorreram em um determinado tempo e assim, estimar a fração que ainda resta a ser transportada (AT), em mg ou μmol (TOZER & ROWLAND, 2009):

$$AT = (1/2)^n$$

Geralmente, atribui-se que 10% da dose seja o percentual remanescente quando praticamente todo o fármaco foi removido do organismo e assim, esse tempo seria de 3,32 meias-vidas após atingir a concentração máxima (C_{max}) (TOZER & ROWLAND, 2009).

A C_{max} do fármaco é estimada a partir da curva de concentração pelo tempo (ASC) e varia de acordo com a via de administração, dose utilizada, tempo decorrido do início da exposição, sua distribuição e eliminação. De acordo com a obtenção das curvas de concentração plasmática do princípio ativo em função do tempo, é possível obter dados fundamentais para a análise farmacocinética, dentre as variáveis destacam-se a C_{max} , t_{max} e ASC, que é a medida da exposição sistêmica total (TOZER & ROWLAND, 2009).

Em geral, a ASC, com unidade convencional em mg.h/L, é obtida por meio do método trapezoidal, no qual a concentração total do fármaco é dividida em partes de acordo com os tempos avaliados. Cada área dividida é calculada a partir da concentração média multiplicada pelo seu intervalo de tempo e a somatória de todas as áreas individuais determina a ASC total, que é medida a partir do tempo zero ao infinito ($ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t\acute{u}ltimo} + ASC_{extrapol}$), representado pelo limite no qual a área é insignificante (TOZER & ROWLAND, 2009):

$$ASC_{1,2} = \frac{(C_2 - C_1) \times (t_2 - t_1)}{2}$$

Os parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade estão relacionados na tabela 1 a seguir.

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade

Parâmetro	Definição
$ASC_{0-t} (h)$	Área sob a curva de concentração do fármaco <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear trapezoidal;
$ASC_{0-\infty}$	$ASC_{0-t_{\text{último}}} + ASC_{\text{extrapol}}$
% $ASC_{0-\infty}$	Porcentagem de ASC_{INF} que é extrapolada do $T_{\text{último}}$ para o infinito ($(ASC_{\text{INF}} - ASC_{\text{último}})/ASC_{\text{INF}}) * 100$
C_{max}	Concentração máxima no plasma
t_{max}	Tempo da concentração máxima
$t_{1/2}$	Tempo de meia vida, $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$
$t_{\text{último}}$	Tempo da última concentração quantificável (limite inferior do normal).
K_e	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear

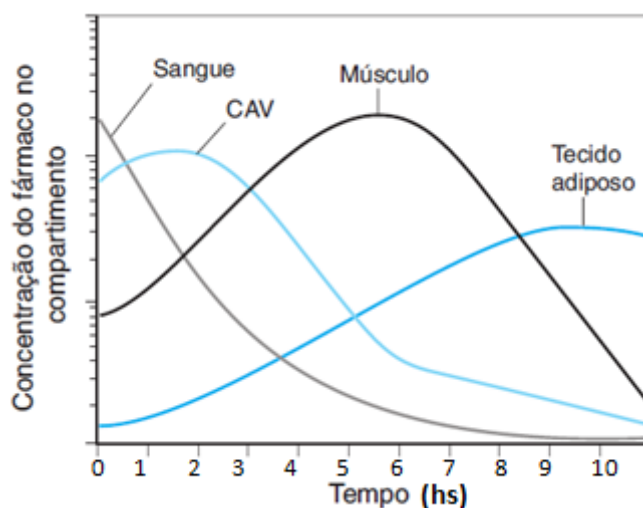
1.2 Aspectos dos Compartimentos Corporais na Distribuição do Fármaco

A maioria dos fármacos presentes na circulação sistêmica (compartimento intravascular) distribui-se rapidamente para outros compartimentos do corpo. Essa fase de distribuição resulta em acentuada diminuição da concentração plasmática do fármaco pouco depois de sua administração por injeção intravenosa direta. Mesmo quando o fármaco já está equilibrado entre seus reservatórios teciduais, a sua concentração plasmática continua declinando, devido à eliminação pelo corpo. A velocidade de declínio da concentração plasmática durante a fase de eliminação é mais lenta que aquela durante a fase de distribuição, visto que, durante a fase de eliminação, o reservatório do fármaco nos tecidos pode difundir-se novamente para o sangue, a fim de substituir o que foi eliminado. A tendência de um fármaco a ser captado pelo tecido adiposo e tecido muscular, durante a fase de distribuição, resulta em um conjunto de equilíbrios dinâmicos entre as

concentrações nos vários compartimentos corporais (LaMATTINA; GOLAN, 2009; TOZER; ROWLAND, 2009).

Conforme ilustrado na figura 1, o rápido declínio da concentração plasmática de um fármaco observado após a administração de um *bolus* intravenoso pode ser estimado de maneira mais acurada com o uso de um modelo de quatro compartimentos, constituídos pelo sangue, tecidos altamente vascularizados, tecido muscular e tecido adiposo. O compartimento altamente vascularizado (CAV) é o primeiro compartimento extravascular onde a concentração do fármaco aumenta, visto que o elevado fluxo sanguíneo recebido favorece cineticamente a entrada do fármaco neste compartimento. Por outro lado, o tecido muscular e o tecido adiposo frequentemente exibem maior capacidade de captar o fármaco do que o compartimento altamente vascularizado. Como o tecido adiposo frequentemente é aquele que apresenta maior capacidade de captar um fármaco e um fluxo sanguíneo mais lento, esse compartimento também pode captar uma maior quantidade de medicamento do que os outros compartimentos, porém numa taxa mais lenta (LaMATTINA; GOLAN, 2009).

Figura 1 - Modelo de distribuição dos fármacos em quatro compartimentos. CAV (compartimento altamente vascularizado).



Fonte: LaMATTINA; GOLAN, 2009

A capacidade de um compartimento em captar um fármaco e a taxa de fluxo sanguíneo para esse compartimento também afetam a taxa de saída de fármacos desse compartimento, tendendo a sair em primeiro lugar do compartimento altamente vascularizado, seguido do tecido muscular e, por fim, do tecido adiposo (LaMATTINA; GOLAN, 2009).

Os fármacos são, em sua maioria, captados em maior ou menor grau por todos esses tecidos, criando um padrão complexo e dinâmico de mudança das concentrações sanguíneas ao longo do tempo, que é específico de cada medicamento. Esse padrão também pode ser específico do paciente, dependendo de vários fatores, como tamanho, idade e nível de condicionamento físico. Por exemplo, um indivíduo idoso possui menos massa muscular esquelética do que um jovem, diminuindo a contribuição da captação muscular para as mudanças observadas na concentração plasmática de um fármaco. Pode-se observar o efeito oposto em um atleta, que ao apresentar maior massa muscular possui um fluxo sanguíneo proporcional também maior, bem como em indivíduos obesos apresentam maior capacidade de captação de um fármaco no tecido adiposo (LaMATTINA; GOLAN, 2009).

1.3 Influência do Estado Nutricional na Distribuição do Fármaco

O estado nutricional expressa o grau no qual as necessidades fisiológicas por nutrientes são alcançadas para manter as funções adequadas do organismo, resultando do equilíbrio entre ingestão e necessidade de nutrientes (ACUÑA, 2004). Ele tem importante papel na resposta apropriada à terapia farmacológica (McCABE, 2004), podendo influenciar a ação dos fármacos por alterar a absorção, a distribuição, a biotransformação ou excreção dos mesmos (MOURA, 2002). A distribuição e a depuração de medicamentos são mais comumente influenciadas pelas deficiências nutricionais do que a absorção (SANTOS; BOULLATA, 2005).

As alterações na composição corporal ocorrem no decorrer da vida com o envelhecimento devido ao aumento na gordura corporal total e redução do tecido muscular. A última ocorre, principalmente, em virtude da diminuição da atividade física, bem como da taxa metabólica basal (ELMADFA, 2008).

A massa livre de gordura representa aproximadamente 82% do peso corpóreo ideal em adultos jovens, porém apenas 64% em idosos (VESTAL, 1997). Com o envelhecimento a proporção de tecido adiposo aumenta em média de 18% para 36% no homem e de 33% para 45% na mulher (BATLOUNI; GRAVINA, 2007). Assim, fármacos altamente lipossolúveis, como o diazepam, vitaminas lipossolúveis, barbitúricos e lidocaína apresentam volume de distribuição aumentado, com maior duração da ação e da meia-vida de eliminação (KATZUNG, 2010).

A senescência acarreta redução de água corpórea total de 10% a 15% e diminuição do volume plasmático (BATLOUNI; GRAVINA, 2007). Dessa forma, a biodisponibilidade de fármacos hidrossolúveis administrados por via oral, tais como cimetidina e digitálicos, pode estar aumentada, devido à redução em seu volume de distribuição, com altas concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos mais intensos (McCABE, 2004; NOBREGA; KARNIKOWSKI, 2005; GORZONI; PASSARELLI, 2006). Devido a essas alterações, ajustes de doses podem ser necessários para que os fármacos sejam efetivos (GORZONI; PASSARELLI, 2006). Seguem abaixo os grupos de fármacos que possuem seus efeitos farmacológicos alterados devido ao estado nutricional (Quadro 1).

Quadro 1 - Grupos de fármacos que podem ter seu efeito alterado pelo estado nutricional

Classe de Fármacos	Fármacos	Estado Nutricional	Provável Mecanismo	Consequências
Trato Gastrointestinal e Metabolismo	Vitaminas Lipossolúveis	↑ da gordura corporal	↑ volume de distribuição	Efeito terapêutico prolongado
	Cimetidina	↓ da água corporal	↓ do volume de distribuição e ↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade
	Sulfoniluréias	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade
Sangue	Varfarina	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose e ↑ de efeitos colaterais
Agente Cardiovascular	Digoxina	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose e ↑ de efeitos colaterais
	Digoxina	↓ da água corporal	Volume de distribuição ↓ e ↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade
	Propranolol	↑ da glicoproteína alfa-1 ácida	↓ da fração livre	-----
	Furosemida, clortalidona e espironolactona	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose e ↑ de efeitos colaterais
Sistema músculo-esquelético	Anti-inflamatório não esteroideal	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Efeitos Adversos sobre o sistema nervoso central e risco elevado de agranulocitose
Sistema Nervoso	Diazepam e Flurazepam	↑ da gordura corporal	↑ do volume de distribuição	Meia vida mais longa, podendo levar à sedação diurna e ↑ do risco de quedas e fraturas ósseas
	Barbitúricos	↑ da gordura corporal	↑ no volume de distribuição	Efeito terapêutico prolongado
	Fenitoína	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	↑ dos efeitos colaterais: confusão, sonolência, ataxia
	Anestésicos lipofílicos	↑ da gordura corporal	↑ no volume de distribuição	Efeito terapêutico prolongado
Sistema Nervoso	Lidocaína	↑ da gordura corporal	↑ no volume de distribuição	Efeito terapêutico prolongado
	Morfina e paracetamol	↓ da água corporal	↓ Volume de distribuição e ↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade
	Lítio	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade
	Flufenazina	↓ de ligação às proteínas plasmáticas	↑ da fração livre do fármaco	-----
Sistema Respiratório	Teofilina	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre do fármaco	Risco de Toxicidade

Fonte: FARIAS; FRANCESCHINI; RIBEIRO, 2010.

1.4 Interferência da Gordura e Massa Magra Corporal na Distribuição do Fármaco

O aumento da gordura corporal influencia a distribuição e o efeito dos medicamentos (LEIBOVITCH; DEAMER; SANDERSON, 2004; SANTOS, 2005). Dessa forma, os fármacos lipossolúveis como os benzodiazepínicos são sequestrados de forma crescente e o tempo de meia vida, bem como a duração da ação são significativamente aumentados (BOULLATA, 2010).

O volume de distribuição sofre influência pela massa magra, caso esse tecido tenha um aumento o volume de distribuição (vd) é aumentado, mas se houver uma diminuição o vd é reduzido com conseqüente diminuição de fármacos hidrofílicos, como a aspirina e muitos antimicrobianos (TURNHEIM, 1998; TURNHEIM, 2003). Sendo assim, doses semelhantes às empregadas em indivíduos jovens, que possuem composição corporal diferente, poderão resultar em maiores concentrações plasmáticas, aumentando a probabilidade da ocorrência de reações adversas (PAUNOVICH *et al.*, 1997).

1.5 Diclofenaco sódico

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são considerados os medicamentos de primeira linha no alívio da dor leve a moderada, aguda e de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante (MUTALIK *et al.*, 2008).

O diclofenaco é um antiinflamatório não estereoidal (AINE) que apresenta inibição preferencial pela enzima cicloxigenase-2 (COX-2) (WILLIS *et al.*, 1979). A formulação padrão do diclofenaco pode resultar na retenção da droga no estômago por várias horas ou dias, em situações de disbiose intestinal que causem gastroparesia, o que pode causar retardo da absorção e atrasar as concentrações plasmáticas máximas. Além disso, foi mostrado que o diclofenaco sofre metabolismo de primeira passagem

considerável, limitando sua disponibilidade oral (50-60%) (HINZ et al, 2005; HINZ; RAU; AUGÉ, 2003; JONH, 1979).

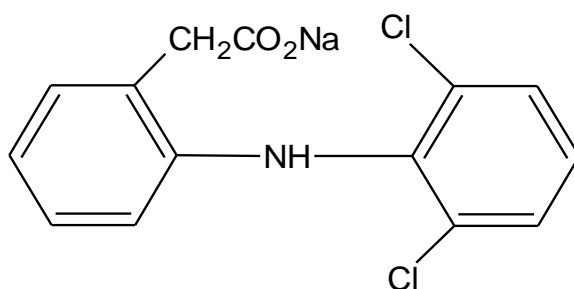
1.5.1 Características Gerais

1.5.2 Nome e Estrutura

O diclofenaco sódico é um derivado do ácido fenilacético (GARCIA FILHO et al, 2006; TOMÁS, 2003).

A fórmula molecular é (C₁₄H₁₀NO₂Cl₂Na), cujo nome químico é 2-[2-(2,6-Diclorofenil)amino]fenil]ácido acético.

Figura 2 - Fórmula química estrutural do diclofenaco sódico



1.5.3 Farmacologia clínica, efeitos colaterais, farmacocinética, Indicação terapêutica, Índice Terapêutico e efeitos colaterais

1.5.3.1 Farmacologia Clínica do Diclofenaco Sódico

O Diclofenaco é um fármaco antiinflamatório não-esteroidal com propriedade analgésica e antipirética, apresentando também um efeito uricosúrico. Possui como mecanismo de ação a inibição da atividade enzimática cicloxigenase com uma redução na produção de prostaglandinas, tais como PgF_{2α} e PgE₂. O efeito antiinflamatório, mensurado em modelo de artrite, é maior do que a aspirina e similar à indometacina, podendo apresentar

reações adversas como erosões gástricas e prolongar o tempo de sangramento (GARCIA FILHO et al, 2006).

O Diclofenaco possui diversos efeitos adversos, como o aumento do tempo de sangramento, inibe da agregação plaquetária, bem como a inibição da síntese de prostaglandinas no útero de mulheres grávidas, fator que pode atrasar o início do trabalho de parto (HUTCHISON; SHAHAN; ANDERSON, 2003). Não possui efeito sobre a função renal em indivíduos saudáveis, mas pode piorar esta função em pacientes cujo fluxo sanguíneo renal é dependente da PgE_2 vasodilatadora (exemplos: hipertensão, diabetes, cirrose hepática e outras condições) (GARCIA FILHO et al, 2006). As lesões gastrintestinais causadas por este fármaco são atribuídas à irritação direta da mucosa gástrica ou pela inibição da síntese de prostaglandinas citoprotetoras. No entanto, o diclofenaco apresenta um índice terapêutico relativamente alto em comparação com outros AINEs (HUTCHISON; SHAHAN; ANDERSON, 2003).

1.5.3.2 Absorção e Permeabilidade

O diclofenaco é 100% absorvido após administração oral, em comparação com a administração intravenosa, com base em estudos de recuperação na urina. Apenas cerca de 60% do fármaco atinge a circulação sistêmica devido a metabolismo de primeira passagem. Em alguns voluntários em jejum, os níveis plasmáticos mensuráveis são observados dentro de 10 min após a administração, embora os níveis plasmáticos máximos sejam geralmente alcançados após 0,33 - 2 h. Para comprimidos com revestimento entérico, o fármaco é liberado após o comprimido chegar ao duodeno, com rápida absorção subsequente. A absorção do diclofenaco ocorre em todo o trato intestinal e apresenta farmacocinética linear. A absorção sistêmica do diclofenaco em função da dose é proporcional no intervalo 25-150 mg, o que sugere que a baixa solubilidade do fármaco em pH baixo não limita a absorção. A administração com alimentos pode aumentar o tempo de latência (lag t) de absorção do fármaco, aumentando assim o tempo de concentração

máxima (t_{max}) e diminuindo a concentração máxima (C_{max}). Os alimentos não têm efeito significativo sobre a extensão da absorção oral do diclofenaco de sódio. Este medicamento apresenta uma rápida e completa absorção no intestino, além de uma alta permeabilidade de passagem pela membrana intestinal (TODD, SORKIN, 1988; KUROWSKI *et al.*, 1994; MENDES *et al.*, 1994; POLI *et al.*, 1996; DAVIES, ANDERSON, 1997).

1.5.3.3 Distribuição

O volume de distribuição aparente é 1,4 L / kg de diclofenaco de sódio. A circulação deste medicamento é conhecido por ser maior que 99% ligado às proteínas séricas humanas, principalmente à albumina. No entanto, esta ligação tem sido descrito como farmacocineticamente insignificante devido à rápida dissociação-associação de diclofenaco para com albumina, de tal forma que o fármaco facilmente se dissocia e permeia através da membrana vascular para os tecidos (TODD, SORKIN, 1988; DAVIES, ANDERSON, 1997).

Após administração oral de 50 mg de diclofenaco sódico 3 vezes ao dia à 4 voluntários, pico de concentração plasmática de 0,1 a 2,2 mg/L (média 0,8) de diclofenaco e 0,3 a 2 mg/L (media 1,2) de 4-hidroxiclofenaco foram detectados 3 horas após a dose; pico de concentração no fluido sinovial de 0,1 a 0,6 mg/L (média 0,3) de diclofenaco e 0,2 a 1,0 mg/L (média 0,6) de 4-hidroxiclofenaco foram alcançados em 3h; a concentração no fluido sinovial excedeu àquele observado no plasma após 4h (SKOUTAKIS *et al.*, 1988; TODD, SORKIN, 1988; DAVIES, ANDERSON, 1997).

O diclofenaco e seus metabólitos atravessam a placenta de animais (TODD, SORKIN, 1988). Com relação ao leite materno, parece ser mínima a possibilidade de exposição do bebê ao diclofenaco por essa via (DAVIES, ANDERSON, 1997)

1.5.3.4 Metabolismo

O diclofenaco sofre biotransformação hepática extensa envolvendo hidroxilação aromática e conjugação. Cinco metabólitos foram identificados do diclofenaco. Em humanos o metabólito principal é um composto 4-hidroxiclofenaco. Alguns dos metabólitos mostram atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética. Não existem evidências de circulação enterohepática em humanos. Alguns métodos têm sido publicados para a quantificação de seus metabólitos (SMALL, 1989; SKOUTAKIS *et al.*, 1988; TODD, SORKIN, 1988; DAVIES, ANDERSON, 1997).

A administração de diclofenaco como dose oral única de 150 mg a voluntários saudáveis (n=6) e a pacientes ou com hepatite crônica ativa (n=6) ou cirrose alcoólica (n=6), resultou em picos de concentração plasmática de diclofenaco, 3-hidroxiclofenaco, 4-hidroxiclofenaco, e 3-hidroxi-4,5-metóxiclofenaco de 5,69; 0,41; 2,26 e 0,38 mg/L alcançados em 0,63; 0,79; 0,88; e 5,8h, respectivamente, em voluntários saudáveis. Os respectivos valores em pacientes com hepatite foram: 6,57; 0,39; 2,78 e 0,30 mg/L em 0,42; 0,58; 0,50 e 4h e em pacientes com cirrose foram: 11,59; 0,26; 2,48 e 0,19 mg/L em 0,33; 1,04; 0,75 e 7h (SMALL, 1989; SKOUTAKIS *et al.*, 1988; TODD, SORKIN, 1988; DAVIES, ANDERSON, 1997).

1.5.3.5 Excreção

Aproximadamente 65% do diclofenaco é excretado na urina, principalmente como produto do metabolismo, sendo que 20 – 30% é excretado na forma de 4-hidroxiclofenaco, e 35% na bile como conjugados do diclofenaco inalterado e seus metabólitos, sendo que 10 – 20% no formato do metabólito 4-hidroxiclofenaco. Muito pouco desse medicamento é eliminada na forma inalterada na urina. A meia-vida do diclofenaco inalterado é de cerca de 1 - 2 h (TODD, SORKIN, 1988).

