

Análise da metabolização do naproxeno e 6-O-desmetilnaproxeno isolado ou associado ao esomeprazol após análise das concentrações encontradas em saliva por LC MS/MS

Sagioneti, F.T.¹; Oliveira, G.M.¹; Polanco, N.L.H.¹; Sandrin, V.S.S.¹; Calvo, A.M.¹

¹Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo

Naproxeno (NP) é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) amplamente utilizado para o controle de sinais inflamatórios. Sua associação com esomeprazol tem amplamente estudado e tem apresentado bons resultados para o controle da dor aguda, mesmo com a absorção retardada de naproxeno devido à presença de esomeprazol (NE). Para entender melhor absorção, distribuição e metabolismo desta droga isoladamente e em combinação com esomeprazol, analisamos os parâmetros farmacocinéticos (PK) do naproxeno e seu principal metabólito, 6-O desmetilnaproxeno, em amostras de saliva. Foi desenvolvido um método rápido, sensível e seletivo de cromatografia líquida e espectrometria de massas (LC MS/MS) para a determinação simultânea de naproxeno e 6-O-desmetilnaproxeno na saliva. Amostras sequenciais de saliva de 12 voluntários foram analisadas antes e 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 24, 48, 72 e 96 h, após a ingestão de um comprimido de NP (500 mg) ou um comprimido de NE (500 + 20 mg). Após a extração líquido-líquido com acetato de etila e HCl, as amostras foram analisadas em LC MS/MS 8040 Shimadzu, e as concentrações obtidas foram transferidas para o Software Phoenix WinNonlin. Foi possível observar que a metabolização no NE fica atrasada em relação ao NP, como era esperado pelo atraso na absorção, pela presença do inibidor da bomba de próton, obtendo T_{max} $32,6 \pm 62,1$ h para o NP e $86,1 \pm 95,2^*$ h para NE, $p < 0,05$. Mas as concentrações máximas de naproxeno (C_{max} $1,9 \pm 1,2$ ng/mL e $2,7 \pm 2,2$ ng/mL) e seu principal metabólito, 6-O desmetilnaproxeno (C_{max} $0,9 \pm 0,6$ ng/mL e $0,5 \pm 0,4$ ng/mL) para o NP e NE, respectivamente, não sofreram alterações significativas. A análise dos parâmetros farmacocinéticos em amostras de saliva se mostrou uma opção viável e menos invasiva com bons resultados e análises dos parâmetros PK. A análise das concentrações por LC MS/MS se faz necessária pelo fato dos AINES, serem drogas altamente ligadas à proteína, encontradas, portanto, em níveis bastante reduzidos nas amostras de saliva.

Fomento: FAPESP (processo 2017/12725-0)