1.5.3.6 Toxicologia

O Diclofenaco não exibiu efeitos teratogênicos em ratos em doses até 20mg/kg, v.o, durante todo o período de gestação. Em estudos com altas doses muitos animais morreram por ulceração do estômago e intestino. Não foi observado efeito teratogênico em coelhos e o desenvolvimento fetal foi satisfatório em animais que ingeriram 10mg diariamente durante 7-16 dias após o coito (O'BRIEN, 1986; SMALL, 1989; SOLL, 1991).

Ensaio de toxicidade aguda em ratos revelou DL₅₀ de 226-240mg/kg enquanto que estudos de toxicidade crônica demonstraram hemorragia gastrintestinal e ulceração dose dependente e, algumas vezes, perfuração. Nenhuma outra alteração além das lesões gastrintestinais foi observada (O'BRIEN, 1986; SMALL, 1989; SOLL, 1991).

1.5.3.7 Usos Terapêuticos

O diclofenaco sódico é indicado, principalmente, para o tratamento da dor moderada e grave, além de inflamações. Possui efeito benéfico já estabelecido no tratamento da artrite reumatóide; osteoartrite; dor na coluna lombar e outras desordens musculoesqueléticas; espondilite anquilosante; gota aguda; controle da dor e inflamação na cirurgia ortopédica e dental; artrite reumatóide juvenil; dor pós-operatória; cólica renal (ALTMAN, 1986; CALABRO, 1986; KANTOR, 1986; ZUCKNER, 1986; SMALL, 1989; BAHAMONDE, SAAVEDRA, 1990; BAKSHI *et al.*, 1994; AHLSTROM *et al.*, 1993; KUROWSKI *et al.*, 1994; MARCHINI *et al.*, 1995; BAKSHI, 1996; KOVARIK *et al.*, 1996; KOVARIK *et al.*, 1997).

A dose de diclofenaco normalmente recomendada é 75 a 150 mg/dia para adultos e 0,5 a 2 mg/kg de peso corporal para crianças, divididas em duas ou três tomadas (DAVIES, ANDERSON, 1997; SCHMITT, WALTER, KURTH, 1999).

1.5.3.8 Contra indicações

O diclofenaco sódico é contra indicado em casos de suspeita ou confirmação de úlcera péptica; hipersensibilidade ao diclofenaco sódico; uso concomitante de outros agentes antiinflamatórios não esteroidais (intravenoso) ou anticoagulantes; história de diátese hemorrágica ou história confirmada ou suspeita de hemorragia cerebrovascular (uso intravenoso); operações associadas com alto risco de hemorragia (uso intravenoso); história de Asma (uso intravenoso); insuficiência renal moderada ou severa (creatinina > 160 μ mol/L), hipovolemia ou desidratação (SCHMITT, WALTER, KURTH, 1999).

1.5.3.9 Reações Adversas

Inicialmente, alguns pacientes podem se queixar de dor epigástrica, náusea, diarreia, vômitos, cólicas abdominais, dispepsia, flatulência, anorexia, vertigem, cefaléia e tontura leve. Esses sintomas são geralmente leves e transitórios e desaparecem com a descontinuação da medicação. Elevação das transaminases, rashes ou erupções de pele, sonolência, urticária, edema e distúrbios da função hepática com ou sem icterícia ocorrem raramente e distúrbios de sensibilidade, visão, comportamento e audição ou convulsões, pancreatite, constipação, parestesia, distúrbios de memória, desorientação, insônia, irritabilidade, depressão, ansiedade, pesadelos, tremor, reações psiquiátricas, insuficiência renal aguda, anormalidades urinárias, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar, vasculite, palpitações, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva tem sido relatado em casos isolados. Existem também casos isolados de reações de pele severas tais como: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, reações bolhosas, eczema, e púrpura (O'BRIEN, 1986; SMALL, 1989; SOLL, 1991).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

- Avaliar a relação entre composição corporal e biodisponibilidade de uma formulação de diclofenaco sódico em voluntários sadios

2.2 Específicos:

- Verificar a possível correlação entre a biodisponibilidade do diclofenaco sódico com a água extracelular e intracelular, massa magra, massa gorda e taxa metabólica basal;

- Avaliar as alterações nos parâmetros farmacocinéticos em função da composição corporal dos voluntários sadios.

3. PROTOCOLO DE ESTUDO

3.1 Considerações éticas

3.1.1 Princípios básicos

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1965) e suas revisões. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sob protocolo COMEPE nº 32/ 10 (ANEXO B).

3.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os voluntários selecionados foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

3.2 Delineamento do Estudo

O estudo foi delineado, de forma a permitir que se obtivessem os parâmetros farmacocinéticos relevantes para a análise estatística. Tais parâmetros foram obtidos a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento diclofenaco sódico, baseado na aplicação de um modelo não compartimental próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral.

Por conseguinte, a finalidade primária da Etapa Clínica foi a coleta de amostras de sangue dos voluntários para medir (na Etapa Analítica) níveis plasmáticos do fármaco após sua administração oral.

Logo, a pesquisa consistiu de um estudo fechado, randomizado, 01 tratamento, 01 período com 24 voluntários sadios, sendo 12 do gênero masculino e 12 do gênero feminino. Depois da seleção e observado um período de, pelo menos duas semanas, sem fazer uso de qualquer medicação, os voluntários qualificados para participar do estudo foram internados por 1 período de aproximadamente 36 horas. Durante o internamento os voluntários receberam a formulação de diclofenado sódico comprimido de 50 mg. A formulação foi administrada em dose única por via oral, seguida de coletas de sangue, de 5 meias-vidas do fármaco em estudo.

3.3 Seleção dos voluntários

Os voluntários foram previamente submetidos ao exame físico, história clínica, ECG, e exames laboratoriais complementares (pré-estudo). Participaram do ensaio clínico voluntários de 18 a 50 anos de idade, com índice de massa corpórea (IMC) de 18 a 30 kg/m². Os participantes foram incluídos no estudo somente quando considerados saudáveis após avaliação de parâmetros hematológico, hepático, renal, cardiorrespiratório

através da história clínica, exame físico e os exames laboratoriais que antecederam o estudo (MORAES *et al.*, 2004).

3.4 Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos voluntários consistiu na obtenção da história clínica e da realização de exame físico antes da admissão no estudo; para efeito de caracterização de higidez do voluntário. Esta avaliação foi documentada no Formulário de Relato de Caso (CRF), apresentando a revisão dos seguintes itens (Quadro 2):

Quadro 2 - Itens da História Médica e Exame físico.

CATEGORIA	EXAMES
História Médica	Alergias; Alergia a fármacos; olhos-ouvidos-nariz-garganta; sistemas: respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, nervoso central, hematopoiético-linfático, endócrino-metabólico, dermatológico, músculo-esquelético; estabilidade emocional; abuso de álcool ou drogas; história cirúrgica e história familiar.
Exame Físico	Aparência; Pele/Mucosas; segmento cefálico; segmento torácico; abdômen; gânglios linfáticos; condição neurológica; extremidades e músculo-esquelético.
Dados antropométricos	Pressão arterial (medida 5 minutos após descanso, na posição sentada), pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea, temperatura em °C.

Os exames laboratoriais foram realizados até 90 dias antes da data da primeira internação do voluntário. Após a aprovação para a participação no estudo, o voluntário iniciou a etapa clínica num prazo máximo de 30 dias, contados entre a data de aprovação e a primeira internação, respeitando-se ainda o prazo de validade de exames estipulado acima. Expirado este prazo o voluntário deveria ser re-aprovado com base nos mesmos critérios mencionados acima.

Na noite do internamento os voluntários tiveram sua composição corporal avaliada através do método de bioimpedância elétrica. Os voluntários tiveram que observar os seguintes procedimentos: permanecer em jejum pelo período de 4 horas; abster-se de praticar exercícios nas 24 horas anteriores ao teste; urinar até 30 minutos antes do teste; não consumir bebidas alcoólicas em até 48 horas antes de efetuar o teste; não consumir chá, cafeína, pó de guaraná, refrigerante à base de cola pelo menos 24 horas antes do teste; não tomar medicamentos diuréticos antes de 7 dias do teste (com exceção dos voluntários sob prescrição médica) e manter-se, por no mínimo 10 minutos, em repouso absoluto e em decúbito dorsal antes de efetuar o exame. É importante observar que as mulheres que possuem retenção de líquido durante o ciclo menstrual não deverão realizar o teste.

Para a coleta dos dados referente à composição corporal foi utilizado um aparelho de bioimpedância tetrapolar (450 – Biodynamics Corporation, EUA) que possui corrente elétrica de baixa intensidade (0,8mA) e frequência (50kHz), e ainda, eletrodos de gel para ECG (Lectec Corporation, EUA), cuja colocação obedeceu a seguinte orientação: pé direito, eletrodo distal na base do dedo médio e o proximal entre os maléolos medial e lateral e mão direita, eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal coincidindo com o processo estilóide. Foi observada a distância entre os eletrodos acima de 5 cm e o indivíduo em posição de decúbito dorsal com pé e mão direita ligeiramente afastados do tronco. Através desta técnica, foram estimados os seguintes valores: Ângulo de Fase, Capacitância, Resistência, Reactância, Massa magra, Massa Gorda, Água Corporal Total, Água Intracelular, Água Extracelular, Massa Celular Corporal e Massa Extracelular.

3.4.1 Exames laboratoriais

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados "normais" quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório

ou, no caso de resultados numéricos, valores até 10% fora desta faixa de normalidade.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados nos períodos pré-estudo (período de avaliação para seleção de voluntários saudáveis) e pós-estudo:

- a) **Análise Hematológica:** Hemoglobina, Hematócrito, Contagem total e diferencial de leucócitos, Contagem de plaquetas e Velocidade de Hemossedimentação (VHS).

- b) **Análise bioquímica:** Uréia, Creatinina, Bilirrubina Total, Proteína Total, Albumina, Glicose em jejum, Fosfatase alcalina, Aspartato-amino-transferase (AST), Alanina-amino-transferase (ALT), Colesterol total, Triglicérides, Ácido úrico e Gama GT.

- c) **Sumário de urina**

- d) **Análise sorológica:** Hepatite B, Hepatite C e HIV (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS).

Exames realizados somente no pré-estudo: Análise Sorológica.

Os valores utilizados como referência para os exames laboratoriais foram fornecidos pelo laboratório de patologia clínica responsável por estas análises, Laboratório Louis Pasteur.

Os parâmetros de normalidade para a análise sorológica para hepatite B, C e HIV devem consistir de resultados negativos.

3.4.2 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o voluntário participasse do estudo:

- Voluntários com idade entre 18 a 50 anos.
- Voluntário com índice de massa corpórea maior do que 18 e menor do que 30.
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e psicológico, ECG e exames laboratoriais complementares.
- Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

3.4.3 Critérios de exclusão

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

3.4.3.1 Problemas relacionados com o fármaco

- O voluntário tem sabidamente uma hipersensibilidade ao fármaco estudado (diclofenaco) ou a compostos quimicamente relacionados;

história de reações adversas sérias ou hipersensibilidade a qualquer droga.

- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrointestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da droga.
- Uso de terapia de manutenção com qualquer droga.

3.4.3.2 Doenças ou problemas de saúde

- Tem história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; tem hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Achados eletrocardiográficos não recomendados, a critério do investigador, para participação no estudo.
- Os resultados dos exames laboratoriais complementares estão fora dos valores considerados normais, de acordo com as normas deste protocolo, a menos que sejam considerados não clinicamente significativos pelo investigador.

3.4.3.3 Hábitos e Dependências

- Voluntário é fumante;
- O voluntário ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;

- Tem história de abuso de álcool ou drogas;
- Fez uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início deste estudo, ou fez uso de qualquer medicação uma semana antes do início deste estudo;
- Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início do primeiro período de tratamento deste estudo;
- Tratamento dentro dos 3 meses prévios ao início do tratamento deste estudo com qualquer droga que se conheça ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos.
- O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos três meses que antecedem o início do tratamento deste estudo;
- O voluntário doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentre dos três meses que antecederam o estudo ou que doou mais de 1500 mL dentro dos 12 meses anteriores ao início do tratamento deste estudo.
- O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador

3.4.4 Critérios para retirada durante o estudo

Os voluntários podiam ter sua participação no estudo encerrada, antecipadamente, em função dos “Critérios de Retirada” descritos a seguir. Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos voluntários, o estudo poderia ser interrompido como um todo caso, a juízo do Investigador Clínico, fique estabelecido que os riscos a que os voluntários estariam sendo submetidos são superiores aos antecipadamente previstos.

3.4.4.1 Solicitação do Voluntário

Solicitação, por parte do voluntário, para se retirar do estudo a qualquer momento:

- Voluntário não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem relatar a razão);
- Voluntário não deseja continuar no estudo devido os eventos adversos da droga de estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados ao fármaco em estudo)
- Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos por exemplo indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

3.4.4.2 A Critério do Investigador

- Não aderência às exigências do protocolo.
- Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade
- Doença intercorrente requerendo medicação.
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente.
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

3.4.5 Confinamento dos Voluntários

3.4.5.1 Local

Os voluntários foram confinados na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina – UFC. Esta unidade, credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias, posto de enfermagem, destinada exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínico, além de toda infra-estrutura para internamento de voluntários. Sua estrutura laboratorial possui equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas.

A UNIFAC está equipada com uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

3.4.5.2 Jejum e Alimentação

Os voluntários permaneceram em jejum desde 08 horas antes da administração da medicação e até 3 horas após a ingestão da medicação.

A alimentação oferecida respeitou os horários abaixo especificados:

- ✓ Na noite de cada confinamento (até às 22h) foi oferecida aos voluntários uma refeição leve;
- ✓ Após 3 horas da administração da medicação foi servido um desjejum leve;

- ✓ Após 5-6 horas após a administração da medicação, foi servido um almoço;
- ✓ Após 8-9 horas da administração foi oferecido um lanche da tarde;
- ✓ Após 10-12 horas da administração foi servido um jantar;
- ✓ Após 14-15 horas da administração foi servida uma ceia;
- ✓ No dia seguinte (24 horas após a administração) foi oferecido um café da manhã padronizado;
- ✓ A ingestão de líquidos *ad libitum* foi permitida até 3 horas antes da administração do fármaco. Água e líquidos (sem cafeína) foram permitidos *ad libitum* após 3 horas da dose.

3.4.5.3 Dieta padronizada e ingestão de líquidos

A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) oferecida, obedeceu ao mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo. Foi anotado o horário do início e fim de cada refeição, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos (APÊNDICE A).

3.4.6 Restrições

Todos os voluntários chegaram à Unidade de Farmacologia Clínica tendo feito uma refeição normal (jantar). A partir das 21 horas, da noite do dia do internamento, os voluntários ficaram em jejum até a manhã seguinte e durante o período de 3 horas após a administração da medicação

quando um desjejum foi servido. O almoço foi servido entre 5 e 6 horas após a administração e o jantar após 12 horas.

3.4.6.1 Medicamentos

Todos os voluntários do estudo foram informados de que, qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não podiam ser tomados de forma regular por no mínimo 14 dias antes do início do primeiro período de estudo e, mesmo que de forma irregular, dentro das 5 meias-vidas do medicamento antes do início do primeiro período de estudo. Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 30 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, esta restrição deveria ser cuidadosamente verificada através de questionamento ao voluntário.

3.4.6.2 Dieta

Não foi permitido, desde 12 horas antes até a última coleta de sangue da internação (período de tratamento), o consumo dos seguintes produtos:

- cafeína;
- bebidas que contenham xantina (chá, café, cola);
- bebidas alcoólicas.

Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de álcool foi limitado durante toda a etapa clínica e evitado completamente durante as 48 horas que antecederam cada coleta de sangue.

Durante as internações, foram considerados os períodos de jejum, incluídas as restrições de líquidos. Também não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados.

A não observância destas restrições devia ser informada ao Investigador Clínico, o qual iria decidir se seria permitido que o voluntário permanecesse no estudo. O fato e suas características foram registrados no CRF.

3.4.6.3 Outras restrições quanto a terapias e condutas

Nos dias de confinamento da noite anterior à administração até 3 horas após a administração, o voluntário foi orientado a reduzir as suas atividades físicas ao mínimo. Reiterou-se a proibição quanto ao fumo ou ao uso de drogas, critérios de exclusão/desligamento do Estudo.

Não foi permitida doação de sangue durante o estudo. A perda involuntária de sangue deve ter sido comunicada à equipe médica, responsável pelas providências cabíveis.

3.5 Medicamento em estudo

O medicamento utilizado neste estudo foi o Diclofenaco de Sódio (Voltaren®) comprimido de 50 mg, administrado via oral, da marca Novartis, Ltda., de lote número 20098.

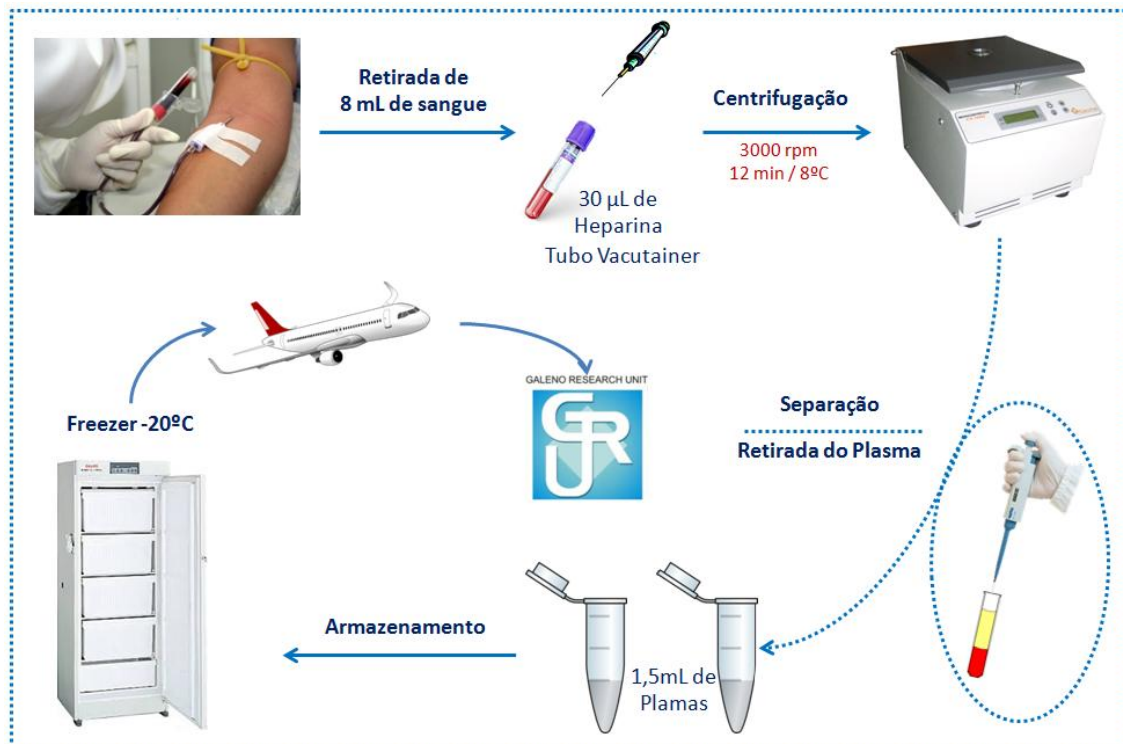
No dia do internamento a administração da medicação teve início às 07h02 e finalizou às 07h28, o comprimido foi engolido acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás, após, pelo menos, 08 horas de jejum.

3.5.1 Coletas de sangue e procedimentos para manipulação das amostras

Coletas de sangue (20 mL) foram realizadas imediatamente após as 8 horas de jejum, antes da administração (tempo zero, para controle individual e curvas padrões) da formulação em estudo, através de "cateter venoso" heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário, e outras coletas de 08 mL de sangue colocados em tubos vacutainer de vidro contendo 30 μ L de heparina nos seguintes intervalos citados no Quadro 3. O tempo atual de coleta de sangue foi registrado usando um relógio digital.

Logo após a coleta (tempo máximo de 20 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 RPM por 12 minutos, a baixa temperatura (8°C). Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,5 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria Unidade (Figura 3). A etapa analítica foi realizada na Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda.

Figura 1 - Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas



Quadro 3. Tempos de Coletas de Sangue.

Amostras pré-administração	Imediatamente antes (dentro de 1 hora) da administração da medicação (20 mL).
Amostras pós-administração	15 min, 30 min, 45 min e 1, 1:15, 1:30, 1:45, 2, 2:20, 2:40, 3, 3:20, 3:40, 4, 4:30, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 horas após a administração da medicação

3.6 Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante o estudo visando à detecção de eventos adversos (EA) e suas definições de EA estão descritas no ANEXO A. Consideramos EA qualquer ocorrência médica não desejada em um voluntário, que estivesse participando do estudo, ao qual já tenha sido administrada a formulação sob investigação. Esta ocorrência não necessitava ter uma relação causal com a medicação administrada, podendo, portanto ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não

intencional, ou uma doença temporalmente associada à medicação, relacionada ou não a esta.

As seguintes variáveis foram avaliadas para determinação da tolerabilidade à medicação em estudo:

- ✓ Sinais vitais dos voluntários (frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura) obtidos durante o internamento;
- ✓ Resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica), obtidos ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.
- ✓ Achados de exame físico, obtidos ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.

No caso de ocorrência de algum EA este seria registrado no formulário de relato de caso e o voluntário acompanhado até o término do evento.

3.7 Método Bioanalítico

Diclofenaco e o padrão interno Naproxeno foram extraídos de plasma humano e analisados por combinar LC-MS/MS com Turbospray negativo e modo de detecção de monitoramento de reação múltipla (Tabela 1).

Tabela 2 – Parâmetros validados

Parâmetros Validados	
Técnica analítica	LC-MS/MS
Tipo de extração	Líquido – Líquido
Matrix biológica	Plasma humano
Tipo de ionização	Turbospray negativo
Método de detecção	Monitoramento de Reação Múltipla (MRM)
Tipo de coluna	Jones Chromatography, Genesis C8 120A 4um, 150 x 4.6 mm SN 1080007 (GRU C8-22)
Pré-Coluna	Phenomenex, Security Guard Cartridges C8 4x3.0mm
Fase móvel	Acetonitrila/Água (80/20; v/v) + 1mM Ácido Acético
Velocidade de fluxo	1200 uL/min
Limite inferior de quantificação (LIQ) validado	10 ng/mL
Faixa de linearidade	10 – 4000 ng/mL
Tipo de equação	$y = a + bx (1/x^2 \text{ ponderado})$
Controle de Qualidade de baixa concentração (CQB) validado	30 ng/mL
Controle de Qualidade de média concentração (CQM) validado	800 ng/mL
Controle de Qualidade de alta concentração (CQA) validado	3200 ng/mL
Estabilidade Pós-processamento	52 horas
Estabilidade após Ciclos de congelamento e descongelamento	3 ciclos
Estabilidade de curta duração	6 horas e 45 minutos
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do analito à 4°C	11 dias
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do padrão interno à 4°C	11 dias
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do analito à temperatura ambiente	6 horas
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do padrão interno à temperatura ambiente	6 horas
Estabilidade de <i>Working Solution</i> à 4°C	12 dias
Estabilidade de <i>Working Solution</i> à temperatura ambiente	6 horas
Estabilidade de Longa duração	73 dias

3.7.1 Materiais

O método requer os seguintes instrumentos, padrões analíticos, reagentes e espécimes biológicos. Os instrumentos (tabela 2 e 3), os

padrões analíticos e/ou os reagentes de outros fabricantes, com uma especificação equivalente, podem substituir os que se encontram listados.

Tabela 3 – Descrição dos instrumentos utilizados

Instrumentos
Pipetas automáticas ajustáveis (P200, P1000 e P10000)
Ponteiras plásticas descartáveis - Labtip amarela (escala 5 - 200 µL) e Labtip azul (escala 200 - 1000 µL)
Tubos teste de vidro descartáveis 120 x 12 mm
Tubos teste de vidro descartáveis 75 x 12 mm
Eppendorf - pipetas de repetição
Tubos Falcon de 50 e 15 mL de capacidade
Placa de PCR
Misturador Vortex
Balança analítica

Tabela 4 – Descrição dos componentes do HPLC utilizados

Componente	Fabricante/País	Modelo
Cromatografia líquida	Agilent/Alemanha	G1311A/ DE11113529
Controlador	Agilent/Japão	G1379A/ JP40718000
Forno de Coluna	Agilent/Alemanha	G1316A/ DE03018295
Auto injetor	CTC Analytics, Suíça	110695
Espectômetro de massa	Sciex/Applied/Biosystems,Canada	API3000/ D13850408
Fonte	Sciex/Applied/Biosystems,Canada	1033040907
Sistema de dados	Sciex/Applied/Biosystems,Canada	Analyst v 1.4.1

3.7.2 Padrões analíticos

A fim de conduzir os testes, a qualidade dos padrões de referência usados na preparação das soluções foi avaliada. Encontram-se registrados na tabela que se segue a origem e o número de lote dos padrões analíticos utilizados.

Tabela 5 – Descrição dos padrões de referência utilizados

Padrão	Propósito	Fabricante	Lote #	Data de validade	Origem
Diclofenaco	Analito	Farmacopéia Brasileira	2007	Lote corrente	4
Naproxeno	Padrão interno	Dr. Reddy's	AEBH007545	28/02/2013	4

3.7.3 Reagentes

Tabela 6 – Descrição dos reagentes utilizados

Reagente	Descrição
Acetonitrila	Grau HPLC
Metanol	Grau HPLC
Ácido fórmico	Grau análise
Éter etílico	Grau análise
Hexano	Grau análise
Água Milli-Q	Grau HPLC
Ácido Acético	Grau análise

3.7.4 Espécime biológica

Para testar a especificidade, as amostras em branco do plasma humano foram obtidas de quatro indivíduos (*pool*) sob as seguintes circunstâncias descritas na Tabela 6:

Tabela 7 – Descrição da matriz biológica utilizados

Descrição	Origem	Lote #
Plasma humano normal	Galeno Unidade analítica, Brasil	Pool Galeno 03510 Pool Galeno 03610 Pool Galeno 03710 Pool Galeno 03810
Plasma humano lipêmico	Hemocentro de Campinas, Brasil	BPGRULP 00110
Plasma humano Hemolisado	Galeno Unidade analítica, Brasil	Pool Galeno HM00410

3.7.5 Protocolo de validação de método de ensaio

Os critérios adotados para a Validação de Método de Ensaio encontram-se de acordo com os parâmetros exigidos pela Anvisa (RE 899 de 29 de maio de 2003) e pelo Guia do FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos.

O protocolo aplicado foi ajustado para alcançar os seguintes pontos:

- Validação pré-estudo por si mesmo, incluindo parâmetros tais como a sensibilidade, a especificidade, a linearidade, a exatidão, a precisão e a reprodutibilidade;
- Definição de parâmetros do estudo, tais como o limite da quantificação, a concentração da curva de calibração e os controles de qualidade.

Uma validação pré-estudo foi realizada antes da quantificação das amostras do estudo.

3.8 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram, inicialmente, submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição e analisados por meio da correlação de Pearson (dados paramétricos), adotando um intervalo de confiança de 95%. No coeficiente de Pearson é adotado os seguintes valores referenciais de correlação:

- **Muito fraca:** 0 - 0,2 (correlação positiva e direta), ou -0,2 – 0 (correlação negativa e inversa);
- **Fraca:** 0,2 – 0,4 (correlação positiva e direta), ou -0,2 – -0,4 (correlação negativa e inversa);
- **Moderada:** 0,4 – 0,6 (correlação positiva e direta), ou -0,4 – -0,6 (correlação negativa e inversa);

- **Forte:** 0,6 – 0,8 (correlação positiva e direta), ou -0,6 – -0,8 (correlação negativa e inversa);

- **Muito Forte:** 0,8 – 1,0 (correlação positiva e direta), ou -0,8 – -1,0 (correlação negativa e inversa).

Para a estatística descritiva, calcularam-se a média, valor mínimo, valor máximo e o desvio padrão (dados paramétricos) e a mediana. Comparações entre os dados farmacocinéticos e os compartimentos corporais foram realizadas mediante o uso do teste t de Student para variáveis contínuas e o erro foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. Resultados e Discussão

4.1 Dados Epidemiológicos e do Estado Nutricional

No total, 24 voluntários concluíram o estudo, sendo 12 do sexo masculino (M) e 12 do sexo feminino (F). A idade média encontrada foi de 26,25 anos \pm 6,79 anos, peso médio de 71kg \pm 15,25kg e altura média de 1,67 metros \pm 0,1 metros (Quadro 4).

Quadro 4 - Dados epidemiológicos e antropométricos.

Voluntários	Gênero	Idade (anos)	Altura (metros)	Peso (quilos)
1	M	26	1,69	66,00
2	M	31	1,63	79,00
3	M	28	1,85	105,50
4	M	36	1,75	85,00
5	M	19	1,83	98,00
6	M	19	1,76	86,00
7	M	21	1,73	79,00
8	M	33	1,74	59,90
9	M	19	1,81	77,00
10	M	42	1,57	73,50
11	M	18	1,84	92,85
12	M	21	1,75	88,30
13	F	37	1,45	53,70
14	F	30	1,50	56,60
15	F	25	1,57	58,10
16	F	21	1,60	59,00
17	F	24	1,62	58,00
18	F	20	1,64	56,10
19	F	31	1,63	68,50
20	F	21	1,65	53,00
21	F	23	1,70	64,30
22	F	30	1,56	57,00
23	F	34	1,63	59,30
24	F	21	1,66	70,50
Média		26,25	1,67	71,00
Mínimo		18	1,45	53,00
Máximo		42	1,85	105,50
Desvio Padrão		6,79	0,10	15,25
Mediana		25	1,67	67,25

No quadro 5 estão os resultados dos 24 voluntários referentes aos parâmetros da composição corporal realizados pelo método de bioimpedância, como: massa magra (MM) que teve como média 52,81kg \pm 12,8kg, massa gorda (MG) 19,38kg \pm 6,9kg, água intracelular (AI) 22,58 litros \pm 6,5 litros, água extracelular (AE) 15,6 litros \pm 3,7 litros e taxa metabólica basal (TMB) 1656,5 quilocalorias/dia \pm 398,93 quilocalorias/dia. Esses dados estão dentro do padrão de normalidade.

Quadro 5 - Parâmetros da composição corporal e metabólico analisados pela bioimpedância. Vol (voluntários), MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcals (quilocalorias).

Vol.	MM (kg)	MG (kg)	AI (L)	AE (L)	TMB (kcals)
1	52,40	13,60	22,60	14,70	1682
2	62,40	16,60	30,60	14,70	1947
3	74,50	31,00	28,90	24,50	2324
4	67,10	17,90	29,70	19,00	2100
5	68,40	29,60	28,40	19,50	2134
6	61,40	24,60	24,60	18,60	2094
7	58,50	20,50	24,60	16,80	1825
8	50,50	9,50	22,30	13,90	1616
9	67,40	9,60	33,80	15,20	2103
10	64,00	40,00	26,20	18,60	1688
11	76,40	14,60	37,30	23,20	2384
12	64,00	24,30	27,20	18,00	2084
13	35,90	17,80	15,50	11,70	1161
14	39,00	17,60	15,70	13,00	1217
15	41,50	16,60	16,80	13,50	1370
16	40,80	18,20	16,40	13,10	1273
17	43,30	14,70	17,90	13,60	1351
18	42,20	13,90	17,20	13,60	1342
19	45,10	23,40	17,10	15,00	1416
20	36,60	16,40	15,50	12,00	1142
21	48,60	15,70	19,40	14,80	1494
22	37,50	19,50	15,00	12,80	1170
23	42,00	17,30	22,30	7,90	1338
24	48,10	22,40	17,00	16,70	1501
Média	52,81	19,38	22,58	15,60	1656,50
Mínimo	35,90	9,50	15,00	7,90	1142
Máximo	76,40	40,00	37,30	24,50	2384
Desvio Padrão	12,86	6,90	6,50	3,70	398,93
Mediana	49,55	17,85	22,3	15,2	1546

4.2 Análise Farmacocinética

No quadro 6 estão as estatísticas descritivas referentes aos parâmetros farmacocinéticos.

Quadro 6 - Parâmetros farmacocinéticos. Vol (voluntários), T-ult (Tempo para atingir a concentração em 24 horas), ASC_{0-24h} (Área sobre a curva – do tempo 0 a 24 horas), ASC_{0-∞} (Área sobre a curva – do tempo 0 ao infinito), ASC_{0-∞ ext} (Área sobre a curva – do tempo 0 ao infinito extrapolado), C_{max} (Concentração máxima), C-ult (Concentração no tempo de 24 horas), T_{max} (Tempo para atingir a concentração máxima), T_{1/2} (Meia-vida de eliminação) e Ke (Constante de velocidade de eliminação do fármaco).

Vol.	T-ult (h)	ASC _{0-24h} (µg*h/mL)	ASC _{0-∞} (µg*h/mL)	ASC _{0-∞ ext} (%)	C _{max} (µg/mL)	C-ult (µg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Ke (1/h)
1	6	1507	1540	2,12	2140	20,40	2,00	1,11	0,63
2	6	1200	1232	2,63	1160	12,40	0,50	1,81	0,38
3	6	1081	1100	1,75	962	10,90	1,00	1,23	0,56
4	6	1146	1194	4,03	1290	23,00	1,75	1,45	0,48
5	6	938	957	1,99	1020	13,20	2,00	1,00	0,69
6	6	1172	1209	3,01	1380	17,10	1,75	1,47	0,47
7	6	1367	1395	2,05	1190	18,90	0,50	1,05	0,66
8	8	1947	1967	1,03	1930	10,20	2,33	1,37	0,51
9	8	1594	1629	2,16	1730	10,40	1,00	2,34	0,30
10	8	1326	1357	2,35	1180	15,60	3,00	1,42	0,49
11	6	1383	1425	2,95	986	19,00	0,50	1,54	0,45
12	12	2334	2389	2,32	2120	19,00	2,67	2,02	0,34
13	6	1783	1825	2,32	2320	16,70	1,25	1,76	0,39
14	8	1828	1858	1,64	904	12,10	1,25	1,75	0,40
15	10	1618	1654	2,18	1840	10,70	3,00	2,33	0,30
16	6	1571	1590	1,22	1760	13,70	1,75	0,98	0,71
17	5	1333	1351	1,30	1500	11,90	0,75	1,03	0,68
18	8	3111	3150	1,26	3110	22,10	2,67	1,24	0,56
19	6	1344	1389	3,22	1730	16,80	0,75	1,84	0,38
20	10	1751	1784	1,89	1060	19,10	3,00	1,23	0,56
21	6	1167	1185	1,56	1180	13,50	2,00	0,95	0,73
22	10	1672	1703	1,83	872	15,70	3,33	1,38	0,50
23	6	1887	1920	1,77	2710	19,50	1,75	1,21	0,57
24	8	1712	1734	1,27	1510	10,30	1,50	1,48	0,47
Média	7,20	1573,83	1605,70	2,07	1566	15,50	1,75	1,45	0,50
Mínimo	5	938	957	1,03	872	10,20	0,50	0,95	0,30
Máximo	12	3111	3150	4,03	3110	23	3,33	2,34	0,73
Desvio Padrão	1,79	461,64	465,10	0,71	593,23	3,99	0,87	0,40	0,12
Mediana	6	1511	1543,5	1,935	1785	15,5	1,75	1,35	0,515

Como observado nos quadros 4, 5 e 6 foram descritos os dados gerais (estatística descritiva) com relação ao estado nutricional e aos parâmetros farmacocinéticos dos 24 voluntários, assim nas tabelas subsequentes estarão às estatísticas analíticas, fazendo as possíveis correlações entre a composição corporal e os dados obtidos da cinética do medicamento.

A seguir estão descritas as interferências dos compartimentos corporais em relação aos parâmetros farmacocinéticos (verificar os quadros 7 a 15). Foram realizado análises de correlações (correlação de Pearson) para avaliar a relação da massa magra, massa gorda, água extra e intracelular e da taxa metabólica basal sobre a influência na farmacocinética do diclofenaco de sódio.

Abaixo estão apresentadas por cada parâmetro farmacocinético suas correlações com a composição corporal:

- Área sobre a curva – do tempo 0 a 24 horas (ASC_{0-24h}) de todos os 24 voluntários (Quadro 7):

$ASC_{0-t(h)}$ x massa magra (-0,4917) – moderada correlação; massa gorda (-0,2892) – fraca correlação; água intracelular (-0,4964) – moderada correlação; água extracelular (-0,4964) – moderada correlação; taxa metabólica basal (-0,5033) – moderada correlação.

Quadro 7 - Correlação da Composição Corporal de todos os voluntários com a ASC_{0-24h} . MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada a forte e diferença estatisticamente significativa.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,50	-0,30	-0,44	-0,49	-0,50
95% confidence interval	-0,75 to -0,12	-0,62 to 0,11	-0,71 to -0,04	-0,74 to -0,11	-0,75 to -0,12
P value (two-tailed)	0,01	0,15	0,03	0,01	0,01
R squared	0,25	0,09	0,19	0,24	0,25

- Área sobre a curva – do tempo 0 ao infinito ($ASC_{0-\infty}$) de todos os 24 voluntários (Quadro 8):

$ASC_{0-\infty}$ x massa magra (-0,4908) – moderada correlação; massa gorda (-0,2855) – fraca correlação; água intracelular (-0,4401) – moderada correlação; água extracelular (-0,4946) – moderada correlação; taxa metabólica basal (-0,5023) – moderada correlação.

Quadro 8 - Correlação da Composição Corporal com $ASC_{0-\infty}$. MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada a forte e diferença estatisticamente significativa.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,50	-0,29	-0,44	-0,49	-0,50
95% confidence interval	-0,75 to -0,12	-0,62 to 0,12	-0,71 to -0,04	-0,78 to -0,11	-0,75 to -0,12
P value (two-tailed)	0,01	0,15	0,03	0,01	0,01
R squared	0,25	0,08	0,19	0,24	0,25

Notou-se uma moderada correlação inversa, com 95% de intervalo de confiança, demonstrando a possibilidade da existência da correlação adotada e com um valor de p variando entre <0,01 a <0,03 ao comparar os dados de $ASC_{0-t(h)}$ e $ASC_{0-\infty}$ com massa magra, água extra e intracelular e da taxa metabólica basal (Quadros 7 e 8, respectivamente).

- Concentração máxima (C_{max}) (Quadro 9) de todos os 24 voluntários:

C_{max} x massa magra (-0,7290) – forte correlação; massa gorda (-0,3101) – fraca correlação; água intracelular (-0,6750) – moderada correlação; água extracelular (-0,7519) – forte correlação; taxa metabólica basal (-0,7505) – forte correlação. Houve forte correlação inversa, com 95% de intervalo de confiança demonstrando a possibilidade da existência da correlação adotada e com um valor de p variando entre <0,0001 a <0,0003 no cruzamento de dados do C_{max} com a MM e a AE, ou seja, quanto maior a MM menor o C_{max} (Quadro 9).

Quadro 9 - Correlação da Composição Corporal com Cmax. MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada a forte e diferença estatisticamente significativa.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,72	-0,31	-0,67	-0,75	-0,75
95% confidence interval	-0,87 to -0,46	-0,63 to 0,10	-0,84to -0,37	-0,88 to -0,50	-0,88 to -0,49
P value (two-tailed)	<0.0001	0,1402	0,0003	<0.0001	<0.0001
R squared	0,53	0,09	0,45	0,56	0,56

A avaliação da farmacocinética do diclofenaco se faz necessária para verificar as propriedades farmacológicas frente à composição corporal e sua validade quanto aos nossos achados, já que teve uma maior afinidade pelo tecido muscular e este atuaria como um possível reservatório do fármaco (AUC, Cmax). Foi possível identificar que o diclofenaco sódico apresentou uma moderada correlação inversa com a MM, AI, AE e TMB, sendo que quanto maior for a massa magra menor será a $ASC_{0-t(h)}$ e $ASC_{0-\infty}$. Isto está relacionado a um maior gasto energético e uma maior quantidade de água corporal, devido ao músculo ser um tecido metabolicamente ativo e ser composto por aproximadamente 60 a 70% de água (TIPTON; WOLFE, 2001).

Como os fármacos tendem a ter afinidades e serem captados por alguns dos nossos compartimentos corporais, um dos objetivos da pesquisa em questão em relação ao diclofenaco, foi avaliar esta afinidade com a massa magra, visto que a literatura também já tem relatado situações farmacocinéticas semelhantes aos achados deste estudo, cujos fármacos com maior grau de captação muscular, tendem inicialmente a saírem do compartimento altamente vascularizado, entrarem no tecido muscular e por fim no tecido adiposo, se o mesmo possuir afinidade. Essas passagens por compartimentos corporais tendem a criar certas mudanças nas concentrações sanguíneas ao longo do tratamento, que será diferente para cada fármaco (LaMATTINA; GOLAN, 2009).

Nos quadros 10, 11 e 12 estão apresentados os resultados referentes aos parâmetros farmacocinéticos $ASC_{0-t(h)}$, $ASC_{0-\infty}$ e Cmax

relacionados com os parâmetros de composição corporal MM, MG, AI, AE e TMB dos voluntários do gênero masculino.

Nesses cruzamentos observou-se que as correlações de $ASC_{0-t(h)}$ x MM, AI, AE, TMB (Quadro 10); $ASC_{0-\infty}$ x MM, AI, AE, TMB (Quadro 11); e C_{max} x MM, MG, AI, AE, TMB (Quadro 12) demonstraram que quanto maior a massa magra dos indivíduos menor é a $ASC_{0-t(h)}$, $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} do diclofenaco. Estes achados indicam que essas interpretações se correlacionam moderadamente, de forma inversa, com $ASC_{0-t(h)}$ (Quadro 10), $ASC_{0-\infty}$ (Quadro 11) e fortemente com C_{max} (Quadro 12). Porém, apenas os dados do parâmetro farmacocinético de C_{max} do Quadro 12 apresentaram 95% de intervalo de confiança demonstrando a possibilidade da existência da correlação adotada e com um valor de p variando entre 0,0007 a 0,01 no cruzamento com os dados de MM, AI e AE

Ao observar a hidratação dos homens notou-se a ocorrência do mesmo padrão, ou seja, quanto maior a AI e AE menor são a $ASC_{0-t(h)}$ (Quadro 10), $ASC_{0-\infty}$ (Quadro 11) e C_{max} (Quadro 12), pois a água corporal é diretamente proporcional a quantidade de MM.

Quadro 10 - Voluntários Homens (n=12) – Correlação da Composição Corporal com $ASC_{0-t(h)}$. MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,37	-0,27	-0,35	-0,42	-0,43
95% confidence interval	-0,78 to 0,24	-0,73 to 0,35	-0,77 to 0,27	-0,80 to 0,20	-0,80 to 0,18
P value (two-tailed)	0,22	0,39	0,25	0,17	0,15
R squared	0,14	0,07	0,12	0,17	0,19

Quadro 11 - Voluntários Homens (n=12) – Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-60} . MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,37	-0,26	-0,35	-0,41	-0,42
95% confidence interval	-0,78 to 0,25	-0,72 to 0,36	-0,77 to 0,27	-0,79 to 0,20	-0,80 to 0,19
P value (two-tailed)	0,23	0,40	0,26	0,17	0,16
R squared	0,13	0,07	0,12	0,17	0,18

Quadro 12 - Voluntários Homens (n=12) – Correlação da Composição Corporal com C_{max} . MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias). OBS.: Os resultados em negrito apresentam correlações moderada a forte e diferença estatisticamente significativa.

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,70	-0,41	-0,66	-0,83	-0,82
95% confidence interval	-0,91 to -0,22	-0,79 to 0,20	-0,89 to -0,15	-0,95 to -0,50	-0,94 to -0,47
P value (two-tailed)	0,01	0,17	0,01	0,0007	0,001
R squared	0,49	0,17	0,44	0,69	0,67

O estudo de Santini e colaboradores (2005) avaliaram 75 pacientes que receberam levotiroxina para tratamento de câncer diferenciado da tireóide e enfatiza a necessidade de se avaliar individualmente o paciente, levando-se em consideração a quantidade de massa corporal magra, ao invés do peso total, já que a massa gorda do corpo não exerce grande influencia sobre o metabolismo deste hormônio. Neste sentido, em 2013, Begum e colaboradores ao avaliarem a utilização de levotiroxina dependente da massa corporal magra em pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide concluíram que, mesmo na presença de peso corporal total diferente, os pacientes podem precisar da mesma dose de levotiroxina para atingir o mesmo valor de TSH desde que tenham massa corporal magra semelhante.

Levando em consideração que a massa magra possui uma elevada taxa metabólica (CEDDIA, 2002), isso pode influenciar na distribuição, metabolização e excreção do fármaco. Além disso, pode-se observar que a água intracelular está diretamente relacionada com a quantidade de massa

magra, tendo em vista que aproximadamente até 70% do músculo é composto de água (TIPTON; WOLFE, 2001). Dessa forma, pode-se haver uma hipótese de que quanto maior o tecido magro um indivíduo possuir mais rápido a droga entra no “reservatório muscular” e também com uma alta velocidade o fármaco sairá o tecido músculo-esquelético, sendo assim metabolizada e excretada rapidamente. Conseqüentemente, o medicamento terá uma menor área sob a curva e uma redução na eficácia terapêutica.

Já em relação à água extracelular, quanto mais hidratado esteja o indivíduo mais diluído o fármaco estará no organismo (LaMATTINA; GOLAN, 2009). Sendo assim, estes fatos podem alterar a eficácia terapêutica, ou seja, diminuir a concentração plasmática e conseqüentemente a ação do fármaco (KATZUNG, 2010; RANG; DALE, 2007).

Fato que na atualidade o envelhecimento humano traz uma série de alterações ao funcionamento do organismo e doenças comumente associadas a este ciclo da vida, apresenta impacto sobre a farmacocinética dos medicamentos que comumente são ingeridos em grande variedade por este público. Uma das fases farmacocinéticas mais afetadas é a distribuição e esta pode variar devido a fatores como a composição corporal alterada bem como a redução do débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Isto se reflete no fato de que o avançar da idade gera redução da massa magra corporal o que se correlaciona diretamente com grande elevação das concentrações plasmáticas de fármacos como, por exemplo, a digoxina (CURRIE; WHEAT; KIAT, 2011). A toxicidade deste fármaco é comum em idosos e se relaciona a redução da massa muscular, bem como da massa corporal magra (PASSMORE; JOHNSTON, 1991; KOSTRZEWSKI, 2002).

Outras alterações na composição corporal de idosos estão relacionadas ao aumento da quantidade de gordura corporal e à diminuição do conteúdo de água no corpo. Isto possivelmente repercute em um menor volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis e aumento da concentração plasmática o que, em última análise, poderia gerar a necessidade de diminuição da dose, já que fármacos que apresentam maior solubilidade em

lipídios apresentam maior volume de distribuição e conseqüentemente maior tempo de meia-vida (CURRIE; WHEAT; KIAT, 2011).

Corroborando com os achados de Currie, Wheat e Kiat, em 2011, nossos resultados em homens jovens demonstram o inverso do encontrado em indivíduos idosos, já que as características da composição corporal do homem, como uma maior quantidade de água extracelular devido a menor quantidade de massa gorda repercutiu em um maior volume de distribuição e uma menor concentração máxima do fármaco. Desse modo, os nossos achados no gênero masculino mostram uma forte correlação inversa da água extracelular com a $C_{\text{máx}}$ do diclofenaco ($r = -0,83$) e um coeficiente de determinação (R^2) de 69,99% (Quadro 12). Já em mulheres, nossos resultados (Quadro 15) apontam para uma fraca correlação inversa devido ao fato de haver fisiologicamente um maior percentual de gordura corporal e uma menor quantidade de água extracelular ($r = -0,35$), como veremos a seguir.

Os parâmetros farmacocinéticos de $ASC_{0-t(h)}$, $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} foram relacionados com a composição corporal (massa magra, massa gorda, água intracelular, água extracelular e taxa metabólica basal) dos voluntários do gênero feminino (Quadro 13, 14 e 15). Observou-se que as correlações entre $ASC_{0-t(h)}$ x massa magra, água extracelular, taxa metabólica basal (Quadro 13); $ASC_{0-\infty}$ x massa magra, água intracelular, água extracelular, taxa metabólica basal (Quadro 14); e C_{max} x massa magra, água intracelular, água extracelular, taxa metabólica basal (Quadro 15) indicam que quanto maior a massa magra, menores são a $ASC_{0-t(h)}$, $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} , demonstrando correlações moderadas inversas sem significância estatística devido ao valor de $p > 0,05$ e com um intervalo de confiança que afirma em 95% a possibilidade da correlação em estudo ser zero, ou seja, essa correlação por mais que exista ela não é significativa.

Quadro 13 - Voluntários Mulheres (n=12) – Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-t} (h).

MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias).

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,36	-0,27	-0,09	-0,28	-0,36
95% confidence interval	-0,77 to 0,26	-0,73 to 0,35	-0,63 to 0,50	-0,73 to 0,34	-0,77 to 0,26
P value (two-tailed)	0,24	0,38	0,76	0,37	0,24
R squared	0,13	0,07	0,009	0,07	0,13

Quadro 14 - Voluntários Mulheres (n=12) – Correlação da Composição Corporal com ASC_{0-∞}.

MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias).

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,36	-0,26	-0,09	-0,28	-0,36
95% confidence interval	-0,77 to 0,26	-0,72 to 0,36	-0,63 to 0,50	-0,73 to 0,34	-0,77 to 0,26
P value (two-tailed)	0,24	0,40	0,75	0,37	0,24
R squared	0,13	0,07	0,009	0,07	0,13

Quadro 15 - Voluntários Mulheres (n=12) – Correlação da Composição Corporal com C_{max}.

MM (massa magra), MG (massa gorda), AI (água intracelular), AE (água extracelular), TMB (taxa metabólica basal), kg (quilos), L (litros), kcal (quilocalorias).

	MM	MG	AI	AE	TMB
Pearson r	-0,33	-0,09	-0,02	-0,35	-0,33
95% confidence interval	-0,76 to 0,29	-0,63 to 0,50	-0,59 to 0,55	-0,76 to 0,27	-0,76 to 0,29
P value (two-tailed)	0,29	0,77	0,92	0,26	0,29
R squared	0,11	0,008	0,0008	0,12	0,11

Os resultados negativos no presente estudo com relação ao gênero feminino podem ser, possivelmente, explicado através das diferenças fisiológicas, metabólicas e genéticas como discutiremos a seguir.

Diferenças específicas relacionadas ao gênero podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica e gerar importantes consequências

clínicas. Tais diferenças podem se manifestar na absorção e transporte (glicoproteína-P), nos processos metabólicos (envolvendo o citocromo P450), no *clearance* (excreção renal) e nos hormônios (estrogênio e testosterona) (UENO; SATO, 2012). Ueno e Sato, em 2012, compararam estes parâmetros com anti-hipertensivos de cinco categorias distintas e encontraram que o gênero feminino é um fator de risco para maior quantidade de efeitos adversos e para menor efeito clínico devido ao menor volume de distribuição, menor *clearance* e maior atividade de algumas enzimas metabolizadoras, especialmente CYP3A4.

O importante efeito que esta enzima gera na farmacocinética também sofre influência da farmacogenética (DALY *et al.*, 2007). Em 2007, Daly e colaboradores, ao avaliarem a hepatotoxicidade do diclofenaco em mulheres com idade média de 50 anos a partir dos níveis de expressão de enzimas metabolizadoras hepáticas, encontraram que as participantes que apresentavam polimorfismo na enzima CYP3A4 estão predispostas ao acúmulo de metabólitos reativos do diclofenaco que se associam à hepatotoxicidade.

A CYP3A4 está envolvida na metabolização de vários agentes farmacológicos, como anti-hipertensivos e também em antiinflamatórios. Desse modo, as alterações na farmacocinética dos anti-hipertensivos encontradas no gênero feminino relacionadas à ação desta enzima metabolizadora possivelmente estariam envolvidas nos menores efeitos farmacológicos do diclofenaco em mulheres (DAILY; AQUILANTE, 2009).

Dessa forma, o estudo em questão mostrou que as concentrações máximas atingidas do diclofenaco sódico para homens e para mulheres se apresentaram diferentes, entretanto ambos evidenciavam uma correlação inversa com a massa magra, água intracelular, água extracelular e taxa metabólica basal, sendo que em homens estes parâmetros foi fortemente correlacionado com a massa magra e a taxa metabólica basal; e moderadamente com a água extracelular e água intracelular. Entretanto, nas mulheres todos os parâmetros demonstraram uma fraca correlação. Este fato se correlaciona com os achados de Ueno e Sato (2012) na medida em que

apontam para valores diferentes nos mesmos parâmetros comparando o gênero feminino com o masculino.

No contexto do excesso de massa corporal, a obesidade constitui um desafio por gerar alterações corporais que exercem influências, ainda pouco entendidas, sobre a resposta aos fármacos (BLOUIN; WARREN, 1999).

Existe um desconhecimento sobre os efeitos que a obesidade traz para a farmacocinética e para a farmacodinâmica devido ao fato da maioria dos estudos realizados raramente incluírem pacientes obesos (KJELLBERG; REIZENSTEIN, 1970; GREEN; DUFFULL, 2004). Sendo assim, a composição corporal interfere nos efeitos farmacológicos favorecendo ou não a ação da substância ativa. No entanto, a massa corporal magra por si só está relacionada como um parâmetro de grande utilidade para avaliar o comportamento farmacocinético de fármacos hidrossolúveis (MORGAN; BRAY, 1994).

Considerando os aspectos estruturais do corpo como preditores de alterações farmacológicas, o volume de distribuição, ou seja, o volume aparente no qual um fármaco teoricamente se distribui, não distingue se um fármaco é distribuído de forma uniforme por todo o corpo ou se o mesmo se concentra em uma região específica (GREEN; DUFFULL, 2004; LEVITT *et al.*, 2007). A obesidade traz alterações patológicas que modificam a distribuição de alguns fármacos, principalmente os lipofílicos, o que faz com que a substância fique agindo por mais tempo no organismo e, conseqüentemente, possa causar maior toxicidade (GREEN; DUFFULL, 2004; LEVITT *et al.*, 2007).

Sendo assim, as características farmacológicas dos AINES juntamente com peculiaridades inerentes aos compartimentos corporais de cada sujeito nos remetem a necessidade de uma avaliação mais individualizada com o intuito de fornecer doses terapêuticas ajustadas à composição corporal, reduzindo desse modo os efeitos colaterais (GORZONI; PASSARELLI, 2006). Os estudos de Turnheim (1998, 2003), ao avaliar a farmacocinética da aspirina e de alguns antimicrobianos sobre a massa

muscular, encontrou que o volume muscular é diretamente proporcional ao volume de distribuição.

A presença de maior quantidade de massa muscular pode estar promovendo uma maior distribuição, metabolização e excreção do fármaco e, desse modo, não alcançando o objetivo terapêutico quando a dose não é adequadamente ajustada. Isto gera a necessidade de se elevar a dose para pacientes com maior quantidade de músculo. Desse modo, doses semelhantes administradas em indivíduos jovens e idosos poderão resultar nestes últimos maiores concentrações plasmáticas aumentando a probabilidade da ocorrência de reações adversas (PAUNOVICH *et al.*, 1997). As repercussões sistêmicas da superdosagem desta classe de fármacos vão desde a atrofia da massa muscular ou retardo de sua hipertrofia (CHRISTOPHER *et al.*, 2004; MACKEY *et al.*, 2007; MIKKELSEN *et al.*, 2009), intensificação de um quadro já instalado de disbiose intestinal e até dificuldades na detoxificação hepática de xenobióticos (BATTU; SINGH; KANG, 2004; SHANAHAN, 2005; LAINE *et al.*, 2006).

São necessários mais estudos que avaliem as especificidades relacionadas à composição corporal e a associem com a prescrição de diversas classes de fármacos, em especial os anti-inflamatórios não esteroidais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. Considerações finais

Os resultados obtidos sugerem que a prescrição de diclofenaco, e possivelmente dos outros AINES, deveria ser feita levando-se em consideração a composição corporal do indivíduo, pois a massa magra, água intracelular, água extracelular e a taxa metabólica basal tem interferência direta na concentração máxima do fármaco em estudo. Dessa forma, sugerimos que uma prescrição personalizada poderia minimizar os efeitos colaterais para cada grupo de paciente a ser tratado, principalmente quando se leva em consideração as diferenças fisiológicas da composição corporal existentes entre os gêneros, ciclos de vida, estilo de vida e genética.

A redução de massa magra, ou o quadro clínico de sarcopenia, que os idosos apresentam é um fator importante que se deve levar em consideração para a prescrição de medicamentos, pois o mesmo se correlaciona inversamente com a elevação da concentração plasmática de fármacos hidrofílicos e aumentando a probabilidade de efeitos colaterais.

O excesso de gordura corporal, com nos obesos, causam alterações metabólicas consideráveis que chegam ao ponto de alterarem a distribuição de alguns fármacos, principalmente pelo elevado percentual de gordura que interfere nos medicamentos lipofílicos, aumentando o seu tempo de meia vida.

CONCLUSÃO

6. Conclusão

Houve correlações inversas significativas dos parâmetros farmacocinéticos de área sob a curva (ASC) e concentração máxima (C_{max}) do diclofenaco sódico com os reservatórios corporais de massa magra, água intracelular, água extracelular e taxa metabólica basal no gênero masculino, entretanto esses achados não foram encontrados no gênero feminino.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ACUÑA, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** v. 48, n. 3, p. 345-61, 2004.

AHLSTROM, U.; BAKSHI, R.; NILSSON, P. *et al.* The analgesic efficacy of diclofenac dispersible and ibuprofen in postoperative pain after dental extraction. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 44 (suppl. 6), p. 587 - 588, 1993.

ALTMAN, R. International experiences with diclofenac in osteoarthritis. **Am J Med.** v. 80 (suppl 4B), p. 48 - 52, 1986.

BAHAMONDE, L. A.; SAAVEDRA, H. Comparison of the analgesic and anti-inflammatory effects of diclofenac potassium versus piroxicam versus placebo in ankle sprain patients. **J Int Med Res.** v. 18 (suppl 2), p. 104 - 111, 1990.

BAKIR, M.; BILGIC, A. Single daily of digoxin for maintenance therapy of infants and children with cardiac disease: is it reliable? **Pediatr Cardiol** v.15, p.229, 1994.

BAKSHI, R. Comparative efficacy and tolerability of two diclofenac formulations in the treatment of painful osteoarthritis. **Br J Clin Pract.** v. 50 (suppl. 6), p. 294 - 297, 1996.

BAKSHI, R.; FRENKEL, G.; DIETLEIN, G. *et al.* A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. **J Clin Pharmacol.** v. 34 (suppl 3), p. 225 - 230, 1994

BARCELLOS, D. E. S. N.; MARQUES, B. M. F. P. P.; MORES, T. J.; COELHO, C. F.; BOROWSKI, S. M. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em

suinocultura. **Acta scientiae veterinariae**. Porto Alegre, v. 37, n. 1, p. 151-155, 2009.

BATLOUNI, M.; GRAVINA, C.F. Peculiaridades da farmacoterapêutica cardiovascular no idoso. **Rev. Soc. Cardiol. Estado São Paulo**. v. 17, p. 20-33, 2007.

BATTU, R.S.; SINGH, B.; KANG, B.K. Contamination of liquid milk and butter with pesticide residues in the Ludhiana district Punjab state, India. **Ecotoxicol Environ Safety**, v.59(3), p. 324-31, 2004.

BEGUM, F.; AHMED, C.M.; AFROZ, S. *et al.* Lean body mass-based levothyroxine replacement in young athyrotic patients with differentiated carcinoma of thyroid. **Indian J Endocrinol Metab**, v.17(2), p. 254-259, 2013.

BLOUIN, R.A.; WARREN, G.W. Pharmacokinetic considerations in obesity. **J Pharm Sci**. v. 88, n. 1, p. 1-7, 1999.

BOULLATA, J.I. Drug disposition in obesity and protein-energy malnutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**. v.69, p. 543-550, 2010.

BRASIL. Resolução Nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003a.

BRASIL. Resolução Nº 896, de 29 de maio de 2003. Guia para provas de Biodisponibilidade Relativa/ Bioequivalência de Medicamentos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003b.

BRÜGGEMANN, G.; KOEHLER, C.O.; KOCH, E.M.W. The therapy of acute lumbago with diclofenac and B-vitamins - Results of a double-blind clinical study. **Klin Wochenschr** v. 68(2), p. 116-20, 1990.

BUSHRA R.; ASLAM N.; KHAN A.Y. Food-drug interactions. **Oman Med J.** Mar; v. 26(2), p. 77-83, 2011.

CALABRO, J.J. Efficacy of diclofenac in ankylosing spondulitis. **Am J Med.** v. 80 (suppl 4B), p. 58 - 63, 1986.

CANNON, G.W.; CALDWELL, J.R.; HOLT, P.; LEAN, B.M.C.; SEIDENBERG, B.; BOLOGNESE, J.; EHRICH, E.; MUKHOPADHYAY, S.; DANIELS, B. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. **Arthritis & rheumatism** v.43; n. 5; p. 978-87, 2000.

CEDDIA, 2002 - CEDDIA, R.B. Composição corporal, taxa metabólica e exercício. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício.** v.1(1), p. 143-56, 2002.

CHRISTOPHER, L.; MENDIAS, M.S.; TATSUMI, R.; ALLEN, R.E. Role of cyclooxygenase-1 and -2 in satellite cell proliferation, differentiation, and fusion. **Muscle Nerve** v.30, p. 497-500, 2004.

COLNOT, C.; THOMPSON, Z.; MICLAU, T.; WERB, Z.; HELMS, J.A. Altered fracture repair in the absence of MMP9. **Development** v.130(17), p.4123-33, 2003.

CORTÍNEZ, L.I.; ANDERSON, B.J.; PENNA, A.; OLIVARES, L.; MUNÓZ, H.R.; HOLFORD, N.H.G.; STRUYS, M.M.R.F.; SEPULVEDA, P. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model **British Journal of Anaesthesia** v.105 (4), p. 448–56, 2010.

CURRIE, G.M.; WHEAT, J.M.; KIAT, H. Phamarcokinetic considerations for digoxin in older people. **Open Cardiovasc Med J**, v.5, p. 130–135, 2011.

DAILY, E.B.; AQUILANTE, C.L. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. **Pharmacogenomics**, v. 10, n. 9, p. 1489-1510, 2009.

DALY, A.K.; AITHAL, G.P.; LEATHART, J.B.; SWAINSBURY, R.A.; DANG, T.S.; DAY, C.P. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 272-281, 2007.

DAVIES, N.M.; ANDERSON, K.E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. **Clin Pharmacokinet.** v. 33 (suppl 3), p. 184-213, 1997.

DELAFUENTE, J.C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. **Critical Reviews in Oncology/ Hematology.** v. 48, p. 133-143, 2003.
EDELMAN, A.B.; CHERALA, G.; STANCZYK, F.Z. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. **Contraception**, v.82 (4), p. 314-23, 2010.

DRUGDEX EDITORIAL STAFF: Diclofenac (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. **DRUGDEX® System.** Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)

ELMADFA, I.; MEYER, A.A. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirement of the elderly. **Ann. Nutr. Metab.** v. 52, n. 1, p. 2-5, 2008.

ESCRIBANO, E.; CALPENA, A.C.; QUERALT, J.; OBACH, R.; DOMÉNECH, J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. **Eur J Pharm Sci** v.19, p.203-10, 2003.

EWY, G. A.; KAPADIA, G. G.; YAO, L., *et al.* Digoxin metabolism in the elderly. **Circulation** v.39, p.449, 1969.

FRANÇA, D.S.; SOUZA, A.L.S.; ALMEIDA, K.R.; DOLABELLA, S.S.; MARTINELLI, C.; COELHO, M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect

in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. **Eur J Pharmacol** v.421(3), p.157-64, 2001.

GARCIA FILHO R. J. *et al.* Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparativo entre a associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol e a ciclobenzaprina, para avaliação da eficácia e segurança no tratamento de pacientes com lombalgia e lombociatalgia agudas. **Acta ortop. bras.** vol.14, n.1, p.11-16, 2006.

GERONTO, J. Digoxin and Reduction in Mortality and Hospitalization in Geriatric Heart Failure: Importance of Low Doses and Low Serum Concentrations. National Institutes of Health. **Biol Sci Med Sci.** v.62(3), p. 323–29, 2007.

GORZONI, M.L.; PASSARELLI, M.C.G. Farmacologia e terapêutica na velhice. In: Freitas, E.V.; PY, L.; CANÇADO, F.A.X.; GORZONI, M.L. **Tratado de geriatria e gerontologia.** Segunda edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006, capítulo 97, p. 942-949.

GREEN, B.; DUFFULL, S.B. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? **Br J Clin Pharmacol.** v. 58, n. 2, p. 119 - 133, 2004.

HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W.; DILETTI, E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol** v.28, p. 72–8, 1990.

HENDRIKUS, J.M. Perioperative pharmacology in morbid obesity. **Lemmens Current Opinion in Anaesthesiology** v.23, p.485–91, 2010.

HILL, M.; WERNIG, A.; GOLDSPINK, G.; Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. **J Anat.** v.203(1), p. 89-99, 2003.

HINZ, B.; RAU, T.; AUGÉ, D.; *et al.* Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. **Clin Pharmacol Ther** v.74, p. 222–35, 2003.

HINZ, B.; CHEVTS, J.; RENNER, B.; WUTTKE, H.; RAU, T.; SCHMIDT, A.; SZELENYI, I.; BRUNE, K.; WERNER, U. Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. **Br J Clin Pharmacol** v.59(1); p. 80–84, 2005.

HUANG, S.H.; JOHNSON, K.; PIPE, A.L. The use of dietary supplements medication by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games. **Clin J Sport Med** v.16(1), p. 27-33, 2006.

JENKINS, A.P.; TREW, D.R.; CRUMP, B.J. *et al.* Do non-steroidal anti-inflammatory drugs increase colonic permeability? **Gut** v.32(1), p. 66-69, 1991.

JOHN, V.A. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. **Rheumatol Rehabil Suppl** v.2; p. 22–37, 1979.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. São Paulo: McGraw-Hill, 2010.

KAUPPILA, T. **Atmospheric Pressure Photoionization-Mass Spectrometry** (Academic Dissertation) - University of Helsinki, Helsinki, 2004.

KANTOR, T.G. Use of diclofenac in analgesia. **Am J Med**. v. 80 (suppl 4B), p. 64-69, 1986.

KJELLBERG, J.; REIZENSTEIN, P. Body composition in obesity. **Acta Medica Scandinavica**. v. 188, p. 161-169, 1970.

KOSTRZEWSKI, A. **Cardiovascular medicines in the elderly**. In: ARMOUR, D. CAIRNS, C., eds *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press, 2002

KOVARIK, J.M.; KURKI, P.; MUELLER, E. *et al.* Diclofenac combined with cyclosporine in treatment of refractory rheumatoid arthritis: longitudinal safety assessment and evidence of a pharmacokinetic/dynamic interaction. **J Rheumatol.** v. 23 (suppl 12), p. 2033-2038, 1996.

KOVARIK, J.M.; MUELLER, E.A.; GERBEAU, C. *et al.* Cyclosporine and nonsteroidal antiinflammatory drugs: exploring potential drug interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis. **J Clin Pharmacol.** v.37 (suppl 4), p. 336-343, 1997.

KUROWSKI, M.; MENNINGER, H.; PAULI, E. The efficacy and relative bioavailability of diclofenac resinate in rheumatoid arthritis patients. **Int J Clin Pharmacol Ther.** v. 32 (suppl 8), p. 433 - 440, 1994.

KUHLWEIN, A.; MEYER, H.J.; KOEHLER, C.O. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy: results of a double-blind clinical study with reduced diclofenac- dosage (75mg diclofenac vs. 75mg diclofenac plus B-vitamins daily). **Klin Wochenschr** v.68(2), p.107-115, 1990.

LAINE, L.; SMITH, R.; MIN, K.; CHEN, C.; DUBOIS, R.W. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics.** v.24, p.751-67, 2006.

LAMATTINA, J. C.; GOLAN, D. E. Farmacocinética. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. (Ed.). **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacocinética.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 28 – 45, 2009.

LEIBOVITCH, E.R.; DEAMER, R.L.; SANDERSON, L.A. Food-drug interactions. Careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. **Geriatrics.** v. 59, p. 19-33, 2004.

LEVITT, D.G.; HEYMSFIELD, S.B.; PIERSON JR, R.N.; SHAPES, S.A.; KRAL, J.G. Physiological models of body composition and human obesity. **Nutrition & Metabolism.** v. 4, n. 19, 2007.

LICEA-PEREZ, H.; WANG, S.; BOWEN, C.L.; YANG, E. A semi-automated 96-well plate method for the simultaneous determination of oral contraceptives concentrations in human plasma using ultra performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 852, n. 1/2, p. 69-76, 2007.

LUBETSKY, A.; DEKEL-STERN, E.; CHETRIT, A.; LUBIN, F.; FHALKIN, H.. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. **Thromb. Haemostasis**. v. 81, p. 396-399, 1999.

MACKEY, A.L; KJAER, M.; DANDANELL, S.; MIKKELSON, K.H.; HOLM, L.; DOSSING, S.; KADI, F.; KOSKINEN, S.O.; JENSEN, C.H.; SCHRODER, H.D.; LANGBERG, H. The influence of anti-inflammatory medication on exercise-induced myogenic precursor cell responses in humans. **J Appl Physiol** v.103, p. 425-31, 2007.

MAGNANI, B.; MALINI, P.L. Cardiac glycosides drug interactions of clinical interactions. **Drug Saf** v.12, p.97-109, 1995.

MANDRACCHIA, V.J.; NELSON, S.C.; BARP, E.A. Current concepts of bone healing. **Clin Podiatr Med Surg**. v.18(1), p.55-77, 2001.

MARCHINI, M.; TOZZI, L.; BAKSHI, R. *et al.* Comparative efficacy of diclofenac dispersible 50 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea. A randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled study. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**. v. 33 (suppl 9), p. 491-497, 1995.

McCABE, B.J. Prevenção de interações droga-alimento com especial destaque para os adultos mais velhos. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. v. 7, p. 21 - 26, 2004.

MENDES, G.B.B.; FRANCO, L.M.; MORENO, R.A. *et al.* Comparative bioavailability of two suspension formulations of potassim diclofenac in healthy

male volunteers. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.** v. 32 (suppl 3), p. 131-135, 1994.

MIKKELSEN, U.R.; LANGBERG, H.; HELMARK, I.C.; SKOVGAARD, D.; ANDERSEN, L.L.; KJAER, M.; MACKEY, A.L. Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise. **J Appl Physiol** v.107, p.1600-11, 2009.

MORAES, M.E.A.; MORAES, M.O. Ensaios clínicos de medicamentos no Brasil. **Fármacos & Medicamentos**, v.06, p. 36-40, 2000.

MORAES M.O., BEZERRA F.A.F., LOTUFO L.C., PESSOA C., MORAES M.E.A. Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. **Arq Bras Fitomed Cient.** v.1: p.30-39, 2004.

MOURA, M.R.L.; REYES, F.G.R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Rev. Nut.** v. 15, p. 223 - 238, 2002.

MORGAN, D.J.; BRAY, K.M. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drugs therapy. **Clin Pharmacokinet.** v. 26, n. 4, p. 292-307, 1994.

MORTENSEN, A.; LENZ, K.; ABILDSTROM, H.; TORSTEN, L.B. Anesthetizing the obese child. **Lauritsen Pediatric Anesthesia.** v.21, p. 623-9, 2011.

MUTALIK, S.; MANOJ, K.; REDDY, M.S.; KUSHTAGI, P.; USHA, A.N.; ANJU, P.; RANJITH, A.K.; UDUPA, N. Chitosan and Enteric Polymer Based Once Daily Sustained Release Tablets of Aceclofenac: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. **AAPS Pharm Sci Tech**, v.9; n.2; p. 651-59; 2008.

NAJIB, N.; IDKAIDEK, N.; BESHTAWI, M.; BADER, M.; ADMOUR, I.; ALAM, S.M.; ZAMAN, Q.; DHAM, R. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Aceclofenac 100 mg Tablets (Aceclofar and Bristaflam) in Healthy Human Volunteers. **Biopharm Drug Dispos.** v.25; p.103–8, 2004.

NÓBREGA, O.T.; KARNIKOWSKI, M.G.O. A terapia medicamento no idoso: cuidados na medicação. **Ciênc. Saúde Coletiva**. v. 10, p. 309-313, 2005.

O'BRIEN, W.M. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diclofenac compared with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am J Med**. v.80 (suppl 4B), p. 70-80, 1986.

PASSMORE, A.P.; JOHNSTON, G.D. Digoxin toxicity in the aged. Characterising and avoiding the problem. **Drugs Aging**, v. 1, n. 5, p. 364-379, 1991.

PAUNOVICH, E.D.; SADOWSKY, J.M.; CARTER, P. The most frequently prescribed medications in the elderly and their impact on dental treatment. **Dent Clin North Am**, v. 41, n. 4, p. 699-726, 1997.

PICKERING, G. Frail elderly, nutritional status and drugs. **Arch. Gerontol. Geriatr**. v. 38, p. 174-80, 2004.

POLI, A.; MORENO, R.A.; RIBEIRO, W. *et al.* Influence of gastric acid secretion blockade and food intake on the bioavailability of a potassium diclofenac suspension in healthy male volunteers. **Int J Clin Pharmacol Ther**. v. 43 (suppl 2), p. 76-79, 1996.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REYES-GARCÍA, G.; MEDINA-SANTILLÁN, R.; TERÁN-ROSALES, F.; CASTILLO-HENKEL, C.; MATEOS-GARCÍA, E. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. **J Pharmacol Toxicol Methods** v.42(2), p.73-7, 1999.

REYES-GARCÍA, G.; MEDINA-SANTILLÁN, R.; TERÁN-ROSALES, F.; CASTILLO-HENKEL, C.; VIADAL-CANTÚ, G.C.; CARAM-SALAS, N.L.; GRANADOS-SOTO, V. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. **Proc West Pharmacol Soc** v.45; p-147-9, 2002.

RIMBAS, M.; MARINESCU, M.; PARVU, M. I. NSAID-induced deleterious effects on the proximal and mid small bowel in seronegative spondyloarthritis patients. **World Journal of Gastroenterology**. v.17(8), p. 1030-35, 2011.

RODRIGUES, L.A.; FRACASSO, J.F.; SIQUEIRA, C.E. Potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.1, p.45-49, 2007.

SAITO, N.; OKADA, T.; HORIUCHI, H.; OTA, H.; TAKAHASHI, J.; MURAKAMI, N.; NAWATA, M.; KOJIMA, S.; NOZAKI, K.; TAKAOKA, K. Local bone formation by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 contained in polymer carriers. **Bone**. v.32(4), p.381-6, 2003.

SALAZAR, J.A., POON, I.; NAIR, M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. **Expert Opin. Drug Saf.** v. 6, p. 695-704, 2007.

SANTINI, F.; PINCHERA, A., MARSILI, A. *et al.* Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 90(1), p. 124-7, 2005.

SANTOS, C.A.; BOULLATA, J.I. An approach to evaluating drug-nutrient interaction. **Pharmacotherapy**. v. 25, p. 1789-1798, 2005.

SASSIOTO, M.C.P.; INOUE, C.M.; AYDOS, R.D.; FIGUEIREDO, A.S.; PONTES, E.R.J.C.; TAKITA, L.C. Estudo do reparo ósseo com matriz óssea bovina desvitalizada e calcitonina em ratos. **Acta Cir Bras** v.19, n.5, p. 495-503, 2004.

SCHULZ, H.U.; STEINIJANS, V.W. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol** v.30(Suppl.1), S1-S6, 1992.

SCHMITT, W.; WALTER, K.; KURTH, H.J. Clinical trial on the efficacy and safety of different diclofenac formulations: multiple-unit formulations compared to enteric coated tablets in patients with activated osteoarthritis. **Inflammopharmacology** v. 7 (suppl. 4), p. 363 - 375, 1999.

SEBASTIAN, J.L.; TRESCH, D.D. Use of oral anticoagulants in older patients. **Drugs Aging** v.16(6), p.409-35, 2000.

SHANAHAN, F. Physiological basis of novel drug therapies used to treat of the inflammatory bowel diseases. I. Pathophysiological basis and prospects for probiotic therapy in inflammatory bowel disease. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** v.288, p. 417-21, 2005.

SKOUTAKIS, V.A.; CARTER, C.A.; MICKLE, T.R. *et al.* Review of diclofenac and evaluation of its place therapy as a non-steroidal antiinflammatory agent. **Drug Intell Clin Pharm.** v.22 (suppl 11), p. 850-859, 1988.

SMALL, R.E. Diclofenac sodium. **Clin Pharm.** v.8 (suppl 8), p. 545-558, 1989.

SOLL, A.H.; WEISTEIN, W.N.; KURATA, J. *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. **Ann Intern Med.** v.114, p. 307-319, 1991.

STREET, J.T.; WANG, J.H.; WU, Q.D.; WAKAI, A.; MCGUINNESS, A.; REDMOND, H.P. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. **J Orthop Res** v.19(6), p.1057-66, 2001.

SUGIOKA, N.; HARAYA, K.; FUKUSHIMA, K.; ITO, Y.; TAKADA, K. Effects of obesity induced by high-fat diet on the pharmacokinetics of Nelfinavir, a HIV protease inhibitor, in laboratory rats. **Biopharm Drug Dispos.** v.30, p. 532-41, 2009.

TAIOLI, E. Use of permitted drugs in Italian professional soccer players. **Br J Sports Med.** v.41(7), p. 439-41, 2007.

THERON, H.B.; COETZEE, C.; SUTHERLAND, F.C.; WIESNER, J.L.; SWART, K.J. Selective and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of levonorgestrel in human plasma. **Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 813, n. 1/2, p. 331-336, 2004.

TIPTON, K.D.; WOLFE, R.R. Exercise, protein metabolism, and muscle growth. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 11, p. 109-132, 2001.

TODD, P.A.; SORKIN, E.M. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. **Drugs**. v.35 (suppl 3), p. 244-285, 1988.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J.R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In:(J.R. Laporte; G. Tognoni; S. Rozenfeld, (Org.). **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: Hucitec/Abrasco, p.43-56, 1997.

TOMÁS, R.N.; MORAES, L.; SILVA, H.B.; BENIZ NETO, J.; ÁVILA, M. Estudo comparativo da eficácia de colírios antiinflamatórios não esteróides na manutenção da dilatação pupilar durante a cirurgia de catarata. **Arq Bras Oftalmol** v.66; p. 819-22, 2003.

TOZER, T. M.; ROWLAND, M. **Introdução a farmacocinética e farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica**. Porto Alegre: Artmed, p. 336, 2009.

TURNHEIM, K. Drug dose in the elderly. Is it rational? **Drugs Aging**. v. 13, p. 357-379, 1998.

TURNHEIM, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. **Exp Gerontol** v.38, n.8, p.843-53, 2003.

UENO, K.; SATO, H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. **Hypertens Res** v. 35, n. 3, p. 245-250, 2012.

VESTAL, R.E. Aging and pharmacology. **Cancer** v.80, n.7, p.1302-10, 1997.

WADDINGTON, I.; MALCOLM, D.; RODERICK, M.; NAIK, R. Drug use in English professional football. **Br J Sports Med**. v.39; p. 1-5, 2005.

WAL, P; KUMAR, B.; BHANDARI, A.; RAI, A.K.; WAL, A. Bioanalytical Method Development - Determination of Drugs in Biological Fluids. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology** v. 2, n. 10, p. 333-347, 2010.

WALLACE, J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. **Br J Pharmacol** v.165(1), p. 67-74, 2012.

WILLIS, J.V.; KENDALL, M.J.; FLINN, R.M.; THORNHILL, D.P.; WELLING, P.G. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. **Eur J Clin Pharmacol** v.16; p. 405–10; 1979.

WOZNIAK, A.C.; KONG, J.; BOCK, E.; PILIPOWICZ, O.; ANDERSON, J.E. Signalling satellite-cell activation in skeletal muscle: markers, models, stretch, and potential alternative pathways. **Muscle Nerve**. v.31(3), p. 283-300, 2005.

WYNNE, H. Drug metabolism and ageing. **J Br Menopause Soc**. v.11, p. 51-56, 2005.

ZHANG, X.; SCHWARZ, E.M.; YOUNG, D.A.; PUZAS, J.E.; ROSIER, R.N.; O'KEEFE, R.J. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. **J Clin Invest**. v.109(11), p.1405-15, 2002.

ZUCKNER, J. International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis.
Am J Med. v.80 (suppl 4B), v. 39-42, 1986.

APÊNDICE A

DIETA OFERECIDA AOS VOLUNTÁRIOS

APÊNDICE A - HORÁRIO E COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES OFERECIDAS AOS VOLUNTÁRIOS

Dieta geral isenta de xantina em torno de 2500 a 2700 Kcal que corresponde a 5 refeições (desjejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia)

CEIA – ATÉ 22:00h DO DIA ANTERIOR DA ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
04 esfirras de queijo ou carne

DESJEJUM – TRÊS HORAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
Sanduíche de presunto e queijo

ALMOÇO – 05 A 06 HORAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
Arroz
Feijão
01 porção de legume ou verdura refogada
01 porção de salada
01 porção de carne branca
01 sobremesa

LANCHE DA TARDE – 08 a 09 HORAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
Bolacha de água/biscoito

JANTAR – 10 A 12 HORAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
Arroz
Feijão
01 porção de legume ou verdura refogada
01 porção de carne branca
01 sobremesa

CEIA – 14 A 15 HORAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
04 esfirras de queijo ou carne

DESJEJUM – 24:00h APÓS ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suco (qualquer sabor)
Sanduíche de presunto e queijo

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação da relação entre composição corporal e biodisponibilidade de uma formulação de diclofenaco sódico em voluntários sadios.

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado, _____, _____ anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos Médicos Pesquisadores Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes, Prof. Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra, Dra. Jonaína Costa de Oliveira e Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, do Fisioterapeuta Pesquisador Cleber Soares Pimenta Costa, dos Farmacêuticos Pesquisadores Demétrius Fernandes do Nascimento e Andréa Vieira Pontes, do Nutricionista Pesquisador Valden Luis Matos Capistrano Junior, das Enfermeiras Pesquisadoras Ana Lourdes Almeida e Silva Leite e Gilmara Holanda da Cunha e da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é avaliar a relação entre composição corporal e biodisponibilidade de uma formulação de Diclofenaco Sódico (Voltaren®) produzido pela Novartis (formulação referência) em voluntários sadios. Você receberá a medicação.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo e após a sua participação você será convidado a ir à Unidade de Farmacologia Clínica para avaliar a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento.

Durante a visita serão coletadas amostras de sangue e urina para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue completo como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); bioquímica sangüínea (glicose no sangue, albumina, transaminases oxalacética (AST) e pirúvica (ALT), creatinina, uréia, colesterol total, triglicerídeos, fosfatase alcalina). Sumário de urina (Urina I). Exames para a hepatite B e C; AIDS (HIV 1 e HIV 2) e β HCG (para as mulheres), no sangue, serão realizados no pré-estudo.

Se você for considerado sadio para realizar o estudo, você será internado duas vezes por aproximadamente 36 horas cada período, com intervalo de 7 dias. Em cada internamento:

a) será administrado 1 comprimido da formulação teste ou referência, acompanhado de 200 mL de água sem gás;

b) serão coletadas 22 amostras de sangue de 9 mL, cada, através de agulha introduzida em veia superficial para a dosagem do medicamento e mais uma amostra de 20 mL antes da administração da medicação para o controle do método de dosagem do medicamento no sangue.

c) será verificada sua pressão, pulso e temperatura, em intervalos regulares.

d) serão também servidas refeições padronizadas [ceia, na noite da internação (se não interferir com o jejum); café da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento; café da manhã no dia de alta] ou bebidas em horários preestabelecidos. Após a coleta de 24 horas você receberá alta da Unidade de Farmacologia Clínica. Cerca de 436 mL de sangue será colhido durante todo o estudo.

A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 30 dias, a contar da primeira internação, após o processo de seleção.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer fármacos ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de fármacos ou álcool e caso o investigador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de fármacos; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter

doado 1500 mL (um litro e meio) no período de um ano antecedendo o estudo; c) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua RESPONSABILIDADE em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às internações na data e horários informados; b) **não engravidar, conforme orientação, durante a participação no estudo (desde a seleção até o pós-estudo)**; c) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação; d) tomar toda a medicação prevista; e) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos; f) retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A administração oral de Diclofenaco Sódico de maneira continuada pode causar reações leves como: náuseas, vômitos, dores abdominais, irritação no estômago. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de Sulfadiazina tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que freqüentemente resolve sem maiores problemas.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função do tratamento.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição. Eventuais custos decorrentes de internamentos e tratamentos hospitalares, bem como óbito, se comprovadamente decorrentes de reações adversas provocadas pelo produto sob investigação, serão de responsabilidade do Patrocinador do Estudo.

RESSARCIMENTO

De acordo com valores previamente estabelecidos os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo despendido na realização do supracitado estudo clínico após a consulta de alta. Caso desista, ou seja, dispensado antes do estudo ser finalizado o voluntário receberá proporcionalmente ao tempo despendido, no final do estudo. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

Estima-se que, durante o período de sua participação no estudo, vocês terão como despesas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade de Farmacologia Clínica para internação e consultas, bem como coletas de amostras após a alta; ou ao laboratório de análises clínicas para a realização dos exames. Ainda deve ser prevista eventual visita posterior para acompanhamento de eventos adversos, se estes ocorrerem. O ressarcimento destas despesas já está incluído no valor estabelecido no item acima.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico desta Instituição.

Você obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366-8250) e solicitar que a mesma contate os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrem em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê em Pesquisa da UFC, fone 3366-8338, para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo.

ASSINATURAS

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo o também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu

conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Fortaleza, ____/____/____

--	--	--

Nome do voluntário**Data****Assinatura**

--	--	--

Nome da pessoa que está obtendo o termo de consentimento**Data****Assinatura**

--	--	--

Nome da Testemunha (se o voluntário não souber ler)**Data****Assinatura****CONTROLE INTERNO****Nº do Estudo: 30/10****Nº do Voluntário:**

TELEFONES PARA CONTATO

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA (85) 3366 8250

Profa. Maria Elisabete Amaral de Moraes, MD, PhD (85) 3366.8346

Prof. Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD. (85) 3366.8346

Prof. Fernando Antônio Frota Bezerra, MD, MSc (85) 3366.8346

Jonaina Costa de Oliveira, MD. (85) 3366 8346

Cléber Soares Pimenta Costa, BScPhysio (85) 3366 8346

Valden Luis Matos Capistrano Júnior, Nut (85) 3366 8346

Demétrius Fernandes do Nascimento BsPharm, MSc (85) 3366 8346

Gilmara Holanda da Cunha RN, MSc. (85) 3366.8346

Andréa Vieira Pontes, BsPharm, MSc (85) 3366.8346

Francisco Vagnaldo Fachine MD, PhD. (85) 3366.8346

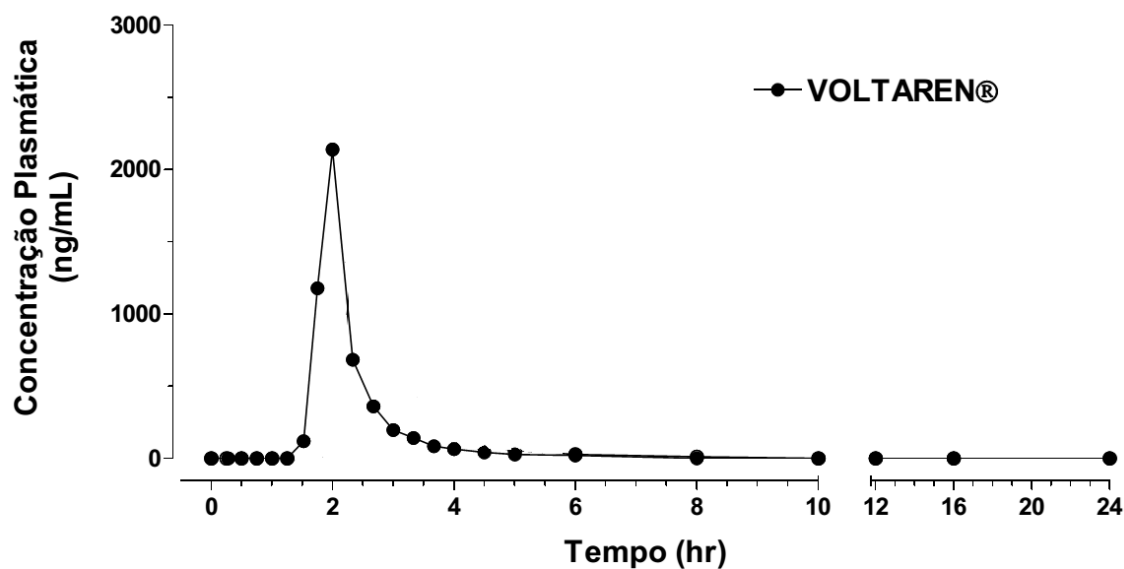
Ana Lourdes Almeida e Silva Leite RN (85) 3366 8346

APÊNDICE C

**CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR
(GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CADA
VOLUNTÁRIO**

**APÊNDICE C - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM
ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE
CADA VOLUNTÁRIO**

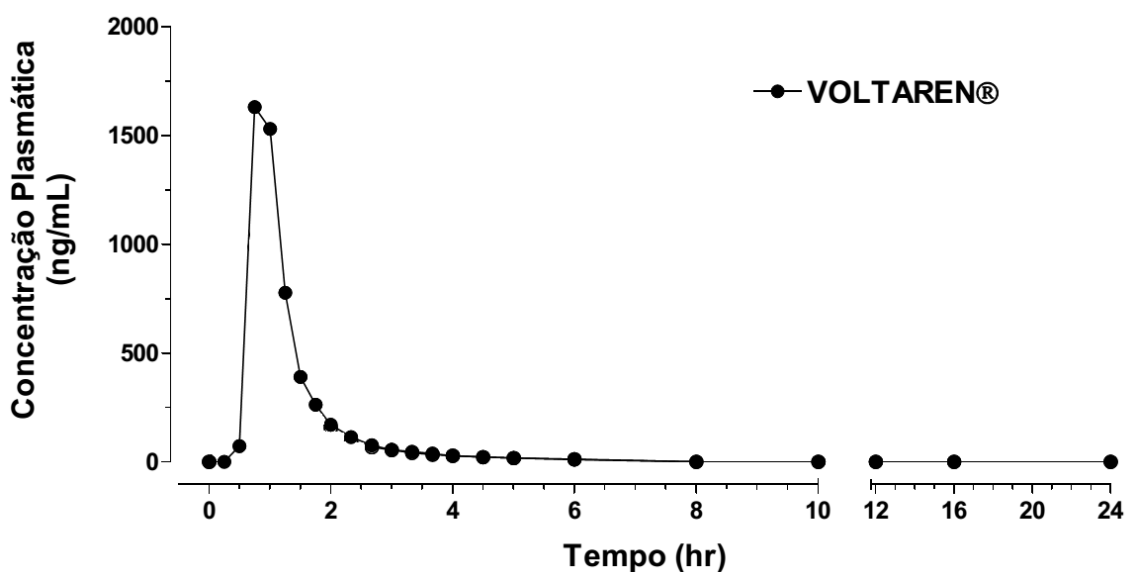
VOLUNTÁRIO 1



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 1

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1507
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1540
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.12
C_{max}	(ng/mL)	2140
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	20.40
T_{max}	(hr)	2.00
$T_{1/2}$	(hr)	1.11
K_e	(1/hr)	0.63

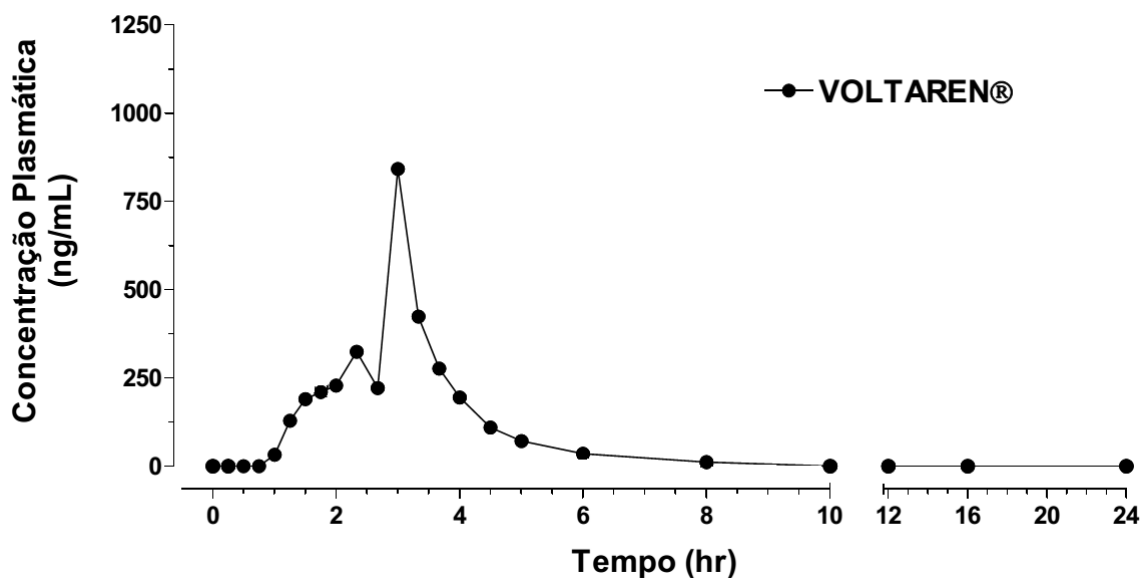
VOLUNTÁRIO 2



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 2

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1368
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1387
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.39
C_{max}	(ng/mL)	1630
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	10.20
T_{max}	(hr)	0.75
$T_{1/2}$	(hr)	1.31
K_e	(1/hr)	0.53

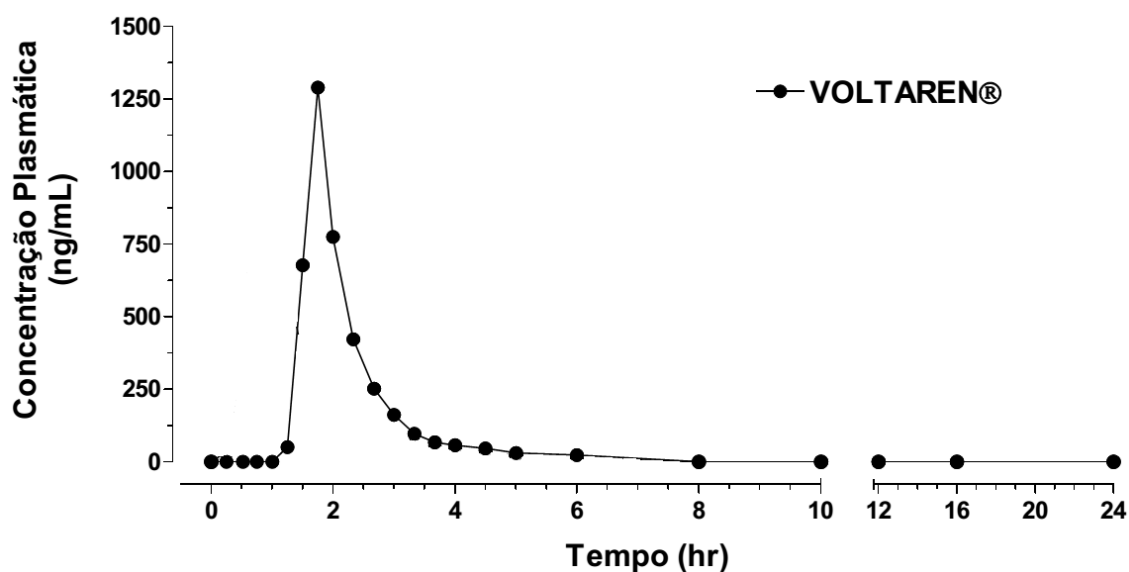
VOLUNTÁRIO 3



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 3

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.00
$ASC_{0\text{-Túltimo}}$	([ng*hr]/mL)	1158
$ASC_{0\text{-inf}}$	([ng*hr]/mL)	1179
$ASC_{0\text{-inf}}$ extrapolado	%	1.78
C_{max}	(ng/mL)	842
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	12.20
T_{max}	(hr)	3.00
$T_{1/2}$	(hr)	1.19
K_e	(1/hr)	0.58

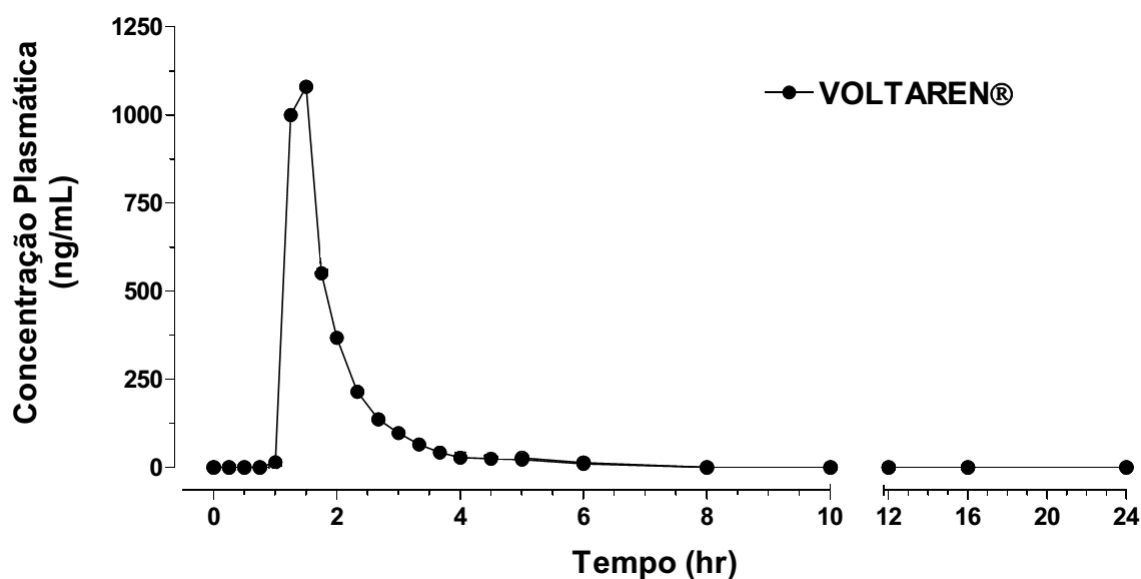
VOLUNTÁRIO 4



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 4

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1146
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1194
ASC_{0-inf} extrapolado	%	4.03
C_{max}	(ng/mL)	1290
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	23.00
T_{max}	(hr)	1.75
$T_{1/2}$	(hr)	1.45
K_e	(1/hr)	0.48

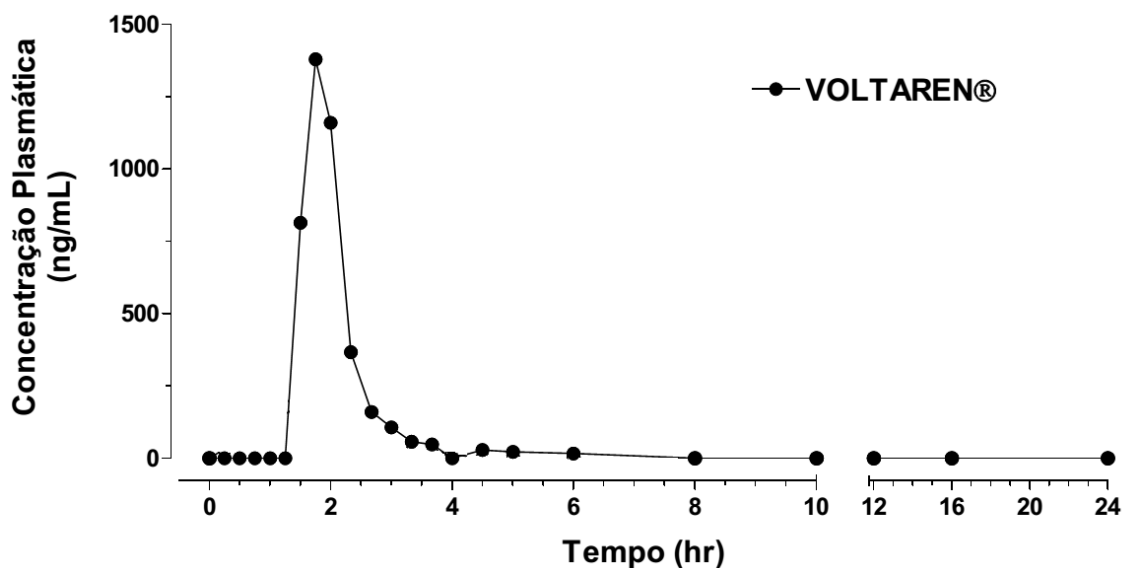
VOLUNTÁRIO 5



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 5

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1001
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1013
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.14
C_{max}	(ng/mL)	1080
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	10.70
T_{max}	(hr)	1.50
$T_{1/2}$	(hr)	0.75
K_e	(1/hr)	0.92

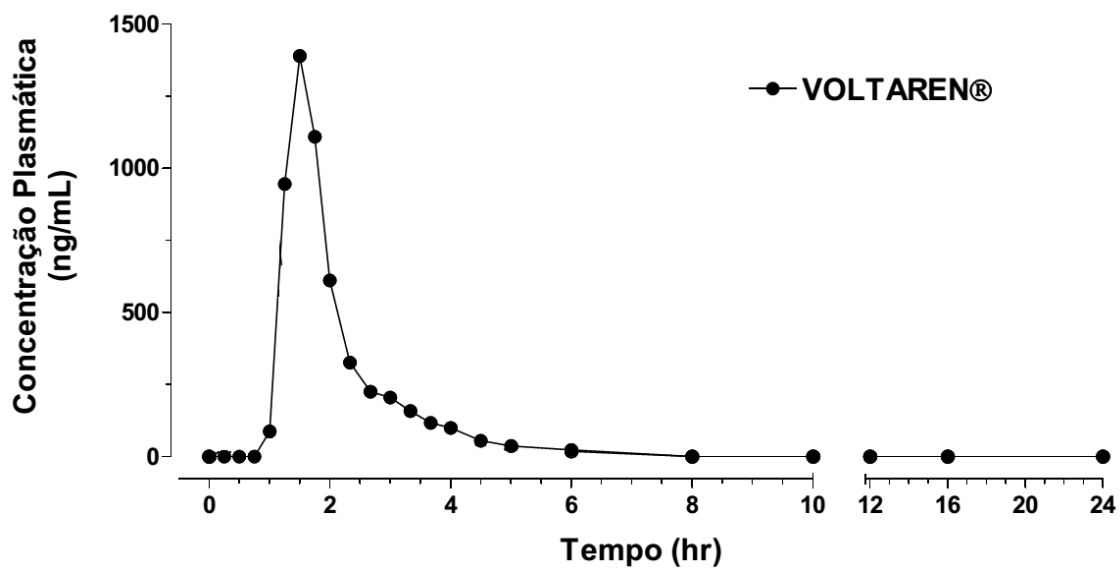
VOLUNTÁRIO 6



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 6

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1172
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1209
ASC_{0-inf} extrapolado	%	3.01
C_{max}	(ng/mL)	1380
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	17.10
T_{max}	(hr)	1.75
$T_{1/2}$	(hr)	1.47
K_e	(1/hr)	0.47

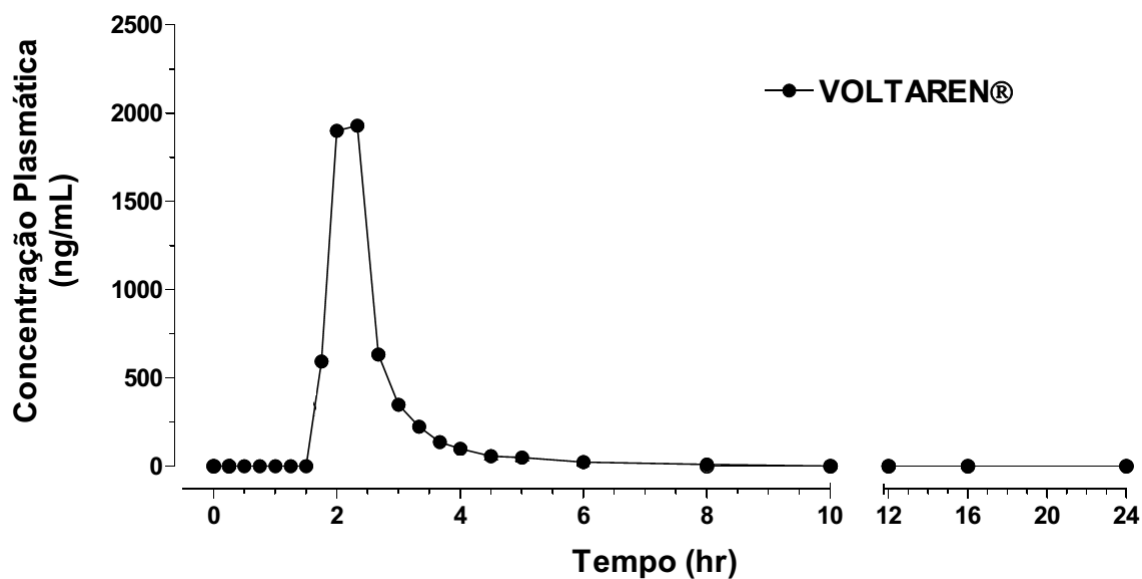
VOLUNTÁRIO 7



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 7

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1515
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1547
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.03
C_{max}	(ng/mL)	1390
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	23.40
T_{max}	(hr)	1.50
$T_{1/2}$	(hr)	0.93
K_e	(1/hr)	0.74

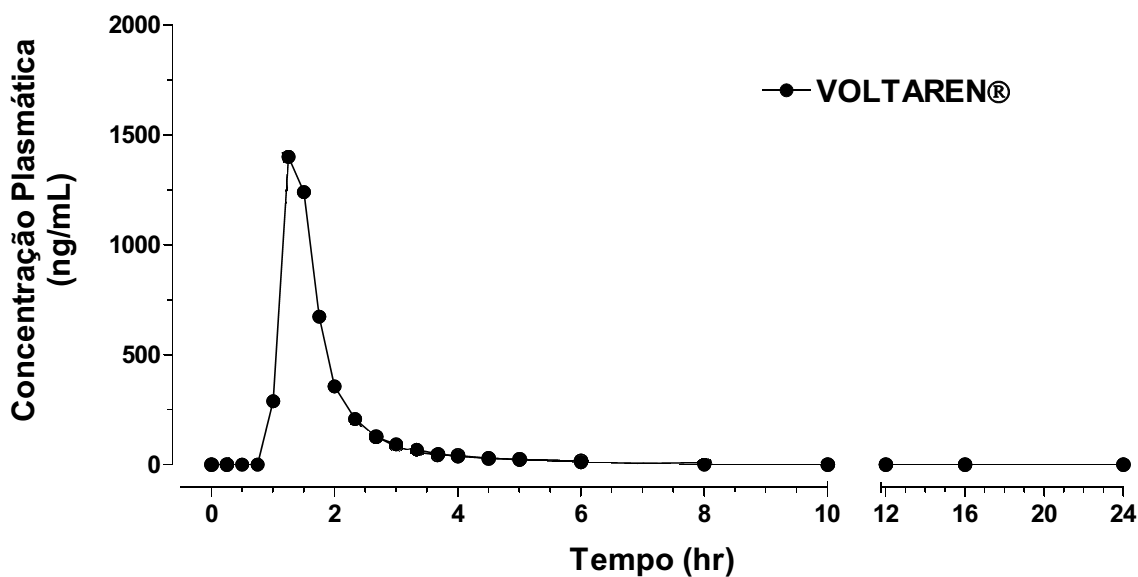
VOLUNTÁRIO 8



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 8

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1947
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1967
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.03
C_{max}	(ng/mL)	1930
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	10.20
T_{max}	(hr)	2.33
$T_{1/2}$	(hr)	1.37
K_e	(1/hr)	0.51

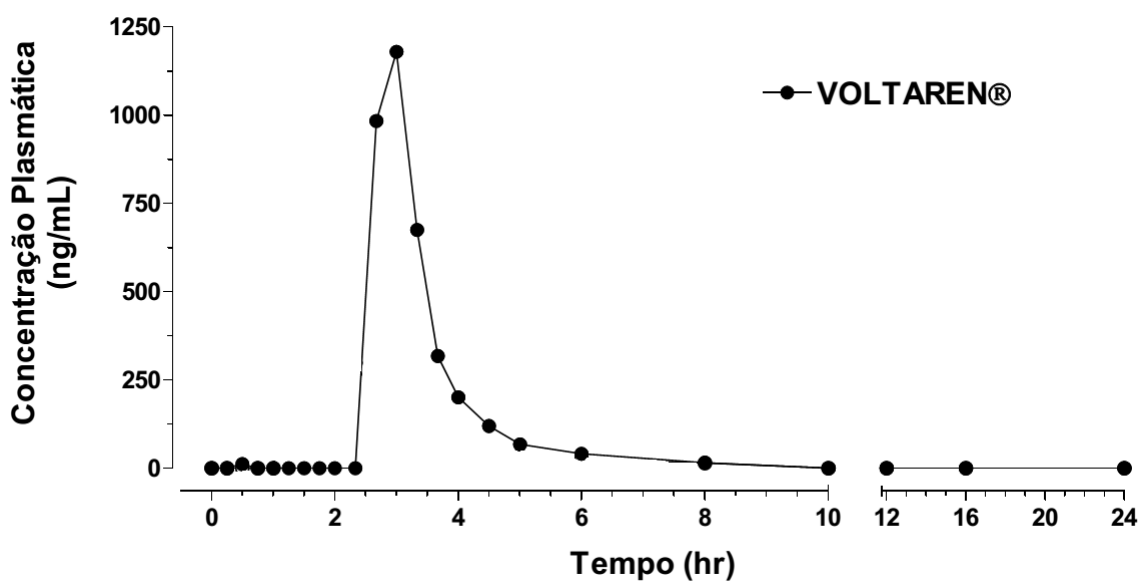
VOLUNTÁRIO 9



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 9

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1239
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1257
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.46
C_{max}	(ng/mL)	1400
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	11.70
T_{max}	(hr)	1.25
$T_{1/2}$	(hr)	1.09
K_e	(1/hr)	0.64

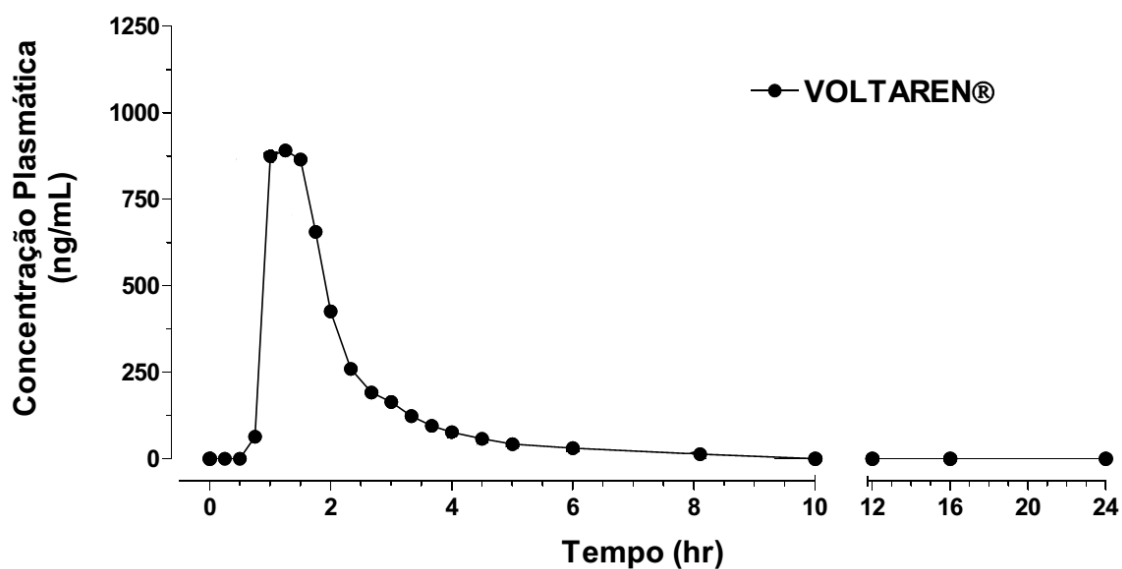
VOLUNTÁRIO 10



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 10

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1326
$ASC_{0-\text{inf}}$	([ng*hr]/mL)	1357
$ASC_{0-\text{inf}}$ extrapolado	%	2.35
C_{max}	(ng/mL)	1180
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	15.60
T_{max}	(hr)	3.00
$T_{1/2}$	(hr)	1.42
K_e	(1/hr)	0.49

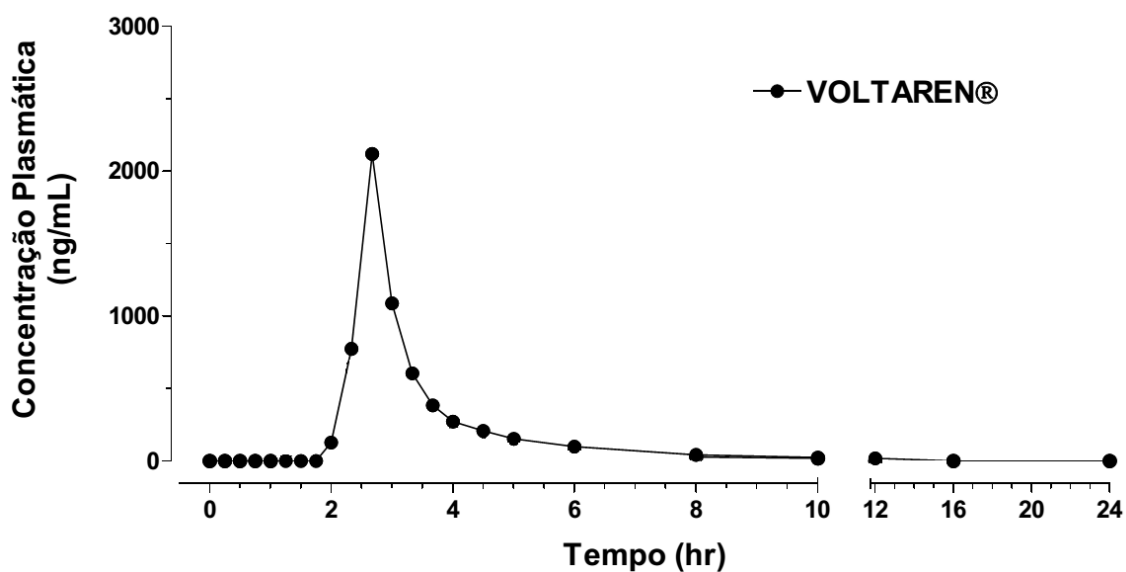
VOLUNTÁRIO 11



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 11

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.10
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1395
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1429
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.39
C_{max}	(ng/mL)	891
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	13.10
T_{max}	(hr)	1.25
$T_{1/2}$	(hr)	1.81
K_e	(1/hr)	0.38

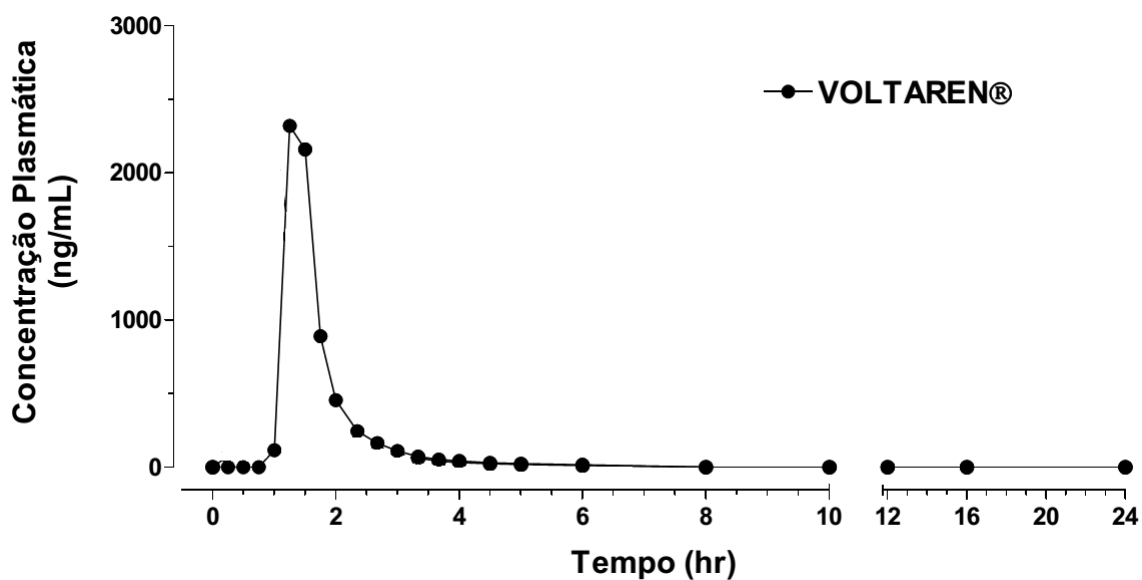
VOLUNTÁRIO 12



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 12

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	12.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	2334
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	2389
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.32
C_{max}	(ng/mL)	2120
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	19.00
T_{max}	(hr)	2.67
$T_{1/2}$	(hr)	2.02
K_e	(1/hr)	0.34

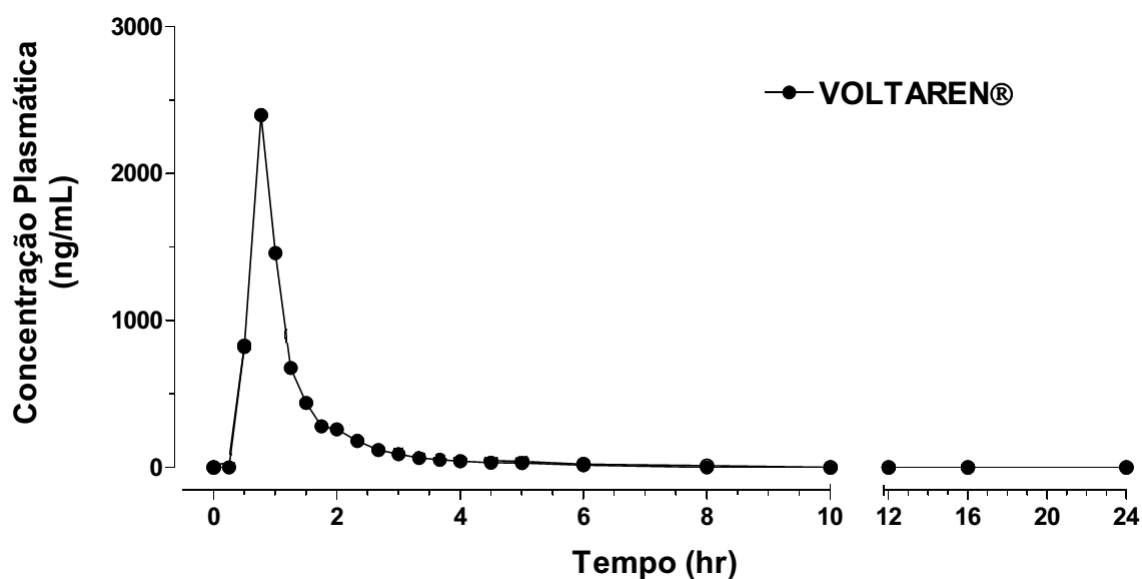
VOLUNTÁRIO 13



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 13

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1783
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1825
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.32
C_{max}	(ng/mL)	2320
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	16.70
T_{max}	(hr)	1.25
$T_{1/2}$	(hr)	1.76
K_e	(1/hr)	0.39

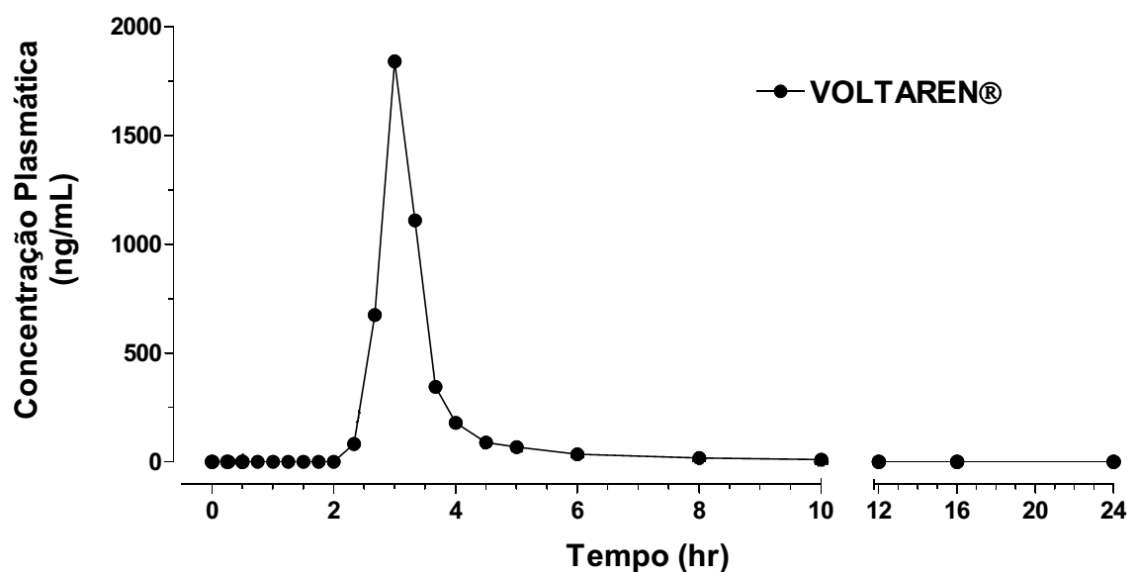
VOLUNTÁRIO 14



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 14

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1822
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1852
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.60
C_{max}	(ng/mL)	2400
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	15.40
T_{max}	(hr)	0.77
$T_{1/2}$	(hr)	1.33
K_e	(1/hr)	0.52

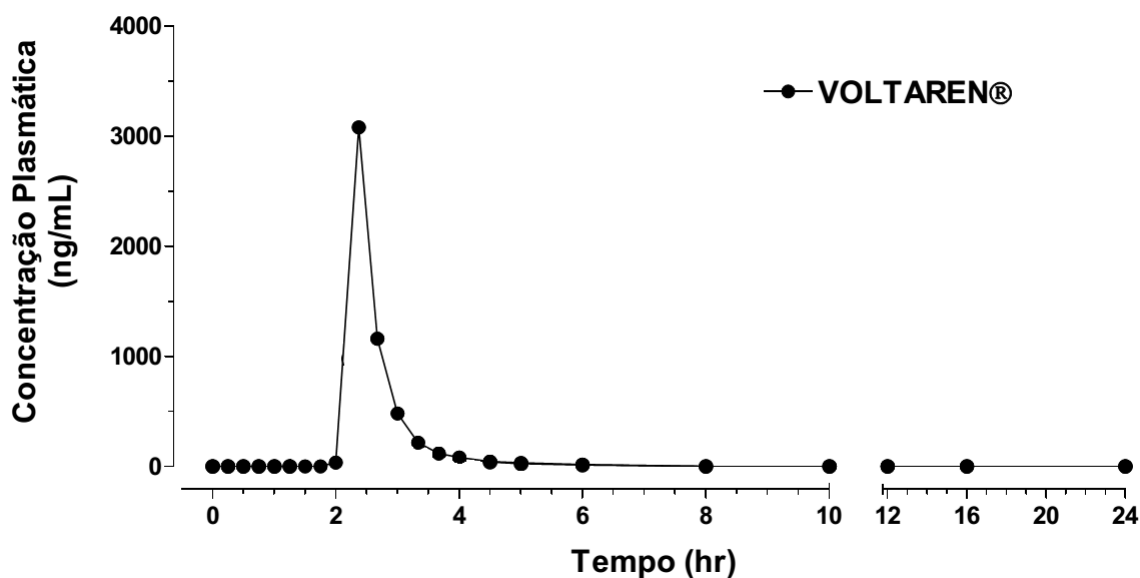
VOLUNTÁRIO 15



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 15

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	10.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1618
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1654
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.18
C_{max}	(ng/mL)	1840
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	10.70
T_{max}	(hr)	3.00
$T_{1/2}$	(hr)	2.33
K_e	(1/hr)	0.30

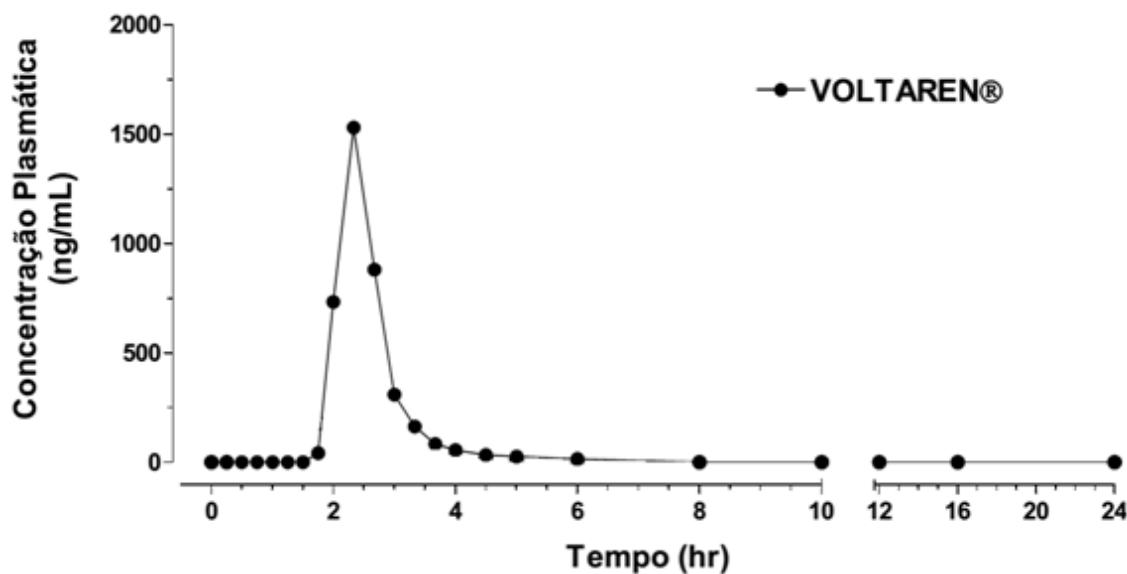
VOLUNTÁRIO 16



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 16

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1771
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1804
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.84
C_{max}	(ng/mL)	3080
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	19.20
T_{max}	(hr)	2.37
$T_{1/2}$	(hr)	1.20
K_e	(1/hr)	0.58

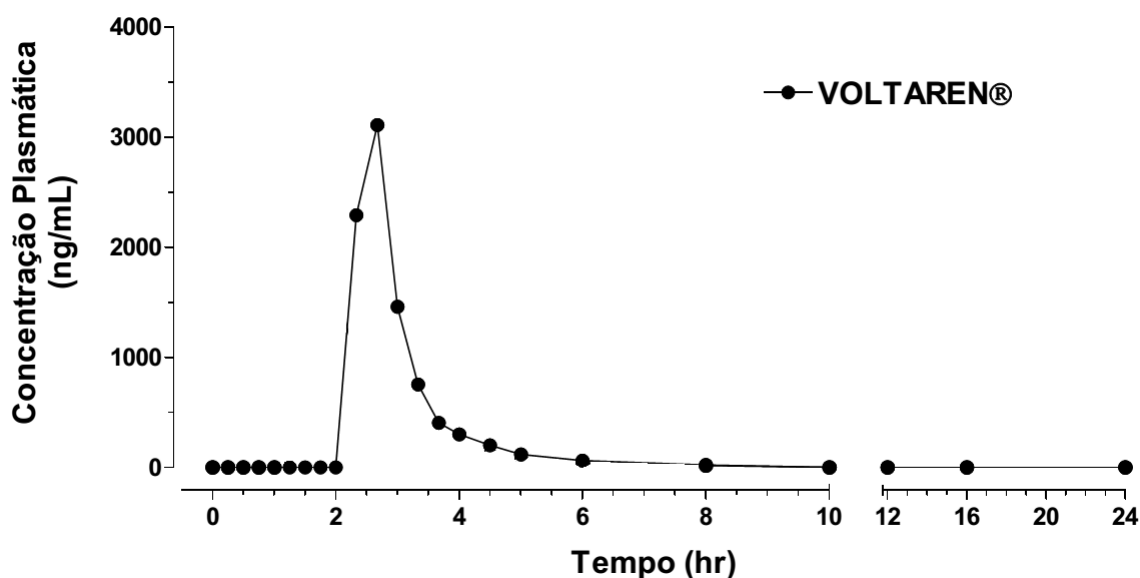
Voluntário 17



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 17

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1283
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1310
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.06
C_{max}	(ng/mL)	1530
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	14.80
T_{max}	(hr)	2.33
$T_{1/2}$	(hr)	1.26
K_e	(1/hr)	0.55

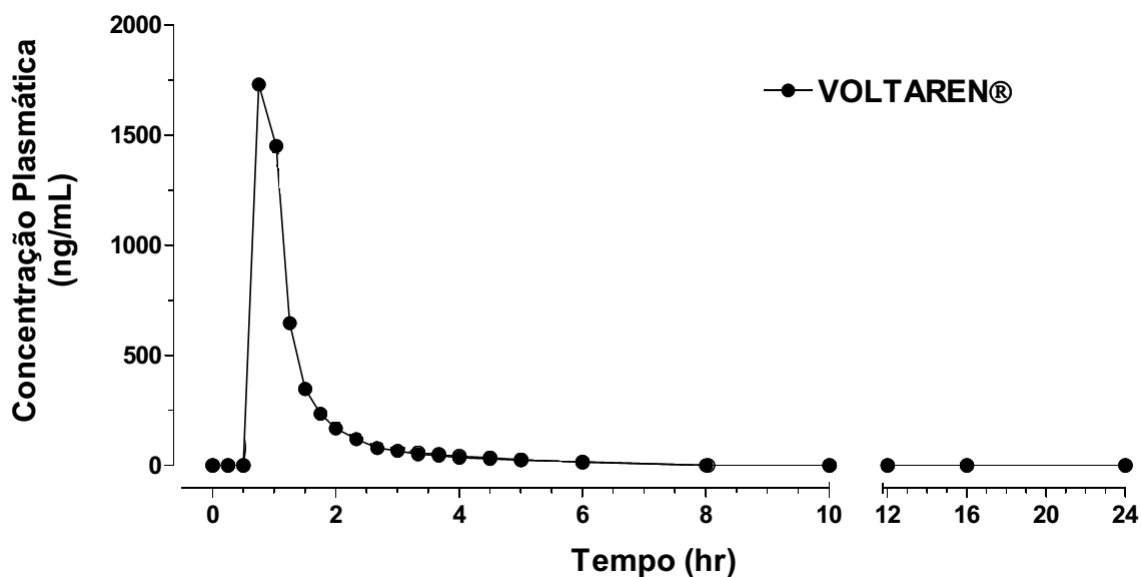
VOLUNTÁRIO 18



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 18

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	3111
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	3150
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.26
C_{max}	(ng/mL)	3110
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	22.10
T_{max}	(hr)	2.67
$T_{1/2}$	(hr)	1.24
K_e	(1/hr)	0.56

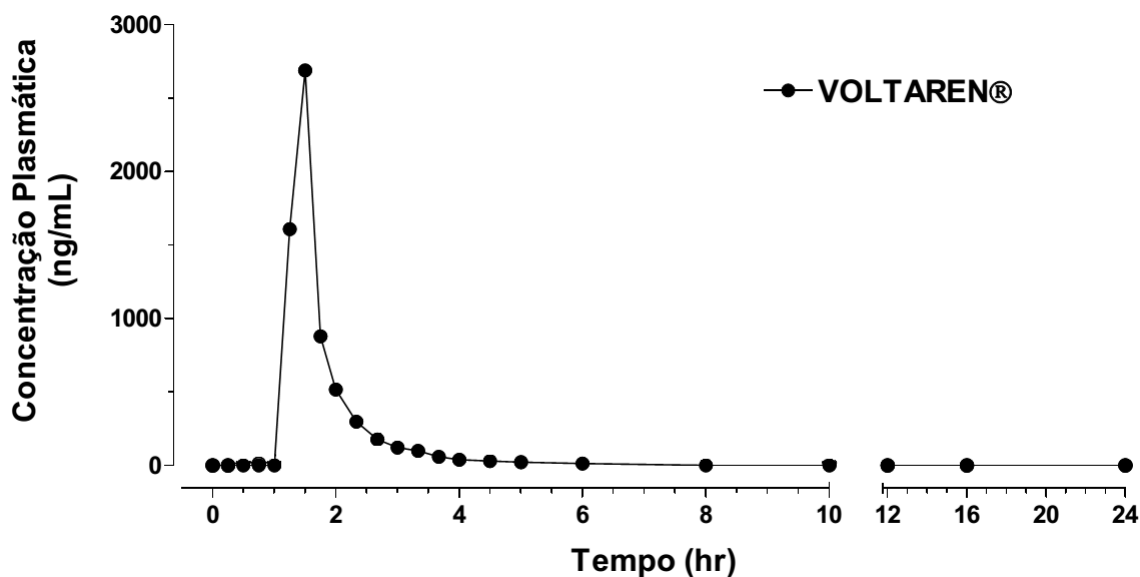
VOLUNTÁRIO 19



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 19

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1344
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1389
ASC_{0-inf} extrapolado	%	3.22
C_{max}	(ng/mL)	1730
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	16.80
T_{max}	(hr)	0.75
$T_{1/2}$	(hr)	1.84
K_e	(1/hr)	0.38

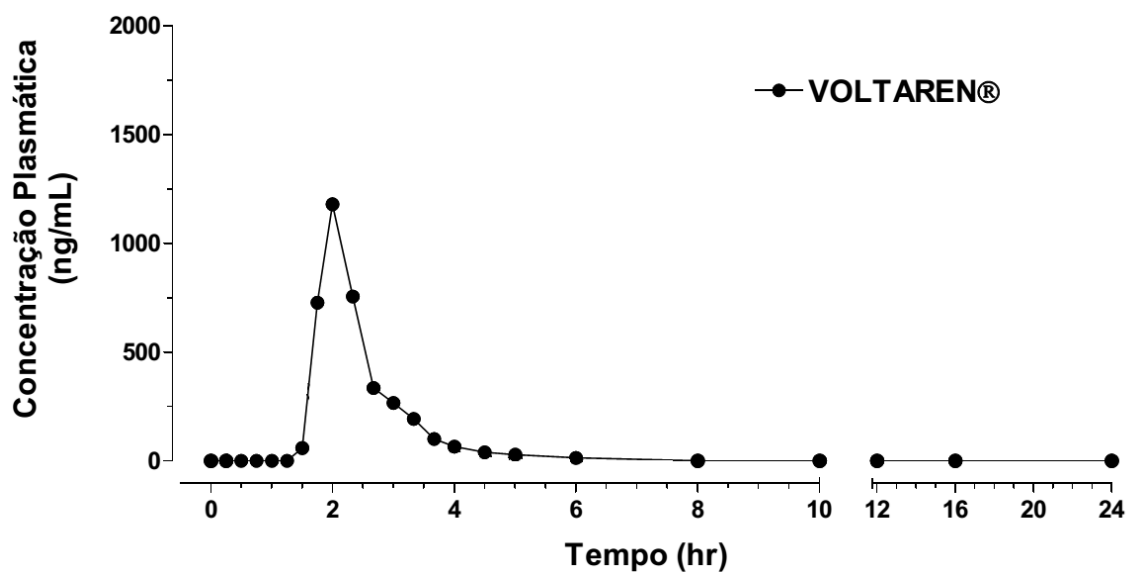
VOLUNTÁRIO 20



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 20

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1755
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1785
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.73
C_{max}	(ng/mL)	2690
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	14.60
T_{max}	(hr)	1.50
$T_{1/2}$	(hr)	1.46
K_e	(1/hr)	0.47

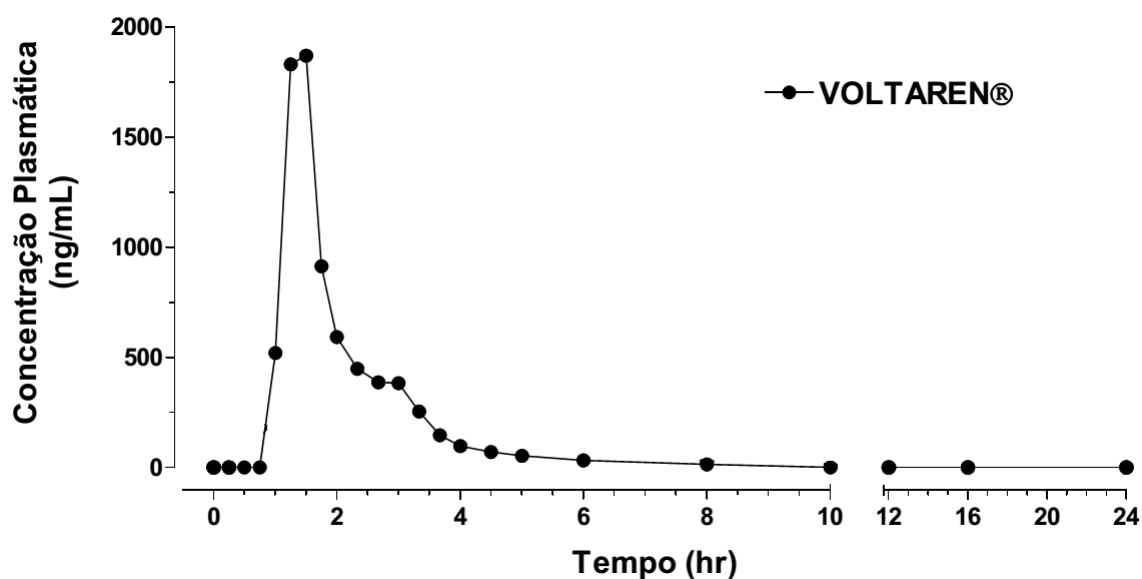
VOLUNTÁRIO 21



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 21

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
T _{último}	(hr)	6.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr]/mL)	1167
ASC _{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1185
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.56
C _{max}	(ng/mL)	1180
C _{último}	(ng/mL)	13.50
T _{max}	(hr)	2.00
T _{1/2}	(hr)	0.95
K _e	(1/hr)	0.73

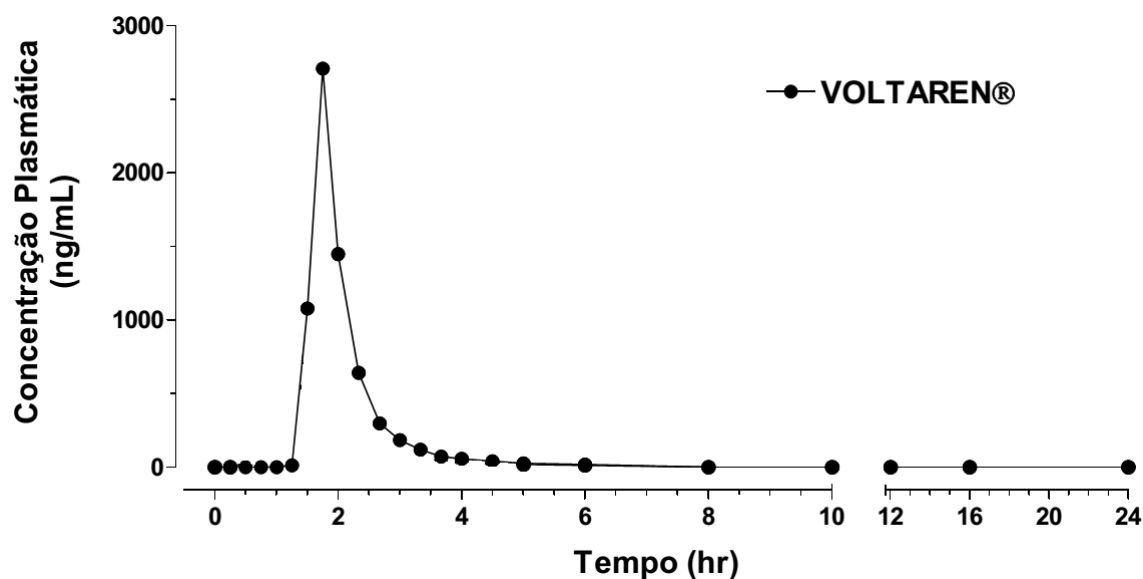
VOLUNTÁRIO 22



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 22

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	8.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	2173
$ASC_{0-\text{inf}}$	([ng*hr]/mL)	2202
$ASC_{0-\text{inf}}$ extrapolado	%	1.31
C_{max}	(ng/mL)	1870
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	13.50
T_{max}	(hr)	1.50
$T_{1/2}$	(hr)	1.48
K_e	(1/hr)	0.47

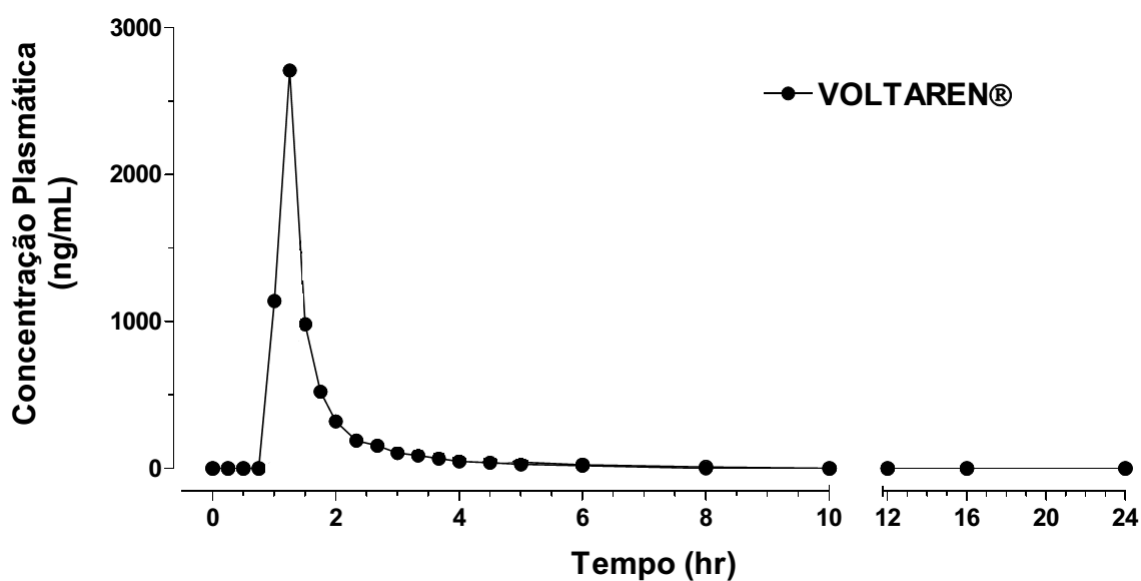
VOLUNTÁRIO 23



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 23

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1887
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1920
ASC_{0-inf} extrapolado	%	1.77
C_{max}	(ng/mL)	2710
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	19.50
T_{max}	(hr)	1.75
$T_{1/2}$	(hr)	1.21
K_e	(1/hr)	0.57

VOLUNTÁRIO 24



Perfil farmacocinético do diclofenaco de sódio - Voluntário 24

Diclofenaco		
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Voltaren
$T_{\text{último}}$	(hr)	6.00
$ASC_{0-T_{\text{último}}}$	([ng*hr]/mL)	1706
ASC_{0-inf}	([ng*hr]/mL)	1743
ASC_{0-inf} extrapolado	%	2.16
C_{max}	(ng/mL)	2710
$C_{\text{último}}$	(ng/mL)	18.40
T_{max}	(hr)	1.25
$T_{1/2}$	(hr)	1.42
K_e	(1/hr)	0.49

ANEXO A**DEFINIÇÕES DE EXPERIÊNCIAS (EVENTOS) ADVERSAS**

ANEXO A - DEFINIÇÕES DE EXPERIÊNCIAS (EVENTOS) ADVERSOS INTENSIDADE

Leve	Experiência adversa facilmente tolerada.
Moderada	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir na atividade cotidiana.
Severa	Experiência adversa que impossibilita a realização da atividade cotidiana normal.

RELACIONAMENTO SUPOSTO COM O FÁRMACO EXPERIMENTAL

Não	A experiência adversa definitivamente não está relacionada ao fármaco em teste.
Desconhecida	Há outras causas mais prováveis e não há suspeitas de que o fármaco seja a causa.
Possível	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre o fármaco e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que o fármaco esteja envolvido.
Sim	Há um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e o fármaco em estudo.

EVENTO ADVERSO SÉRIO

É qualquer experiência:

- a qual é fatal
- a qual põe a vida em risco
- a qual debilita/incapacita
- a qual resulta em hospitalização
- a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso do fármaco e que deve ser relatada como séria.

Quaisquer experiências (evento) adversas sérias que ocorram a qualquer tempo durante o estudo clínico dentro de cinco meias-vidas, desde a última dose da medicação em estudo, estejam ou não relacionadas com a medicação em estudo, devem ser relatadas pelo investigador clínico.

Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o coordenador e/ou monitor do estudo imediatamente (em até 24 horas).

ANEXO B

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 18/10

Fortaleza, 05 de março de 2010

Protocolo COMEPE nº 32/ 10

Pesquisador responsável: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/ UFC

Título do Projeto: "Estudo de biodisponibilidade entre uma formulação de diclofenaco sódico comprimidos de 50 mg, produzidos pela diffucap, (formulação teste), *versus* uma formulação de diclofenaco sódico comprimidos de 50 mg, produto de referência da novartis (voltaren®) em voluntários sadios de ambos os sexos"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o protocolo e o TCLE do projeto supracitado na reunião do dia 04 de março de 2010.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC