UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Pós-Graduação em
Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

ALTERAÇÕES NA DEPURAÇÃO PLASMÁTICA E NA
EXCREÇÃO RENAL DE ANTIPIRINA E SEUS
PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO
EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATOPATIAS

SÍLVIA STORPIRTIS

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Profa. Assoc. SILVIA R. C. J. SANTOS

São Paulo
1992

Aos meus pais, pela lição de vida.

Ao Paulo, pela paciência, apoio e incentivo.

Ao meu avô Mateusas, in memoriam, por sua doçura e exemplo.

Às minhas tias Anele e Orlanda, avós Páscoa e Marcela e avô

Benedito (in memoriam)

AGRADECIMENTOS

À Professora Silvia R. C. J. Santos pela orientação e incentivo.

Aos funcionários do Laboratório de Pesquisa do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos colegas Heloísa Donzella, Lenilson Moreira Filho, Vera Lúcia Lanchote e Oscar Eduardo Della Paschoa pela colaboração e amizade.

À Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos desta Faculdade, Professora Érika R. M. Hackmann, pelo apoio durante a realização desta pesquisa.

Aos Professores João Fernandes Magalhães, Franco Maria Lajolo e João Haikal Helou pelo constante incentivo.

À Regina do Nascimento pela inestimável colaboração.

À Maria de Fátima S. G. Morashashi e Regina Célia de Mei Vilela.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio recebido, sem o qual não teria sido possível a execução deste trabalho.

Aos Professores Aquiles Arancibia, Maria Nella Gai, Ana Maria Thielemann, Edda Costa e Paulina Codocedo da Faculdade de Ciências Químicas e Farmacêuticas da Universidade do Chile, pela atenção e ensinamentos transmitidos.

À Moema R. dos Santos pela revisão das referências bibliográficas.

Aos demais colegas dos Setores de Farmacotécnica e de Controle de Qualidade.

A todos os voluntários e pacientes que participaram deste estudo.

SÍLVIA STORPIRTIS

ALTERAÇÕES NA DEPURAÇÃO PLASMÁTICA E NA EXCREÇÃO RENAL DE
ANTIPIRINA E SEUS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO EM PACIENTES
PORTADORES DE HEPATOPATIAS

COMISSÃO JULGADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador

- PROF. ASSOC. SÍLVIA REGINA CAVANI JORGE SANTOS -

2º examinador

- PROF. DR. GLZA HELENA GUIMARÃES LARA -

3º examinador

- PROF. TIT. DENEVAL DE CARVALHO -

4º examinador

- PROF. ASSOC. SEIZI OSA -

5º examinador

- PROF. TIT. JOÃO FERNANDES MAGALHÃES -

São Paulo, 26 de maio de 1992.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1. Farmacocinética da antipirina	4
2.2. Excreção urinária dos produtos de biotransformação da antipirina	7
2.3. Estudos envolvendo inibição e indução do metabolismo oxidativo hepático empregando antipirina	9
2.4. Fatores que alteram o metabolismo da antipirina	13
2.5. Metodologia analítica para o doseamento da antipiri- na e seus produtos de biotransformação em fluidos biológicos	16
3. OBJETIVOS	20
4. MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1. Material	21
4.2. Casuística	22
4.3. Administração da antipirina	28
4.4. Coleta e armazenamento das amostras	29
4.5. Procedimento laboratorial	30
4.5.1. Determinação da antipirina	30
4.5.2. Determinação dos produtos de biotransformação da antipirina	31
5. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA	33
5.1. Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos da antipiri- na a partir de dados de concentração plasmática	33

5.2. Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos da antipirina e seus produtos de biotransformação a partir de dados de excreção urinária	38
5.2.1. Antipirina eliminada como inalterado	38
5.2.2. Produtos de biotransformação da antipirina e- liminados pela urina	40
5.2.3. Cálculo da fração eliminada (Fel %)	43
5.2.4. Cálculo dos "clearances" de formação dos pro- dutos de biotransformação da antipirina (Cl_f)..	43
 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	 45
7. RESULTADOS	46
8. TABELAS E FIGURAS	51
9. DISCUSSÃO	102
10. CONCLUSÕES	123
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
12. RESUMO	145
13. SUMMARY	146

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os grandes avanços da síntese orgânica e da tecnologia propiciaram o aparecimento de inúmeras especialidades farmacêuticas. A busca de novos princípios ativos, de uso específico e isentos de efeitos indesejados, caminha em paralelo ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, capazes de "dirigir" o fármaco ao seu local de ação, com o objetivo de promover uma terapia mais eficaz e de baixo risco.⁽¹⁾

Fármacos cada vez mais potentes, eficazes em baixas concentrações, assim como a necessidade de monitorização terapêutica para certos pacientes, têm contribuído também ao desenvolvimento de novas metodologias para determinação do fármaco inalterado e de seus produtos de biotransformação.⁽⁶⁾

A Farmacocinética tem sido ferramenta importante na interpretação dos processos envolvidos na disposição cinética de fármacos no organismo. Através de modelos compartimentais e de relações matemáticas relativamente simples, pode-se estudar o destino dos fármacos e seus mecanismos de transferência no sistema biológico. Tal compreensão tem contribuído decisivamente para a racionalização de diversas terapias, visando dar ao paciente tratamento mais adequado e seguro.^(6,51,52,64)

Os princípios da Farmacocinética Clínica, aplicados de modo rotineiro em países desenvolvidos por

equipes multiprofissionais da Área da Saúde, são fundamentais para proporcionar ao paciente condições que o levem à cura e à manutenção de seu bem-estar.(46)

Desta maneira, os conhecimentos obtidos através dos estudos envolvendo Farmacologia Clínica poderão, em futuro próximo, serem mais explorados e aplicados no dia-a-dia da relação farmacêutico-paciente, permitindo a implantação e o crescimento efetivos da Assistência Farmacêutica em nosso País.(83)

Nessa área, estudos referentes ao metabolismo oxidativo hepático têm colaborado para o desenvolvimento das "Ciências Farmacêuticas", fornecendo informações importantes ao uso terapêutico de fármacos empregados no tratamento das mais variadas patologias.(37)

No Brasil, a cirrose hepática viral - tipo B e a esquistossomose hepatoesplênica são doenças que atingem a população economicamente ativa, reduzindo sua capacidade de trabalho. No caso da cirrose viral, existem evidências de que o vírus infecta e se replica exclusivamente nos hepatócitos, ocasionando dano celular associado à resposta inflamatória. A lesão do parênquima hepático manifesta-se com aumento da quantidade de tecido conjuntivo, fibroso, que pode evoluir para necrose com prejuízo da função celular. Por outro lado, a esquistossomose mansônica, moléstia endêmica na região nordeste do Brasil, caracteriza-se por fibrose e hipertensão portal. Tais fatores podem causar o

aparecimento de circulação colateral, sendo que, na forma grave da doença, verifica-se a presença de varizes esofágicas. Entretanto, até o momento, a avaliação do grau de lesão hepática desses pacientes foi, de certo modo, inespecífica e subjetiva, sem estudar com profundidade as alterações do metabolismo oxidativo em grupos homogêneos de pacientes.(4,8,18,72)

Desta forma, a importância da presente investigação reside no estudo detalhado e avaliação do comprometimento hepático em pacientes portadores das hepatopatias anteriormente citadas. Este estudo, envolvendo a excreção urinária da antipirina e de seus principais produtos de biotransformação, pode fornecer subsídios ao ajuste de dose na terapia desses pacientes, constituída em geral pela associação de vários fármacos eliminados por via hepática. Em última análise, a racionalização de sua terapia pode evitar o acúmulo de fármacos e a intoxicação, promovendo tratamento mais seguro e eficaz.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. FARMACOCINÉTICA DA ANTIPIRINA

Antipirina é um derivado pirazolônico (1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-ona) introduzido na terapêutica em 1884 como analgésico, antipirético e antiinflamatório.(7,19,20) Entretanto, desde 1968 tem sido empregada como composto modelo para estudos de drogas, doenças e fatores ambientais que influenciam a atividade enzimática e portanto o metabolismo hepático "in vivo".(18,22,57,84,94,95,97) Essa droga mostra-se adequada para tais estudos em função de ser bem absorvida após administração oral, não sofrer eliminação pré-sistêmica, ser rápida e completamente distribuída pelo organismo, extensamente biotransformada pelas enzimas microssômicas hepáticas, ter baixa porcentagem de ligação às proteínas (menor que 10%), além de ser eliminada através de cinética de primeira ordem, ou seja, sua velocidade de eliminação é proporcional à quantidade presente no organismo. Em doses convenientes, numa simples administração, a antipirina é segura e não produz efeitos farmacológicos significativos no homem.(11,45,62,79)

Devido à sua rápida distribuição pelos tecidos, a antipirina confere ao organismo características de **sistema monocompartimental**, isto é, sua concentração atinge o equilíbrio instantaneamente entre o plasma e os tecidos.(15,20,45) Nessas condições, a **depuração plasmática** e a **meia-vida de eliminação** têm sido considerados índices do

metabolismo oxidativo hepático.(28,41,43,61,68,98,99) Dessa forma, estes parâmetros são úteis na avaliação da disposição cinética de fármacos ou no estudo de interações medicamentosas.(35,47,88)

A antipirina é extensamente biotransformada no **fígado**. No homem, os principais produtos de biotransformação da antipirina são a 3-hidroximetilantipirina (**3HMA**), a 4-hidroxiantipirina (**4HOA**) e a norantipirina (**NORA**). Os dois primeiros são formados por hidroxilação da cadeia lateral e do anel aromático da antipirina, respectivamente, enquanto que a **NORA** se origina através de desmetilação (Quadro 1). Tanto no homem como no rato, a maior parte desses produtos de biotransformação (Fase I) é excretada como conjugados e apenas uma porção sob forma não conjugada.(12,37)

Quadro 1. Antipirina e seus principais produtos de biotrans-
formação.

antipirina (AP)

3-hidroxi metilantipirina (3HMA)

4-hidroxi antipirina (4HOA)

norantipirina (NORA)

Recentemente, evidências estão sendo encontradas de que a produção dos principais produtos de biotransformação da antipirina é regulada por diferentes tipos de citocromo P-450.⁽⁹⁰⁾ Num estudo comparativo "in vivo" - "in vitro" realizado com indivíduos normais e pacientes portadores de doença hepática não houve correlação entre as velocidades de formação dos principais produtos de biotransformação da antipirina, resultado que reforça a hipótese de que há formas diferentes de citocromo P-450 envolvidas no metabolismo oxidativo hepático desse composto.⁽¹¹⁾

2.2. EXCREÇÃO URINÁRIA DOS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO DA ANTIPIRINA

O "clearance" total constitui-se numa medida direta da atividade metabólica intrínseca hepática, independente do modelo compartimental empregado para decrever a disposição cinética de uma droga no organismo.⁽⁶⁸⁾

O "clearance" total ou plasmático da antipirina tem sido usado como índice da capacidade metabolizadora do fígado. Entretanto, esse parâmetro reflete o metabolismo hepático como um todo, sendo interessante estudar mais detalhadamente as vias que dão origem aos diferentes produtos de biotransformação da antipirina. Existe elevada correlação entre o desaparecimento da antipirina do plasma e

o aparecimento da 4-hidroxiантиpirina na urina, o que valida a utilização da eliminação da antipirina como medida do metabolismo de drogas no homem.(11,33,45,48)

BOTTCHER et al.⁽¹⁴⁾ desenvolveram método para isolar e purificar os conjugados dos produtos de biotransformação da antipirina presentes na urina do homem e do rato. No homem, com a administração de 1200 mg de antipirina, verificou-se a formação predominante de conjugados com ácido glicurônico.

Importante estudo sobre as vias oxidativas da antipirina, caracterizando as frações eliminadas na urina de seus produtos de biotransformação foi efetuado por DANHOF et al.⁽²³⁾. Segundo os autores, cerca de 65% da dose de antipirina administrada é excretada na urina como inalterado e seus produtos de biotransformação, sendo os restantes 35% eliminados sob forma de compostos ainda desconhecidos. Neste trabalho, os autores também definem "clearance" de formação para os produtos do metabolismo hepático, propondo seu cálculo através do produto entre o "clearance" total da antipirina inalterada e a fração eliminada na urina para cada produto formado.

Com a finalidade de investigar as vias de biotransformação e a possível correlação entre a formação dos produtos de biotransformação da antipirina e da teofilina, essas drogas foram administradas simultaneamente (dose única e dose múltipla) a indivíduos normais.⁽⁸⁸⁾ Os

resultados mostraram uma correlação significativa entre as depurações plasmáticas da antipirina e da teofilina. Altas correlações foram encontradas entre o "clearance" de formação da 4-hidroxi antipirina e os "clearances" total e hepático da teofilina. Os "clearances" de formação dos produtos de biotransformação da teofilina correlacionaram-se com o "clearance" de formação da 4-hidroxi antipirina. Esses resultados indicam que o metabolismo da teofilina e a formação da 4-hidroxi antipirina devem estar relacionados à mesma forma de citocromo P-450.

Além dos parâmetros farmacocinéticos referentes à excreção urinária dos produtos de biotransformação da antipirina, calculados de acordo com GIBALDI & PERRIER⁽³⁶⁾, o cálculo dos "clearances" de formação desses produtos permite avaliar a influência de patologias sobre o metabolismo oxidativo hepático.^(86,89)

2.3. ESTUDOS ENVOLVENDO INIBIÇÃO E INDUÇÃO DO METABOLISMO OXIDATIVO HEPÁTICO EMPREGANDO ANTIPIRINA

Vários pesquisadores investigaram o efeito de fármacos sobre as vias oxidativas do metabolismo hepático, utilizando a antipirina como droga modelo, em estudos envolvendo voluntários sadios.^(9,34,66,67,91)

STAIGER et al.⁽⁸¹⁾ e TEUNISSEN et al.⁽⁸⁷⁾ relataram o efeito inibitório da cimetidina sobre as vias oxidativas da antipirina, verificando reduções da ordem de 30% na formação de seus principais produtos de biotransformação.

BACK et al.⁽³⁾ estudaram o efeito da primaquina sobre o metabolismo da antipirina. Observaram acentuada redução do seu "clearance" e decréscimos na excreção urinária da 3-hidroximetilantipirina, 4-hidroxiantipirina e norantipirina, sem verificar inibição seletiva sobre qualquer uma das vias oxidativas de biotransformação.

O efeito inibidor do verapamil sobre o metabolismo oxidativo hepático foi observado por BACH et al.⁽²⁾, administrando-o prévia e simultaneamente à antipirina. Foram verificados redução significativa do "clearance" da antipirina e prolongamento de sua meia-vida plasmática, assim como reduções na excreção urinária de seus produtos de biotransformação. O efeito inibitório de outro antagonista de cálcio, o diltiazem, foi investigado por CARRUM et al.⁽²¹⁾. Estes autores observaram aumento significativo da excreção urinária da antipirina inalterada, com redução da excreção da 3-hidroximetilantipirina. Segundo os autores, as formações da 4-hidroxiantipirina e da norantipirina estariam relacionadas ao citocromo P-448, enquanto que a produção da 3-hidroximetilantipirina seria mediada pelo citocromo P-450, seletivamente inibido pelo diltiazem.

BAUER et al.⁽⁵⁾ também estudaram as alterações causadas por verapamil, diltiazem e nifedipina sobre o metabolismo oxidativo. Somente o verapamil e o diltiazem promoveram decréscimos no "clearance" da antipirina, da ordem de 4 a 26% e de 6 a 24%, respectivamente.

JENSEN et al.⁽⁴⁷⁾ avaliaram o efeito do metronidazol sobre o metabolismo oxidativo, administrando-o juntamente com antipirina, diazepam ou fenitoína. A única alteração verificada ocorreu sobre o metabolismo da antipirina, com a redução da excreção da 4-hidroxiantipirina.

Fenômenos de inibição do metabolismo oxidativo também foram observados com a administração simultânea de antipirina e teofilina.⁽²⁵⁾ A antipirina reduziu o "clearance" da teofilina em 18%, enquanto que a teofilina reduziu o "clearance" da antipirina em 22%.

STAIGER et al.⁽⁸²⁾ também estudaram fenômenos relativos à indução enzimática. A sulfimpirazona mostrou comportar-se tanto como inibidor do metabolismo de certos fármacos (tolbutamida e S-warfarina) quanto indutor (R-warfarina, teofilina e antipirina). Nesse estudo, verificou-se que a via de N-desmetilação da antipirina, responsável pela produção da norantipirina, mostrou alterações significativas em sua formação já no segundo dia do estudo.

A fenitoína e a carbamazepina promoveram acréscimos de 91% e de 61% sobre o "clearance" da antipirina, respectivamente. Entretanto, as vias mais afetadas por esses fármacos foram as responsáveis pela produção da 3-hidroximetilantipirina e 4-hidroxi antipirina, sem alterações significativas na formação da norantipirina.(78)

LONING et al.(55) estudaram o efeito indutor da aminoglutetimida sobre o metabolismo oxidativo em pacientes portadores de câncer do pulmão. Esses pacientes foram tratados simultaneamente com teofilina, digitoxina e aminoglutetimida. Tal interação promoveu aumentos de 32% e 109% nos valores dos "clearances" da teofilina e da digitoxina, respectivamente. A antipirina também foi administrada, observando-se aumento de 81% em sua depuração plasmática.

A rifampicina induziu as vias metabólicas da antipirina e do diazepam.(65) A formação da norantipirina, do desmetildiazepam e do 3-hidroxi diazepam foi afetada preferencialmente. Essa indução mostrou ser dose dependente para a antipirina e reforçou a hipótese da existência de diferentes isoenzimas do citocromo P-450.

Resultados semelhantes foram observados com a administração da rifapentina, derivado da rifampicina. Esse agente bactericida promoveu indução seletiva sobre a via de

formação da norantipirina, com acréscimos de cerca de 140% na excreção urinária desse composto.⁽²⁹⁾

2.4. FATORES QUE ALTERAM O METABOLISMO DA ANTIPIRINA

O metabolismo da antipirina pode ser afetado por diversos fatores.^(38,42,50,96) O "stress" físico (calor - exercício), a exposição à inseticidas e a administração de drogas são aspectos que devem ser sempre levados em consideração. Exercício físico, expresso como VO_2 máx (máxima captação de oxigênio), pode ser associado ao aumento do metabolismo de drogas, fator importante em relação a eficácia e a toxicidade de fármacos de baixo índice terapêutico.⁽¹⁰⁾

O consumo de álcool não promoveu diferenças significativas na meia-vida, no volume de distribuição e na depuração plasmática da antipirina.⁽²⁷⁾

A influência da idade sobre o metabolismo hepático também foi determinada. Observa-se que a atividade oxidativa hepática e a indução enzimática são comprometidas com o aumento da idade. ⁽⁹⁶⁾

Algumas moléstias podem afetar de modo acentuado o metabolismo da antipirina. Doenças hepáticas, renais e pulmonares, entre outras, podem alterar os parâmetros farmacocinéticos característicos relativos à antipirina.^(4,8,40,53,54,55,56,57,72,80,89,100) Num estudo

comparativo "in vivo" - "in vitro"⁽³²⁾ as concentrações de citocromo P-450 e as atividades das enzimas microssômicas aril-hidrocarboneto hidroxilase (AHH) e a etilmorfina desmetilase (EMD) foram medidas e correlacionadas à meia-vida plasmática da antipirina. Foram incluídos no estudo pacientes com diferentes graus de comprometimento hepático, desde ligeiras alterações a casos de cirrose ativa. Demonstrou-se que a concentração de citocromo P-450 foi reduzida somente em pacientes portadores de doença hepática grave. Houve correlação significativa entre a meia-vida da antipirina e cada componente enzimático determinado "in vitro", porém os valores individuais de cada componente analisado não foram próximos entre si. A ingestão de fármacos tais como fenitoína, rifampicina, fenobarbital e glutetimida promoveu aumento dos níveis de citocromo P-450 e da atividade da AHH e da EMD nos pacientes com hepatite leve e moderada e em pacientes com cirrose inativa, sendo que a atividade da EMD foi alterada em cerca de quatro vezes em relação aos indivíduos que não receberam esses fármacos. Os pacientes com cirrose ativa não sofreram o fenômeno de indução, provavelmente pelo grave comprometimento do tecido hepático. Esses resultados evidenciaram portanto a heterogeneidade funcional hepática sobre o metabolismo de drogas, sendo este um aspecto que merece estudos mais aprofundados no sentido de esclarecer e particularizar as vias enzimáticas envolvidas no metabolismo oxidativo hepático.

Estudou-se o efeito de lesões vasculares hepáticas sobre o metabolismo de drogas em indivíduos acometidos por esquistossomose mansônica.⁽¹⁸⁾ Foram determinados a meia-vida plasmática e a depuração plasmática da antipirina comparativamente em indivíduos normais (grupo 1), pacientes portadores da forma intestinal da doença (grupo 2) e pacientes com a forma hepatoesplênica compensada (grupo 3). As diferenças entre os valores obtidos para a meia-vida foram significativas quando comparado o grupo 3 aos demais. O mesmo ocorreu em relação à depuração plasmática e a constante de velocidade de eliminação. Esses resultados indicam que a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica reduz significativamente o metabolismo da antipirina.

Antipirina foi empregada como droga modelo para o estudo de metabolismo em pacientes com doença hepática severa e em pacientes após o transplante de fígado.⁽⁵⁷⁾ Os indivíduos com alto comprometimento do tecido hepático apresentavam prolongamento da meia-vida e redução na depuração plasmática da antipirina. Entretanto, após receberem o transplante, não foram encontradas diferenças significativas na meia-vida, na depuração plasmática e no volume de distribuição da antipirina em relação ao grupo controle, comprovando a eficácia da medida cirúrgica. Esses resultados evidenciam o aumento do metabolismo oxidativo hepático em pacientes transplantados em relação a indivíduos

normais através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos da antipirina nesses grupos.

A velocidade de biotransformação da antipirina é diminuída severamente em pacientes portadores de cirrose alcoólica crônica. As velocidades de formação dos produtos de biotransformação da antipirina são comprometidas em graus variados, evidenciando que os mesmos são produzidos por diferentes isoenzimas do citocromo P-450.⁽⁸⁹⁾

2.5. METODOLOGIA ANALÍTICA PARA O DOSEAMENTO DA ANTIPIRINA E SEUS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO EM FLUIDOS BIOLÓGICOS

O primeiro método de quantificação da antipirina em fluidos biológicos foi descrito por BRODIE et al. em 1949.⁽²⁰⁾ Estes autores propuseram a extração da antipirina com clorofórmio, posterior reação com nitrito de sódio e determinação colorimétrica da 4-nitroso-antipirina formada. Como método alternativo para o doseamento da antipirina no plasma, os mesmos autores descreveram a desproteínização das amostras com hidróxido de zinco, posterior reação com nitrito de sódio e leitura em espectrofotômetro a 350 nm.

Com base nesses métodos, KHANDUJA & DOGRA⁽⁴⁹⁾, já na década de 80, substituíram o hidróxido de zinco como agente precipitante das proteínas plasmáticas por ácido tricloroacético, recuperando valores superiores a 95% da antipirina adicionada nos testes de recuperação.

Entretanto, o crescente interesse nos estudos de metabolismo envolvendo o sistema enzimático citocromo P-450, suscitou o desenvolvimento de métodos mais seletivos e sensíveis, capazes de quantificar os produtos de biotransformação da antipirina, presentes na urina sob forma de conjugados com ácido glicurônico ou com sulfato.

Nesse sentido, em função da semelhança estrutural entre a molécula da antipirina inalterada e a de seus produtos de biotransformação, os métodos cromatográficos têm se mostrado os mais adequados à separação, identificação e doseamento desses produtos em fluidos biológicos.

BOTTCHER et al.(12,13) empregaram a cromatografia em camada delgada para separação e posterior quantificação da antipirina, 3-hidroximetilantipirina, 4-hidroxiantipirina e norantipirina, após hidrólise ácida dos compostos conjugados presentes na urina do homem e do rato. Mais recentemente, a hidrólise desses conjugados tem sido efetuada por meio de enzimas específicas (beta-glicuronidase e sulfatase). Após a hidrólise há uma etapa de extração com solvente orgânico, seguida da quantificação desses compostos através de cromatografia líquida de alta eficiência ou cromatografia em fase gasosa.

No Quadro 2 pode ser observado resumo das técnicas cromatográficas desenvolvidas nos últimos anos para o doseamento da antipirina e seus produtos de biotransformação em fluidos biológicos.

Quadro 2. Métodos cromatográficos para o doseamento da antipirina (AP), 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HDA) e norantipirina (NORA) em fluidos biológicos; cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e em fase gasosa (GLC).

TÉCNICA - TIPO DE AMOSTRA (REFERENCIA)	CONDIÇÕES PARA HIDRÓLISE DOS CONJUGADOS NA URINA	CONDIÇÕES PARA EXTRAÇÃO/SOLVENTE EMPREGADO	PADRÃO INTERNO	COLUNA CROMATOGRÁFICA	FASE MÓVEL OU GÁS DE ARRASTE/FLUXO	DETECTOR	SUBSTÂNCIAS ANALISADAS
GLC - plasma (FRESCOTT, 1973)	-	meio alcalino/ clorofórmio	fenacetina	Gas-Chrom Q (a 220°C)	nitrogênio/ 50 ml/min	ionização de chama (FID) (a 250°C)	AP
GLC - plasma	-	meio alcalino/ clorofórmio	-	Gas-Chrom Q (a 190°C)	hélio	FID	AP
- urina (HUFFMANN, 1974)	hidrólise ácida (HCl 12N a 100°C por 1 h)	meio alcalino/ diclorometano	-	SE-30 (a 240°C)	nitrogênio	FID	4HDA (obs: com derivatização)
HPLC - plasma ou saliva (EICHELBRAUM, 1977)	-	meio alcalino/ diclorometano	4-amino-antipirina	Spherisorb-5 _μ (silica-gel)	diclorometano: metanol: amônia 25% (98:1,8:0,2)/1,6ml/min	UV-254nm	AP
HPLC - plasma, urina ou saliva (TEUNISSEN, 1983)	hidrólise enzimática a 37°C por 3 h	meio alcalino/ diclorometano (3HMA e AP na urina) ou diclorometano: n-pentano (3:7, v/v; 4HDA e NORA na urina)	fenacetina	MDS-Hyper-sil-5 _μ	tampão fosfato 0,02M-pH 7,2 e acetônitrila (100:10)	UV-254 nm	AP, 3HMA, 4HDA e AP
HPLC - plasma ou saliva (DOARE, 1983)	-	meio ácido/ clorofórmio	dimetildiazepam	LiChrosorb Si60-5 _μ	etanol: amoníaco: clorofórmio (1,6:0,05: 98,35)	UV-280 nm	AP

continuação

HPLC						
- plasma ou saliva	-	meio alcalino/ diclorometano	fenacetina	LiChrosorb RP2-10 _μ Perisorb RF 2-30/40 _μ (pré-coluna)	tampão fosfato 0,05M-pH6,5; metanol (6:4, v/v)/2ml/min	UV-254 nm AP
- urina	hidrólise enzimá- tica a 37°C	dupla extração: 1) diclorometano: pentano (3:7, v/v) -> fase A 2) meio alcalino/ diclorometano -> fase B fases A + B -> eva- poração -> cromató- grafo.	fenacetina	LiChrosorb RP2-10 _μ Perisorb RF 2-30/40 _μ (pré-coluna)	gradiente: A: tampão fosfato 0,05M-pH 6,5: me- tanol (28:72, v/v) B: metanol Em 15 min: 0 a 100% de B/ 2 ml/min	UV-254 nm AP 3HMA, 4HOA e NORA
(De VRIES, 1984)						
HPLC - urina	hidrólise enzi- mática a 37°C	-	fenacetina	Spherisorb SS-ODS 2 Supelco LC- 18-30 _μ (pré- coluna)	acetonitrila: tampão fosfato 0,05M-pH 5,7 (10:90)/2ml/min	UV-244 nm AP 3HMA, 4HOA e NORA
(MONCRIEFF, 1986) por 2,5 h						
HPLC - plasma ou saliva (ULC, 1986)	-	meio alcalino/ clorofórmio: isopropanol	4-bromo-an- tipirina	Separon Six- C18	metanol: água	UV-254 nm AP
HPLC - urina (MIKATI, 1988)	hidrólise enzi- mática a 37°C por 3 h	acetato de etila	4-amino- -antipirina	C18-10 _μ (a 35°C)	acetonitrila 7,5% em acetato de sódio 0,1M-pH 6,6/3,5 ml/min	UV-254 nm AP, 3HMA, 4HOA e NORA

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi :

Avaliar as alterações dos parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação da antipirina e de seus principais produtos de biotransformação em pacientes portadores de hepatopatias distribuídos em dois grupos :

- cirrose hepática viral - tipo B (CV-B)
- esquistossomose hepatoesplênica (EHE)

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

Os solventes orgânicos empregados para extração ou cromatografia foram de grau espectroscópico ou cromatográfico (E. Merck). O nitrogênio utilizado para a evaporação dos extratos orgânicos foi de pureza igual a 99,99% (Oxigênio do Brasil/White Martins). Todas as soluções foram preparadas a partir de reagentes pró-análise (grau p.a.- E. Merck) e filtradas por sistema Millipore^R, membrana HA, 0,4 μ , previamente ao uso. A água destinada à limpeza e descontaminação do cromatógrafo, assim como para a preparação de soluções foi obtida através de sistema Milli-Q^R.

O material de vidro utilizado foi cuidadosamente lavado (água e sabão e solução sulfocrômica) e descontaminado com diclorometano antes do uso.

Substâncias químicas e enzimas empregadas

a) antipirina - adquirida da Labofarma - utilizada para o enchimento das cápsulas a serem administradas aos participantes do estudo e como padrão secundário no doseamento da antipirina.

b) cloridrato de etidocaína - gentilmente doado pela Merrell - Lepetit - utilizado como padrão interno no doseamento da antipirina no plasma.

c) fenacetina - gentilmente doada pelo Setor de Química-Farmacêutica da FCF-USP - utilizada como padrão interno no doseamento da antipirina e seus produtos de biotransformação na urina.

d) 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxi-antipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) - adquiridos da Sigma Chemical Company - utilizados como padrões no doseamento desses produtos na urina.

e) mistura de enzimas (beta-glicuronidase/sulfatase - Limpet Acetone Powder, tipo I) - adquirida da Sigma Chemical Company, USA - utilizada para hidrólise dos conjugados da 3HMA, 4HOA e NORA na urina.

4.2. CASUÍSTICA

Foram investigados 45 indivíduos adultos, de ambos os sexos, distribuídos em três grupos :

a) GRUPO I - controle

Constituído por 25 voluntários sadios, de ambos os sexos, fumantes e não fumantes, consumidores moderados ou não de álcool, com idade variando de 18 a 43 anos (27 ± 7

anos, $\bar{X} \pm DP$), pesando $65,5 \pm 12,2$ kg e com altura igual a 169 ± 11 cm. Estes indivíduos são alunos de curso de Graduação da Universidade de São Paulo (USP) e de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP ou funcionários do Laboratório de Pesquisa do Instituto do Coração. Sua identificação e dados pessoais estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Identificação dos voluntários sadios (GRUPO I).

Nº	SEXO	COR	IDADE (a)	ALTURA (m)	PESO (kg)
1	F	B	25	1,60	50,0
2	F	B	31	1,59	59,0
3	F	PD	18	1,60	64,0
4	M	B	25	1,86	73,0
5	F	B	31	1,68	63,0
6	F	B	22	1,60	64,0
7	F	B	22	1,69	62,0
8	F	B	20	1,59	48,0
9	F	B	20	1,70	55,0
10	M	B	20	1,70	65,0
11	M	B	19	1,90	86,0
12	M	B	28	1,75	68,0
13	F	B	22	1,60	51,0
14	M	B	31	1,80	69,0
15	M	B	24	1,93	76,0
16	M	B	30	1,60	70,0
17	F	B	42	1,72	62,0
18	F	B	24	1,68	75,0
19	M	B	43	1,71	62,0
20	F	PD	34	1,56	54,0
21	F	B	34	1,53	57,0
22	M	B	26	1,72	70,0
23	F	B	33	1,72	68,0
24	M	B	33	1,85	102,0
25	F	B	30	1,56	52,0

F = feminino; M = masculino ; B = branca; PD = parda.

Os critérios para inclusão dos voluntários sadios nesse estudo foram :

- sexo independente.
- ausência de administração simultânea de qualquer fármaco indutor ou inibidor do metabolismo oxidativo hepático.
- sem antecedentes de insuficiência cardíaca ou renal, diabetes, hepatite, hipertensão arterial ou tireopatias.
- sem antecedentes cirúrgicos do aparelho digestivo.
- coagulograma, hemograma, perfil bioquímico e imunológico normais.

b) GRUPO II - cirrose hepática viral-tipo B

Neste grupo foram incluídos 11 pacientes, de ambos os sexos, portadores de cirrose hepática viral-tipo B, com idade variando de 41 a 64 anos ($50,1 \pm 8,1$, $\bar{X} \pm DP$), pesando $68,8 \pm 19,1$ kg. Estes pacientes estão registrados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Sua identificação encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4. Identificação dos pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B (GRUPO II - CV-B).

Nº	sexo	IDADE(a)	ALTURA(m)	PESO(Kg)	PROCEDÊNCIA
1	M	48	1,56	56,0	Acre
2	F	41	1,56	69,2	São Paulo
3	F	44	1,42	50,3	São Paulo
4	M	64	1,70	71,3	São Paulo
5	M	45	1,64	65,0	São Paulo
6	F	52	1,61	59,0	São Paulo
7	F	58	1,57	72,8	São Paulo
8	M	41	1,60	58,7	São Paulo
9	M	46	1,92	114,5	São Paulo
10	M	62	1,67	90,0	São Paulo
11	M	50	1,49	50,0	São Paulo

F = feminino; M = masculino

Para serem incluídos no estudo esses pacientes obedeceram aos seguintes critérios :

- cirrose comprovada por biopsia hepática
- perfil bioquímico alterado

- ausência de tratamento simultâneo com fármacos indutores ou inibidores do metabolismo oxidativo hepático.
- ausência de patologias associadas tais como insuficiência cardíaca ou renal, diabetes, hipertensão arterial ou tireopatias.

c) GRUPO III - esquistossomose hepatoesplênica

Participaram do estudo 9 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica provenientes de região endêmica, de ambos os sexos, com idade variando de 20 a 60 anos ($37,2 \pm 11,2$, $\bar{X} \pm DP$), pesando $62,5 \pm 7,2$ kg. Estes pacientes também estão registrados no HC-FMUSP. Sua identificação pode ser observada no Quadro 5.

Quadro 5. Identificação dos pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica (GRUPO III - EHE).

Nº	sexo	IDADE(a)	ALTURA(m)	PESO(Kg)	PROCEDÊNCIA
1	F	60	1,60	50,3	Bahia
2	M	43	1,62	62,0	Bahia
3	M	43	1,68	77,0	Pernambuco
4	F	36	1,63	59,0	Bahia
5	M	36	1,69	65,5	Maranhão
6	M	28	1,66	64,2	Bahia
7	M	20	1,59	62,8	Minas Gerais
8	M	37	1,55	57,0	Minas Gerais
9	F	32	1,65	64,3	Minas Gerais

F = feminino; M = masculino

Os critérios de inclusão desses pacientes no estudo foram :

- diagnóstico comprovado pelo exame parasitológico de fezes, exame clínico, com observação de varizes esofágicas que confirmam a hipertensão portal.

- ausência de tratamento simultâneo com fármacos indutores ou inibidores do metabolismo oxidativo hepático.

- ausência de patologias associadas tais como insuficiência cardíaca ou renal, diabetes, hipertensão arterial ou tireopatias.

- sem antecedentes de hepatite viral-tipo B.

Foram excluídos pacientes com ascite, edema ictericocirúrgico da hipertensão portal ou que apresentavam antecedentes de cirurgia por tratamento de hipertensão portal ou ainda cirurgia anterior do aparelho digestivo.

Todos os indivíduos estavam cientes das condições do estudo e forneceram consentimento por escrito de sua participação. A comissão de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo avaliou e aprovou o protocolo do estudo (nº do protocolo INCOR: 598/89/71-"Clearance" da antipirina: importância como índice da capacidade oxidativa microssômica em pacientes portadores de hepatopatias).

4.3. ADMINISTRAÇÃO DE ANTIPIRINA

a) GRUPO I (controle)

Os voluntários receberam dose única oral de antipirina sob a forma de cápsula gelatinosa contendo 500 mg. A administração foi efetuada pela manhã, após jejum de uma noite, com auxílio de 100 ml de água.

b) GRUPOS II e III

Os pacientes receberam dose única oral correspondente a 1200 mg (3 cápsulas contendo 400 mg de antipirina), pela manhã, após jejum de uma noite com 100 ml de água, conforme sugerido em trabalhos publicados anteriormente.⁽⁵⁷⁾

4.4. COLETA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

a) SANGUE

Foram coletadas amostras de sangue nos tempos 0, 1, 2, 3, 4, 12, 48, 72 e 96 horas após a administração. O plasma foi separado por centrifugação e mantido em refrigerador a -20°C até a execução da análise.

b) URINA

Para o estudo da excreção urinária da antipirina e produtos de biotransformação foram coletadas amostras de urina nos intervalos de 0-24, 24-48, 48-72 e 72-96 horas após a administração. As amostras foram mantidas em frasco âmbar contendo metabisulfito de sódio como antioxidante (4 mg/ml). O volume total de urina correspondente a cada período de 24 horas foi medido, efetuando-se também a determinação do pH. Aliquotas de 50 ml foram mantidas em refrigerador a -20°C até a análise.

4.5. PROCEDIMENTO LABORATORIAL (74,75)

4.5.1. DETERMINAÇÃO DA ANTIPIRINA

A antipirina foi determinada quantitativamente no plasma através de cromatografia líquida de alta eficiência, em fase reversa, após extração das amostras com solvente orgânico, conforme o esquema :

A cromatografia foi efetuada em sistema isocrático empregando equipamento Shimadzu constituído por:

- bomba LC-6A controlada por microprocessador "System controlled" SCL - 6B.

- injetor Rheodyne de válvula múltipla ou injetor automático "Auto-sampler" SIL-6B.
- detetor UV/VIS - SPD - 6AV.
- registrador integrador Chromatopac CR-6A.

Foram também utilizados estabilizador de voltagem Micronal B321 e ultrasom Minisom Thorton - Inpec.

A coluna empregada foi ODS-10 μ (25 cm x 4,6 mm) e a fase móvel correspondeu a tampão acetato 0,75M-pH 5,0/acetonitrila (60:40, v/v). O fluxo da fase móvel foi igual a 1,5 ml/min.

4.5.2. DETERMINAÇÃO DOS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO DA ANTIPIRINA

A determinação quantitativa da 3HMA, 4HOA e NORA na urina foi efetuada após hidrólise enzimática dos respectivos conjugados e posterior extração com solvente orgânico, conforme o esquema :

A coluna utilizada para esta análise foi Novapak C₁₈ - 4 µ (150 x 3,9 mm). A fase móvel empregada foi tampão acetato 0,75 M-pH 5,0/metanol (60:40 v/v), com fluxo de 0,9 ml/min (1500 psi).

5. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

A representação do organismo segundo um sistema de compartimentos consiste num método bastante empregado para caracterizar a farmacocinética de uma droga.(36,44)

O modelo monocompartimental representa o organismo como unidade homogênea, interpretando a disposição cinética de drogas que, após ingressarem na circulação sistêmica, distribuem-se rapidamente entre o plasma e demais fluidos e atingem o equilíbrio de forma praticamente instantânea. Segundo esse modelo farmacocinético, a eliminação de uma droga é efetuada através de cinética de primeira ordem, isto é, a velocidade de eliminação é diretamente proporcional à quantidade da droga no organismo.(71,76)

A disposição cinética da antipirina, assim como a formação e a eliminação de seus principais produtos de biotransformação, podem ser interpretados pelo modelo monocompartimental e caracterizados através de parâmetros farmacocinéticos.

5.1. CÁLCULO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA ANTIPIRINA A PARTIR DE DADOS DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA(63,71,73,85)

A velocidade de perda da antipirina (AP) pelo organismo pode ser definida através da equação :

$$\frac{d X (AP)}{d t} = - K X (AP) \quad (Eq. 1)$$

onde $X (AP)$ é a quantidade de droga no organismo no tempo t e K a constante de velocidade de eliminação total, expressa como o inverso da unidade de tempo (h^{-1}).

Para descrever o decaimento plasmático da AP após sua administração deve-se integrar a Eq. 1, obtendo-se a relação:

$$X (AP) = X_0 (AP) \cdot e^{-Kt} \quad (Eq. 2)$$

sendo $X_0 (AP)$ a dose administrada.

Aplicando-se logaritmos naturais a ambos os membros dessa equação, obtém-se :

$$\ln X (AP) = \ln X_0 (AP) - Kt$$

mas, $\ln X (AP) = 2,303 \log X (AP)$ e portanto :

$$\log X (AP) = \log X_0 (AP) - \frac{K.t}{2,303} \quad (Eq. 3)$$

Essa equação representa uma relação **quantidade - tempo**. Sob o ponto de vista prático, é necessário transformá-la numa equação que expresse a variação da concentração da AP em função do tempo, ou seja :

$$\log C \text{ (AP)} = \log C_0 \text{ (AP)} - \frac{K \cdot t}{2,303} \quad (\text{Eq. 4})$$

onde $C_0 \text{ (AP)}$ equivale à concentração plasmática no tempo zero.

Essa transformação é efetuada através da relação $X = Vd_a \cdot C$, onde Vd_a corresponde a uma constante de proporcionalidade entre quantidade e concentração denominada volume de distribuição aparente.

A representação gráfica de $\log C \text{ (AP)}$ em função do tempo corresponde a :

A reta ascendente é a resultante da fase absorptiva e a descendente corresponde à fase de eliminação ou fase β .

A constante de velocidade de eliminação total da AP (K) pode ser calculada através da inclinação da reta ($-K/2,303$). Entretanto, na prática, é determinada pela equação:

$$K = \frac{0,693}{t(\frac{1}{2})_{\beta}} \quad (h^{-1}) \quad (\text{Eq. 5})$$

onde $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ corresponde à meia-vida de eliminação da AP, calculada graficamente como demonstrado na figura anterior, equivalente ao tempo necessário para que a concentração plasmática da AP seja reduzida à metade.

A eliminação de uma droga pode ocorrer através das vias hepática, renal ou biliar. Entretanto, a eliminação da AP é efetuada predominantemente pelo fígado, já que sua recuperação como inalterado na urina é inferior a 10% e sua excreção biliar é desprezível.⁽¹⁰²⁾ Deste modo, a constante de velocidade de eliminação total da AP (K) corresponde à somatória de K_u e K_m , constantes de velocidade de excreção renal e de metabolismo, respectivamente.

A área sob a curva ($ASC_0 - \infty$) é outro parâmetro importante a ser calculado, pois representa a quantidade de droga no organismo no decorrer do tempo. Seu cálculo pode ser feito através do método dos trapezóides⁽¹⁴⁾ e corresponde à integração da área sob a curva de decaimento do log da concentração plasmática versus tempo, de $t = 0$ a $t = \infty$.

O "clearance" total ou depuração plasmática é parâmetro fundamental a ser determinado. Para tanto emprega-se a relação :

$$Cl_T = \frac{X_o \times B}{ASC_o - \infty} \quad (\text{ml/min})$$

onde :

X_o = dose administrada

B = biodisponibilidade

O Cl_T da AP representa o volume hipotético de distribuição que é depurado dessa droga, na unidade de tempo, pelas vias hepática e renal.

O volume de distribuição aparente, Vd_a , pode ser calculado a partir de :

$$Vd_a = \frac{X_o}{K \times ASC_o - \infty}$$

onde :

X_o = dose administrada da AP

K = constante de velocidade de eliminação total

$ASC_o - \infty$ = área sob a curva de decaimento do log da concentração plasmática da AP versus tempo.

5.2. CÁLCULO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA ANTIPIRINA E SEUS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO A PARTIR DE DADOS DE EXCREÇÃO URINÁRIA^(36,71)

5.2.1. ANTIPIRINA ELIMINADA COMO INALTERADO

A eliminação da antipirina (AP) do organismo pode ser representada através do esquema :

onde :

AP_u = quantidade inalterada eliminada na urina

AP_{ER} = quantidade eliminada pelas vias extra-renais (metabolismo ou excreção biliar)

K_u = constante de velocidade de excreção renal

K_1 = constante de velocidade de eliminação extra-renal ($K_1 = K_m + K_b$).

Como a eliminação da AP trata-se de um processo cinético de primeira ordem, a velocidade de aparecimento da AP inalterada na urina é proporcional à sua quantidade no organismo. Desta forma, sua velocidade de excreção pode ser definida por :

$$\frac{d AP_u}{dt} = K_u \cdot AP \quad (\text{Eq. 5})$$

Com as transformações matemáticas necessárias aplicadas à Eq. 5 obtém-se :

$$\frac{d AP_u}{dt} = K_u \cdot X_0 \cdot e^{-Kt}$$

e

$$\log \frac{d AP_u}{dt} = \log K_u \cdot X_0 - \frac{K \cdot t}{2,303} \quad (\text{Eq. 6})$$

As velocidades de excreção urinária determinadas experimentalmente não são velocidades instantâneas, mas velocidades médias num determinado período de tempo ($\Delta AP_u / \Delta t$). Considerando-se que a velocidade média de excreção se aproxima muito à velocidade instantânea no ponto médio de coleta de urina (t_m), pode-se plotar os dados de ($\Delta AP_u / \Delta t$) versus t_m , obtendo-se o gráfico :

Pela extrapolação da reta encontra-se o valor correspondente a $\log K_u \cdot X_o$ (= log do intercepto). Como a dose administrada de AP (X_o) é conhecida, calcula-se K_u :

$$K_u = \frac{\text{intercepto}}{X_o} \quad (h^{-1}) \quad (\text{Eq. 7})$$

Sabendo-se que $K = K_u + k_m + K_b$ e que a excreção biliar da antipirina não é significativa^(60,102), calcula-se K_m através de :

$$K_m = K - K_u \quad (h^{-1}) \quad (\text{Eq. 8})$$

5.2.2. PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO DA ANTIPIRINA ELIMINADOS PELA URINA

O aparecimento de um produto de biotransformação (M) na urina pode ser representado por :

e pela equação :

$$\frac{d M_u}{dt} = K_{mu} \cdot M \quad (\text{Eq. 9})$$

onde :

M_u = quantidade do produto de biotransformação na urina (M)

M_y = quantidade de M eliminado por processos extra-renais

K_{mu} = constante de velocidade de eliminação de M na urina

K_{my} = constante de velocidade de eliminação de M por processos extra-renais

K_f = constante de velocidade de formação de M.

Através de transformações matemáticas necessárias aplicadas à Eq. 9 obtém-se :

$$\frac{d M_u}{dt} = \frac{K_{mu} \cdot K_f \cdot X_0}{K_m - K} (e^{-Kt} - e^{-K_m t}) \quad (\text{Eq. 10})$$

Construindo-se o gráfico do $\log \frac{dM_u}{dt}$ em função do tempo, obtém-se uma curva biexponencial. A constante de velocidade de eliminação, K , pode ser calculada a partir da porção retilínea final da curva.

A constante de velocidade de formação, K_f , de cada produto de biotransformação pode ser estimada através de :

$$K_f = \frac{K \cdot M_u^{\infty}}{X_0} \quad (h^{-1})$$

onde :

K = constante de velocidade de eliminação total

M_u^{∞} = quantidade total do produto de biotransformação eliminado na urina

X_0 = dose administrada da AP.

Cabe ressaltar que o valor obtido para K_f é aproximado, já que a dose empregada no cálculo corresponde à dose administrada da antipirina e não do produto de biotransformação.

5.2.3. CÁLCULO DA FRAÇÃO ELIMINADA (F_{el} %)

A determinação da fração eliminada na urina da antipirina ou de seus produtos de biotransformação pode ser efetuada empregando-se a expressão :

$$F_{el} = \frac{C \times V_u}{X_o} \times 100$$

onde :

C = concentração (µg/ml) da antipirina ou de seus produtos de biotransformação excretados na urina

V_u = volume (l) de urina eliminado no período

X_o = dose administrada da AP.

5.2.4. CÁLCULO DOS "CLEARANCES" DE FORMAÇÃO DOS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO DA ANTIPIRINA (Cl_f)

O "clearance" de formação de cada produto de biotransformação da AP pode ser calculado através de :

$$Cl_f = Fel_m \times Cl_T \quad (\text{ml/min})$$

onde :

Fel_m = fração eliminada (%) do produto de biotrans-
formação na urina

Cl_T = "clearance" total da antipirina

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos neste estudo foram expressos como :

$\bar{X}$ = média

EPM = erro padrão da média

DP = desvio padrão

MED = mediana.

Os grupos de pacientes foram comparados ao grupo controle através de testes estatísticos paramétricos e não paramétricos. Foram utilizados análise de variância univariada (ANOVA) e teste "t" de Student não pareado para comparação, considerando-se diferença entre as médias com nível de significância $p \leq 0,05$.

Na comparação entre medianas empregou-se o teste de Wilcoxon para dados não pareados (Runk Sun Test).

Os testes acima referidos foram efetuados através do "software" EPISTAT.

7. RESULTADOS

Neste capítulo serão utilizadas as seguintes abreviações :

AP = antipirina

3HMA = 3-hidroximetilantipirina

4HOA = 4-hidroxiantipirina

NORA = norantipirina

VOL = voluntários sadios (GRUPO I)

CV-B = cirrose hepática viral-tipo B (GRUPO II)

EHE = esquistossomose hepatoesplênica (GRUPO III)

Os cromatogramas obtidos na análise da AP, 3HMA, 4HOA e NORA em amostras de sangue e urina estão ilustrados nas Figuras 1 e 2.

Os limites de confiança dos métodos empregados na análise da AP no plasma e da AP e seus produtos de biotransformação na urina estão indicados na Tabela 1.

Nas Tabelas 2 a 4 (Figura 3) podem ser observados os valores individuais dos parâmetros "clearance" total (Cl_T), meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$) e volume de distribuição aparente (Vd_a) da AP para os GRUPOS I (VOL, n=25), II (CV-B, n=11) e III (EHE, n=9), respectivamente. Na Tabela 5 encontram-se os valores médios desses parâmetros para cada grupo estudado ($\bar{X}$), assim como as medianas (MED), o erro padrão das médias (EPM) e a significância estatística dos resultados.

Os valores individuais do "clearance" hepático (Cl_H) e do "clearance" renal (Cl_R), juntamente ao "clearance" total (Cl_T) da AP, podem ser observados nas Tabelas 6 a 8 (Figura 4) para o grupo controle e para os grupos de pacientes estudados, respectivamente. Os valores médios desses parâmetros para cada grupo, as medianas, o erro padrão das médias e a significância estatística dos resultados obtidos estão apresentados na Tabela 9.

Através dos dados de excreção urinária foram calculadas as constantes de velocidade de eliminação total

(K), de excreção urinária (K_u) e de metabolismo (K_m), relativos à AP. Nas Tabelas 10 a 12 (Figura 5) encontram-se os resultados individuais desses parâmetros obtidos para os GRUPOS I, II e III, respectivamente.

Para os produtos de biotransformação da AP foram calculados, através dos dados de excreção urinária, a meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$), a constante de velocidade de eliminação total (K) e a constante de velocidade de formação (K_f). Nas Tabelas 13 a 15 podem ser observados os valores individuais desses parâmetros calculados para os GRUPOS I, II e III, respectivamente, em relação à 3HMA. As Tabelas 16 a 18 apresentam esses valores relativos à 4HOA, enquanto que nas Tabelas 19 a 21 estão indicados os resultados individuais desses parâmetros referentes à excreção da NORA. Os valores médios, as medianas, o erro padrão das médias e a significância estatística dos resultados desses parâmetros, para todos os grupos estudados, estão apresentados na Tabela 22.

As Figuras 6, 7 e 8 referem-se aos valores individuais de meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$), constante de velocidade de eliminação total (K) e constante de velocidade de formação (K_f) da 3HMA, 4HOA e NORA para os GRUPOS I, II e III, respectivamente.

Os valores individuais do "clearance" de formação (Cl_f) dos produtos de biotransformação da AP para os GRUPOS I, II e III encontram-se nas Tabelas 23 a 25 (Figura 9),

respectivamente. Na Tabela 26 estão expressos os valores médios, as medianas, o erro padrão das médias e a significância estatística desses resultados referentes aos três grupos estudados.

As frações eliminadas da AP na urina de voluntários sadios (GRUPO I) e dos pacientes (GRUPOS II e III) podem ser observadas, em seus valores individuais, nas Tabelas 27 a 29, respectivamente. As Tabelas 30 a 32 apresentam os resultados desses parâmetros em relação à excreção da 3HMA. Nas Tabelas 33 a 35 e 36 a 38 encontram-se, respectivamente, as frações eliminadas da 4HOA e NORA para os GRUPOS I a III. A Tabela 39 reúne os valores médios e as medianas, além da significância estatística dos resultados das frações eliminadas na urina da AP, 3HMA, 4HOA e NORA para os três grupos pertencentes ao estudo.

Os resultados referentes às frações eliminadas da AP e seus produtos de biotransformação serviram de base para o estabelecimento de nomograma para a população sadia (GRUPO I), apresentado na Figura 10. Esse nomograma representa os valores em termos de média ($\bar{X}$) $\pm$ desvio-padrão (DP) para a eliminação desses compostos, em períodos de 24 horas, até 96 horas após a administração da AP.

A Figura 11 corresponde ao perfil de eliminação da AP e seus produtos de biotransformação no GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B).

Na **Figura 12** também pode ser observado o perfil de eliminação da **AP** e seus produtos de biotransformação para o **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica).

8. TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Limites de confiança do método analítico de determinação da antipirina no plasma e da antipirina e seus produtos de biotransformação na urina por cromatografia líquida de alta eficiência (coeficiente de variação %).

	PLASMA		URINA		
	AP	AP	4HOA	3HMA	NORA
LINEARIDADE (μ g/ml)	0,1-100	5-150	10-300	10-300	10-300
SENSIBILIDADE (μ g/ml)	0,1(4,5%)	1,3(7,2%)	2,5(5,7%)	5,0(4,8%)	5,0(8,0%)
RECUPERAÇÃO RELATIVA (%)	98,0(3,2%)	111,0(4,9%)	110,8(7,3%)	89,8(2,0%)	113,9(7,2%)
PRECISÃO (%)	6,5	2,9	2,3	2,7	4,2

AP = antipirina; 3HMA = 3-hidroximetilantipirina;
4HOA = 4-hidroxiantipirina; NORA = norantipirina.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir do decaimento plasmático da antipirina no GRUPO I (voluntários sadios, n=25); Cl_T = "clearance" total, $t(\frac{1}{2})_\beta$ = meia-vida de eliminação, Vd_a = volume de distribuição aparente.

VOLUNTÁRIO nº	Cl_T (ml/min)	$t(\frac{1}{2})_\beta$ (h)	Vd_a (l)
01	42,77	9,0	33,33
02	65,63	11,0	62,50
03	65,39	17,0	96,15
04	76,39	18,0	119,05
05	32,98	25,0	71,43
06	35,65	18,0	55,56
07	26,72	18,5	42,74
08	41,25	14,0	50,00
09	52,50	11,0	50,00
10	56,95	13,0	64,10
11	103,29	13,0	116,28
12	61,11	10,5	55,56
13	62,87	13,5	73,53
14	80,20	15,0	104,17
15	58,33	11,0	55,56
16	29,00	10,5	26,32
17	45,65	11,0	43,44
18	52,50	11,0	50,00
19	32,14	12,8	35,64
20	33,98	10,0	29,43
21	84,83	12,0	88,03
22	32,08	15,0	41,67
23	49,95	15,0	60,98
24	40,06	12,0	41,60
25	60,40	16,0	83,33
$\bar{X}$	52,91	13,7	62,02
MED	52,50	13,0	55,56
EPM	3,89	0,7	5,24

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir do decaimento plasmático da antipirina no GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n = 11); Cl_T = "clearance" total, $t(\frac{1}{2})_\beta$ = meia-vida de eliminação, V_{da} = volume de distribuição aparente.

PACIENTE	Cl_T (ml/min)	$t(\frac{1}{2})_\beta$ (h)	V_{da} (l)
01	24,27	33,5	70,35
02	52,80	15,0	68,57
03	26,05	21,0	47,36
04	11,74	35,5	36,12
05	21,21	13,5	24,81
06	6,67	63,5	36,72
07	13,43	28,0	32,49
08	31,71	50,0	136,88
09	9,26	79,0	63,14
10	13,24	35,0	40,12
11	8,27	14,0	10,02
$\bar{X}$	19,88	35,3	51,51
MED	13,43	33,5	40,12
EPM	4,11	6,4	10,20

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir do decaimento plasmático da antipirina no **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$); Cl_T = "clearance" total, $t(\frac{1}{2})_\beta$ = meia-vida de eliminação, V_{da} = volume de distribuição aparente.

PACIENTE	Cl_T (ml/min)	$t(\frac{1}{2})_\beta$ (h)	V_{da} (l)
01	41,25	21,00	75,00
02	75,43	17,50	114,30
03	58,70	17,50	88,90
04	49,50	17,50	75,00
05	33,85	32,00	92,30
06	38,54	12,00	40,00
07	32,35	17,00	47,60
08	39,36	16,00	54,60
09	31,38	17,00	46,15
$\bar{X}$	44,49	18,61	70,43
MED	39,36	17,50	75,00
EPM	4,84	1,84	8,39

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir do decaimento plasmático da antipirina nos **GRUPOS** I (voluntários sadios, $n = 25$), II (cirrose hepática viral-tipo B, $n = 11$) e III (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$), expressos como $\bar{X} \pm \text{EPM}$ (MED); Cl_T = "clearance" total, $t(\frac{1}{2})_\beta$ = meia-vida de eliminação, V_{da} = volume de distribuição aparente.

GRUPO	Cl_T (ml/min)	$t(\frac{1}{2})_\beta$ (h)	V_{da} (l)
I	$52,91 \pm 3,89$ (52,50)	$13,7 \pm 0,7$ (13,0)	$62,02 \pm 5,24$ (55,56)
II	$19,88 \pm 4,11^*$ (13,43)	$35,3 \pm 6,4^*$ (33,5)	$51,51 \pm 10,20$ (40,12)
III	$44,49 \pm 4,84$ (39,36)	$18,6 \pm 1,8^*$ (17,5)	$70,43 \pm 8,39$ (75,00)

$\bar{X}$ = média; ; EPM = erro padrão da média; (MED) = mediana

significância estatística : (*) = $p < 0,05$

Tabela 6. "Clearances" total (Cl_T), hepático (Cl_H) e renal (Cl_R) da antipirina determinados para o GRUPO I (voluntários sadios, n=25).

VOLUNTÁRIO n°	Cl_T (ml/min)	Cl_H (ml/min)	Cl_R (ml/min)
01	42,77	16,16	0,70
02	65,63	20,58	1,45
03	65,39	48,39	1,79
04	76,39	36,82	4,52
05	32,98	12,75	1,76
06	35,65	20,77	1,98
07	26,72	17,74	1,79
08	41,25	18,98	2,22
09	52,50	41,07	1,33
10	56,95	27,72	2,07
11	103,29	53,75	9,50
12	61,11	19,03	1,91
13	62,87	29,10	2,28
14	80,20	26,02	1,52
15	58,33	24,85	2,88
16	29,00	14,29	0,77
17	45,65	18,23	1,18
18	52,50	32,88	1,10
19	32,14	22,74	0,49
20	33,98	21,48	1,61
21	84,83	70,70	3,16
22	32,08	29,94	0,98
23	49,95	37,90	2,47
24	40,06	23,42	0,81
25	60,40	34,77	1,79
$\bar{X}$	52,91	28,80	2,08
MED	52,50	24,85	1,79
EPM	3,89	2,72	0,36

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 7. "Clearances" total (Cl_T), hepático (Cl_H) e renal (Cl_R) da antipirina determinados para o GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n = 11).

PACIENTE	Cl_T (ml/min)	Cl_H (ml/min)	Cl_R (ml/min)
01	24,27	17,76	3,20
02	52,80	35,31	2,05
03	26,05	12,27	1,01
04	11,74	5,61	0,49
05	21,21	12,27	0,90
06	6,67	4,31	0,59
07	13,43	10,44	0,45
08	31,71	26,93	5,17
09	9,26	2,17	0,41
10	13,24	3,86	0,34
11	8,27	2,14	0,07
$\bar{X}$	19,88	12,10	1,34
MED	13,43	10,44	0,59
EPM	4,11	3,25	0,47

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 8. "Clearances" total (Cl_T), hepático (Cl_H) e renal (Cl_R) da antipirina determinados para o **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$).

PACIENTE	Cl_T (ml/min)	Cl_H (ml/min)	Cl_R (ml/min)
01	41,25	17,16	3,32
02	75,43	27,67	2,49
03	58,67	20,20	3,49
04	49,50	30,69	4,69
05	33,85	18,37	2,74
06	38,54	10,36	1,15
07	32,35	25,34	1,84
08	39,36	21,29	3,27
09	31,38	10,16	1,52
$\bar{X}$	44,48	20,14	2,72
MED	39,36	20,20	2,74
EPM	4,84	2,37	0,37

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 9. "Clearances" total (Cl_T), hepático (Cl_H) e renal (Cl_R) da antipirina determinados para os GRUPOS I (voluntários sadios, $n = 25$), II (cirrose hepática viral-tipo B, $n = 11$) e III (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$), expressos como $\bar{X} \pm EPM$ (MED) .

GRUPO	Cl_T (ml/min)	Cl_H (ml/min)	Cl_R (ml/min)
I	$52,91 \pm 3,89$ (52,50)	$28,80 \pm 2,72$ (24,85)	$2,08 \pm 0,36$ (1,79)
II	$19,88 \pm 4,11^*$ (13,43)	$12,10 \pm 3,25^*$ (10,44)	$1,34 \pm 0,47$ (0,59)
III	$44,49 \pm 4,84$ (39,36)	$20,14 \pm 2,37$ (20,20)	$2,72 \pm 0,37$ (2,74)

$\bar{X}$ = média; EPM = erro padrão da média; (MED) = mediana

significância estatística : (*) = $p < 0,05$

Tabela 10. Constantes de velocidade de eliminação total (K), de excreção urinária (K_u) e de metabolismo (K_m) da antipirina determinadas para o GRUPO I (voluntários sadios, $n=25$).

VOLUNTÁRIO n°	K(h⁻¹)	K_u(h⁻¹)	K_m(h⁻¹)
01	0,0495	0,0012	0,0483
02	0,0433	0,0010	0,0423
03	0,0447	0,0013	0,0434
04	0,0257	0,0021	0,0236
05	0,0231	0,0013	0,0218
06	0,0171	0,0011	0,0160
07	0,0105	0,0010	0,0095
08	0,0347	0,0016	0,0331
09	0,0385	0,0014	0,0371
10	0,0603	0,0020	0,0583
11	0,0630	0,0064	0,0566
12	0,0201	0,0007	0,0194
13	0,0396	0,0018	0,0378
14	0,0420	0,0010	0,0410
15	0,0143	0,0009	0,0134
16	0,0408	0,0012	0,0396
17	0,0770	0,0036	0,0734
18	0,0729	0,0019	0,0710
19	0,0502	0,0008	0,0494
20	0,1155	0,0340	0,0815
21	0,0578	0,0022	0,0556
22	0,0693	0,0023	0,0670
23	0,0578	0,0039	0,0539
24	0,0447	0,0013	0,0434
25	0,0693	0,0023	0,0670
<hr/>			
$\bar{X}$	0,0473	0,0031	0,0441
MED	0,0447	0,0014	0,0434
EPM	0,0047	0,0013	0,0040

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 11. Constantes de velocidade de eliminação total (K), de excreção urinária (K_u) e de metabolismo (K_m) da antipirina determinadas para o GRUPO II (cirrose hepática viral - tipo B, $n = 11$).

PACIENTE	$K(h^{-1})$	$K_u(h^{-1})$	$K_m(h^{-1})$
01	0,0207	0,0033	0,0174
02	0,0462	0,0022	0,0440
03	0,0330	0,0014	0,0316
04	0,0195	0,0011	0,0184
05	0,0513	0,0059	0,0454
06	0,0109	0,0026	0,0083
07	0,0248	0,0015	0,0233
08	0,0139	0,0051	0,0088
09	0,0088	0,0006	0,0082
10	0,0198	0,0007	0,0191
11	0,0495	0,0094	0,0401
$\bar{X}$	0,0271	0,0031	0,0241
MED	0,0207	0,0022	0,0191
EPM	0,0047	0,0008	0,0043

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 12. Constantes de velocidade de eliminação total (K), de excreção urinária (K_u) e de metabolismo (K_m) da antipirina determinadas para o GRUPO III (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$).

PACIENTE	$K(h^{-1})$	$K_u(h^{-1})$	$K_m(h^{-1})$
01	0,0447	0,0038	0,0409
02	0,0533	0,0032	0,0501
03	0,0603	0,0050	0,0553
04	0,0495	0,0050	0,0445
05	0,0272	0,0028	0,0244
06	0,0660	0,0023	0,0637
07	0,0365	0,0026	0,0339
08	0,0462	0,0038	0,0425
09	0,0495	0,0026	0,0469
$\bar{X}$	0,0481	0,0035	0,0447
MED	0,0495	0,0032	0,0445
EPM	0,0039	0,0003	0,0038

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 13. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária da 3-hidroximetilantipirina no **GRUPO I** (voluntários sadios, n=25); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

VOLUNTÁRIO n^o	$t(\frac{1}{2})_{\beta}$ (h)	K(h⁻¹)	K_f (h⁻¹)
01	10,0	0,0693	0,0107
02	10,0	0,0693	0,0089
03	18,5	0,0375	0,0098
04	31,5	0,0220	0,0058
05	18,0	0,0385	0,0062
06	36,0	0,0193	0,0049
07	26,0	0,0267	0,0063
08	16,0	0,0433	0,0117
09	24,5	0,0283	0,0054
10	38,0	0,0182	0,0072
11	21,0	0,0330	0,0078
12	24,0	0,0289	0,0062
13	21,0	0,0330	0,0035
14	13,0	0,0533	0,0097
15	20,5	0,0338	0,0052
16	6,0	0,1155	0,0183
17	10,5	0,0660	0,0113
18	17,5	0,0396	0,0057
19	16,0	0,0433	0,0081
20	37,5	0,0185	0,0058
21	ND	ND	ND
22	33,5	0,0207	0,0070
23	29,0	0,0239	0,0099
24	42,0	0,0165	0,0055
25	15,5	0,0447	0,0087
<hr/>			
$\bar{X}$	22,3	0,0393	0,0079
MED	20,8	0,0334	0,0071
EPM	2,0	0,0045	0,0006

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média
 ND = não determinado

Tabela 14. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária da 3-hidroximetilantipirina no GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n=11); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	30,5	0,0227	0,0070
02	25,5	0,0272	0,0096
03	17,0	0,0408	0,0059
04	163,0	0,0043	0,0003
05	19,5	0,0355	0,0079
06	87,5	0,0079	0,0022
07	144,0	0,0048	0,0020
08	ND	ND	ND
09	27,0	0,0257	0,0020
10	40,0	0,0173	0,0016
11	20,0	0,0347	0,0052
$\bar{X}$	57,4	0,0221	0,0044
MED	28,8	0,0242	0,0037
EPM	16,5	0,0040	0,0010

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média
 ND = não determinado.

Tabela 15. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária da 3-hidroxi metilantipirina no GRUPO III (esquistossomose hepatoesplênica, n=9); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	21,0	0,0330	0,0037
02	19,0	0,0365	0,0039
03	15,0	0,0462	0,0061
04	15,0	0,0462	0,0084
05	42,0	0,0165	0,0033
06	12,5	0,0554	0,0046
07	16,0	0,0433	0,0111
08	20,0	0,0347	0,0071
09	21,0	0,0330	0,0055
$\bar{X}$	20,2	0,0383	0,0060
MED	19,0	0,0365	0,0055
EPM	2,9	0,0037	0,0009

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 16. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária de 4-hidroxiантиpirina no **GRUPO I** (voluntários sadios, n=25); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

VOLUNTÁRIO nº	$t(\frac{1}{2})_{\beta}$ (h)	$K(h^{-1})$	$K_f (h^{-1})$
01	10,0	0,0693	0,0044
02	12,0	0,0578	0,0080
03	13,5	0,0513	0,0159
04	18,5	0,0375	0,0060
05	20,5	0,0338	0,0056
06	11,5	0,0603	0,0129
07	18,0	0,0385	0,0080
08	17,5	0,0396	0,0101
09	16,5	0,0420	0,0082
10	18,0	0,0385	0,0117
11	12,0	0,0578	0,0117
12	15,0	0,0462	0,0119
13	20,0	0,0347	0,0052
14	12,0	0,0578	0,0112
15	11,0	0,0630	0,0077
16	6,0	0,0990	0,0184
17	8,5	0,0815	0,0193
18	9,5	0,0770	0,0131
19	10,5	0,0660	0,0198
20	12,5	0,0544	0,0123
21	11,5	0,0600	0,0138
22	9,5	0,0730	0,0244
23	16,5	0,0420	0,0137
24	14,0	0,0495	0,0128
25	11,0	0,0630	0,0199
$\bar{X}$	13,4	0,0557	0,0122
MED	12,0	0,0578	0,0119
EPM	0,8	0,0033	0,0010

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 17. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária de 4-hidroxiantipirina no GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n=11); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	41,0	0,0169	0,0057
02	13,3	0,0533	0,0135
03	18,0	0,0385	0,0090
04	76,0	0,0091	0,0019
05	13,0	0,0533	0,0140
06	24,0	0,0289	0,0080
07	142,5	0,0049	0,0011
08	21,5	0,0322	0,0063
09	62,0	0,0112	0,0013
10	45,0	0,0154	0,0025
11	20,5	0,0338	0,0093
$\bar{X}$	43,3	0,0271	0,0066
MED	24,0	0,0289	0,0063
EPM	11,7	0,0051	0,0014

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 18. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária da 4-hidroxiантиpirina no GRUPO III (esquistossomose hepatoesplênica, n=9); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	35,0	0,0198	0,0039
02	15,5	0,0447	0,0076
03	12,0	0,0578	0,0088
04	16,0	0,0433	0,0144
05	47,0	0,0148	0,0042
06	12,0	0,0578	0,0072
07	15,0	0,0462	0,0192
08	12,5	0,0554	0,0122
09	16,0	0,0433	0,0086
$\bar{X}$	20,1	0,0426	0,0096
MED	15,5	0,0447	0,0086
EPM	4,1	0,0052	0,0016

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 19. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária de norantipirina no GRUPO I (voluntários sadios, n=25); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

VOLUNTÁRIO nº	$t(\frac{1}{2})_{\beta}$ (h)	K(h ⁻¹)	K_f (h ⁻¹)
01	8,0	0,0866	0,0139
02	12,5	0,0554	0,0027
03	14,0	0,0495	0,0087
04	27,0	0,0257	0,0022
05	12,0	0,0578	0,0046
06	26,0	0,0267	0,0041
07	17,5	0,0396	0,0061
08	12,0	0,0578	0,0084
09	10,0	0,0693	0,0057
10	22,0	0,0315	0,0036
11	30,5	0,0227	0,0014
12	21,0	0,0330	0,0019
13	13,0	0,0533	0,0032
14	10,0	0,0693	0,0062
15	57,0	0,0122	0,0007
16	7,0	0,0990	0,0081
17	9,5	0,0729	0,0057
18	11,5	0,0603	0,0047
19	13,5	0,0513	0,0049
20	12,5	0,0544	0,0075
21	14,5	0,0478	0,0050
22	9,5	0,0730	0,0092
23	14,5	0,0478	0,0027
24	36,0	0,0193	0,0018
25	9,5	0,0729	0,0047
$\bar{X}$	17,2	0,0516	0,0051
MED	13,0	0,0533	0,0047
EPM	2,2	0,0043	0,0006

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 20. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária de **norantipirina** no **GRUPO II** (cirrose hepática viral-tipo B, n=11); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	43,5	0,0161	0,0013
02	7,0	0,0990	0,0061
03	26,0	0,0267	0,0025
04	11,0	0,0630	0,0024
05	11,0	0,0630	0,0058
06	18,5	0,0375	0,0033
07	181,0	0,0038	0,0002
08	7,0	0,0990	0,0058
09	46,0	0,0151	0,0061
10	27,5	0,0252	0,0009
11	17,0	0,0408	0,0033
$\bar{X}$	35,9	0,0445	0,0034
MED	18,5	0,0376	0,0033
EPM	15,0	0,0099	0,0007

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 21. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária da **norantipirina** no **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, n=9); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação; K e K_f = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

PACIENTE	$t(\frac{1}{2})_{\beta}(h)$	$K(h^{-1})$	$K_f(h^{-1})$
01	16,5	0,0420	0,0045
02	16,0	0,0433	0,0034
03	14,0	0,0495	0,0030
04	11,0	0,0630	0,0066
05	24,0	0,0289	0,0017
06	9,5	0,0729	0,0047
07	15,0	0,0462	0,0051
08	17,5	0,0396	0,0046
09	11,0	0,0630	0,0052
$\bar{X}$	14,9	0,0498	0,0043
MED	15,0	0,0462	0,0046
EPM	1,5	0,0046	0,0005

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 22. Parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da excreção urinária dos principais produtos de biotransformação da antipirina, para os GRUPOS I (voluntários sadios, n=25), II (cirrose hepática viral-tipo B, n=11) e III (esquistossomose hepatoesplênica, n=9), expressos como $\bar{X} \pm \text{EPM}$ (MED); $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação, K e Kf = constantes de velocidade de eliminação total e de formação, respectivamente.

GRUPO	$t(\frac{1}{2})_{\beta}$ (h)	K (h^{-1})	kf (h^{-1})
3HMA	I 22,3 $\pm$ 2,0 (20,8)	0,0393 $\pm$ 0,0045 (0,0334)	0,0079 $\pm$ 0,0006 (0,0071)
	II 57,4 $\pm$ 16,5* (28,8)	0,0221 $\pm$ 0,0040* (0,0242)*	0,0044 $\pm$ 0,0010* (0,0037)*
	III 20,2 $\pm$ 2,9 (19,0)	0,0383 $\pm$ 0,0037 (0,0365)	0,0060 $\pm$ 0,0009 (0,0055)
4HOA	I 13,4 $\pm$ 0,8 (12,0)	0,0557 $\pm$ 0,0033 (0,0578)	0,0122 $\pm$ 0,0010 (0,0119)
	II 43,3 $\pm$ 11,7* (24,0)	0,0271 $\pm$ 0,0051* (0,0289)*	0,0066 $\pm$ 0,0014* (0,0063)*
	III 20,1 $\pm$ 4,1* (15,5)	0,0426 $\pm$ 0,0052* (0,0447)	0,0096 $\pm$ 0,0016 (0,0086)
NORA	I 17,2 $\pm$ 2,2 (13,0)	0,0516 $\pm$ 0,0043 (0,0533)	0,0051 $\pm$ 0,0006 (0,0047)
	II 35,9 $\pm$ 15,0 (18,5)	0,0445 $\pm$ 0,0099 (0,0376)	0,0034 $\pm$ 0,0007 (0,0033)
	III 14,9 $\pm$ 1,5 (15,0)	0,0498 $\pm$ 0,0046 (0,0462)	0,0043 $\pm$ 0,0005 (0,0046)

$\bar{X}$ = média ; EPM = erro padrão da média ; (MED) = mediana

3HMA = 3-hidroximetilantipirina ; **4HOA** = 4-hidroxiantipirina ;

NORA = norantipirina; significância estatística : (*) = $p < 0,05$.

Tabela 23. "Clearances" de formação (Cl_f) dos principais produtos de biotransformação da antipirina determinados para o GRUPO I (voluntários sadios, n=25).

VOLUNTÁRIO (n°)	Cl_f 3HMA (ml/min)	Cl_f 4HOA (ml/min)	Cl_f NORA (ml/min)
01	6,59	6,86	2,71
02	8,38	9,05	3,15
03	16,81	20,13	11,45
04	18,70	11,78	6,34
05	5,13	5,02	2,60
06	14,32	12,56	8,90
07	8,10	7,30	5,37
08	7,14	6,72	3,88
09	7,61	7,97	3,40
10	19,40	15,79	5,88
11	13,23	11,02	3,47
12	21,51	26,39	5,85
13	6,37	9,01	3,65
14	11,36	12,14	5,60
15	12,01	9,79	4,22
16	9,24	10,85	4,76
17	5,08	6,92	2,29
18	6,82	7,80	3,61
19	10,48	16,12	5,18
20	11,16	7,22	4,36
21	9,88	8,01	3,59
22	31,62	28,33	10,75
23	17,15	10,91	1,88
24	19,16	13,38	5,36
25	8,00	12,78	2,64
$\bar{X}$	12,21	11,75	4,84
MED	10,48	10,85	4,22
EPM	1,27	1,17	0,49

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

3HMA = 3-hidroximetilantipirina; 4HOA = 4-hidroxiantipirina;

NORA = norantipirina.

Tabela 24. "Clearances" de formação (Cl_f) dos principais produtos de biotransformação da antipirina determinados para o GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n=11).

PACIENTE	Cl_f 3HMA (ml/min)	Cl_f 4HOA (ml/min)	Cl_f NORA (ml/min)
01	7,52	8,21	2,02
02	18,70	13,38	3,24
03	3,77	6,08	2,43
04	2,78	2,39	0,45
05	4,74	5,58	1,94
06	1,87	1,86	0,58
07	5,50	2,92	2,02
08	18,12	6,23	2,58
09	0,71	1,09	0,37
10	1,19	2,17	0,50
11	1,24	0,23	0,66
$\bar{X}$	6,01	4,56	1,53
MED	3,77	2,92	1,94
EPM	1,95	1,16	0,31

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média
 3HMA = 3-hidroximetilantipirina; 4HOA = 4-hidroxiantipirina;
 NORA = norantipirina.

Tabela 25. "Clearances" de formação (Cl_f) dos principais produtos de biotransformação da antipirina determinados para o GRUPO III (esquistossomose hepatoesplênica, n = 9).

PACIENTE	Cl_f 3HMA (ml/min)	Cl_f 4HOA (ml/min)	Cl_f NORA (ml/min)
01	4,57	8,19	4,40
02	8,02	12,75	5,86
03	7,69	8,96	3,56
04	8,97	16,52	5,20
05	6,79	9,54	2,04
06	3,17	4,82	2,46
07	8,30	13,46	3,58
08	8,09	8,66	4,53
09	5,23	6,23	2,57
$\bar{X}$	6,76	9,90	3,80
MED	7,69	8,96	3,58
EPM	0,66	1,23	0,43

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

3HMA = 3-hidroximetilantipirina; 4HOA = 4-hidroxiantipirina;
NORA = norantipirina.

Tabela 26. "Clearances" de formação (Cl_f) dos principais produtos de biotransformação da **antipirina** determinados para os **GRUPOS** I (voluntários sadios, $n = 25$), II (cirrose hepática viral-tipo B, $n = 11$) e III (esquistossomose hepatoesplênica, $n = 9$), expressos como $\bar{X} \pm EPM$ (MED).

GRUPO	Cl_f 3HMA	Cl_f 4HOA	Cl_f (NORA)
I	$12,21 \pm 1,27$ (10,48)	$11,75 \pm 1,17$ (10,85)	$4,84 \pm 0,49$ (4,22)
II	$6,01 \pm 1,95^*$ (3,77)	$4,56 \pm 1,16^*$ (2,92)	$1,53 \pm 0,31$ (1,94)
III	$6,76 \pm 0,66^*$ (7,69)	$9,90 \pm 1,23$ (8,96)	$3,80 \pm 0,43$ (3,58)

$\bar{X}$ = média; ; EPM = erro padrão da média; MED = mediana
3HMA = 3-hidroximetilantipirina; **4HOA** = 4-hidroxiantipirina;
NORA = norantipirina.
 significância estatística: (*) = $p < 0,05$.

Tabela 27. Fração eliminada (%) da antipirina na urina de voluntários sadios (**GRUPO I**, n=25), coletada em períodos de 24 horas.

VOLUNTÁRIO n°	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96h	TOTAL = 0-96 h
01	1,27	0,35	0,02	0,00	1,64
02	1,41	0,52	0,18	0,07	2,18
03	1,79	0,64	0,20	0,08	2,71
04	1,87	1,88	1,27	0,56	5,58
05	2,48	1,27	0,87	0,46	5,08
06	2,01	1,48	0,95	0,68	5,11
07	2,07	1,61	1,26	0,98	5,92
08	3,57	1,02	0,53	0,19	5,31
09	1,23	0,87	0,27	0,12	2,49
10	2,89	0,59	0,13	0,03	3,63
11	7,04	1,69	0,36	0,09	9,18
12	1,30	0,82	0,50	0,31	2,93
13	2,42	0,60	0,42	0,13	3,58
14	1,11	0,55	0,15	0,07	1,88
15	1,76	1,17	0,92	0,63	4,48
16	1,73	0,53	0,18	0,07	2,51
17	1,92	0,57	0,09	0,03	2,61
18	1,70	0,32	0,07	0,01	2,10
19	1,10	0,29	0,12	0,04	1,55
20	3,70	0,97	0,06	0,01	4,75
21	2,95	0,60	0,19	0,05	3,79
22	2,54	0,40	0,11	0,02	3,07
23	3,43	1,25	2,67	0,09	5,04
24	1,28	0,56	0,19	0,06	2,09
25	2,56	0,32	0,09	0,00	2,97
<hr/>					
$\bar{X}$	2,29	0,84	0,47	0,19	3,69
MED	1,92	0,60	0,19	0,07	3,07
EPM	0,25	0,09	0,09	0,04	0,35

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média.

Tabela 28. Fração eliminada (%) da antipirina na urina de pacientes do **GRUPO II** (cirrose hepática viral-tipo B, n=11).

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	5,80	3,70	2,40	1,30	13,20
02	2,33	0,81	0,36	0,40	3,90
03	2,20	1,00	0,46	0,21	3,87
04	1,66	1,25	0,80	0,50	4,21
05	1,36	2,32	0,39	0,18	4,25
06	1,51	4,26	0,51	2,52	8,80
07	0,75	1,45	0,64	0,51	3,35
08	1,76	5,79	4,93	3,81	16,29
09	1,44	1,00	0,87	0,75	4,06
10	1,44	0,38	0,47	0,32	2,61
11	0,17	0,51	0,08	0,03	0,79
$\bar{X}$	1,86	2,04	1,08	0,96	5,94
MED	1,51	1,25	0,51	0,50	4,06
EPM	0,43	0,54	0,43	0,36	1,45

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 29. Fração eliminada (%) da antipirina na urina de pacientes do **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, n=9), coletada em períodos de 24 horas.

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	5,60	1,68	0,52	0,24	8,04
02	1,08	1,08	0,25	0,08	2,49
03	3,99	1,59	0,28	0,09	5,95
04	6,76	1,94	0,60	0,18	9,48
05	3,70	2,46	1,25	0,68	8,09
06	2,42	0,45	0,10	0,02	2,99
07	2,99	1,71	0,68	0,30	5,68
08	5,20	2,00	0,60	0,50	8,30
09	3,71	0,74	0,27	0,11	4,83
$\bar{X}$	3,94	1,52	0,51	0,24	6,21
MED	3,71	1,68	0,52	0,18	5,95
EPM	1,72	0,64	0,34	0,22	0,82

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 30. Fração eliminada (%) da 3-hidroxi metilantipirina na urina de voluntários sadios (GRUPO I, n=25) coletada em períodos de 24 horas.

VOLUNTÁRIO n ^o	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96h	TOTAL = 0-96 h
01	12,44	2,38	0,49	0,10	15,41
02	8,45	3,64	0,56	0,13	12,78
03	15,62	6,50	2,55	1,04	25,71
04	8,25	8,16	5,21	2,85	24,48
05	4,97	5,43	3,70	1,45	15,55
06	10,20	6,41	4,62	2,58	23,82
07	8,99	7,44	3,80	2,20	22,73
08	10,99	10,86	3,55	1,30	26,71
09	9,10	5,90	2,19	1,25	18,45
10	17,53	8,79	6,36	4,28	36,96
11	14,12	5,02	2,87	1,22	23,24
12	10,74	5,93	2,74	1,42	20,83
13	6,07	2,66	1,18	0,52	10,43
14	8,64	7,04	1,84	0,50	18,07
15	8,65	3,81	1,72	0,78	14,97
16	11,04	4,47	0,30	0,02	15,84
17	9,34	6,50	1,35	0,31	17,50
18	9,33	3,71	1,35	0,54	14,93
19	10,26	6,20	2,27	1,24	19,97
20	15,79	8,93	6,40	3,60	34,72
21	9,15	7,41	8,10	4,40	29,06
22	18,16	8,72	6,80	3,60	37,28
23	15,23	25,28	9,57	3,40	53,47
24	13,41	11,83	7,92	5,20	38,36
25	13,54	4,37	1,53	0,54	19,97
$\bar{X}$	11,20	6,82	3,56	1,78	23,65
MED	10,26	6,31	2,74	1,25	20,83
EPM	0,69	0,92	0,53	0,31	2,00

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 31. Fração eliminada (%) da 3-hidroxi metilantipirina na urina de pacientes do GRUPO II (cirrose hepática viral-tipo B, n=11).

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	12,22	9,17	6,34	3,21	30,94
02	8,20	1,79	3,86	2,58	16,43
03	6,22	5,48	2,02	0,75	14,47
04	5,28	6,00	6,45	5,83	23,56
05	6,86	6,80	2,84	5,88	22,38
06	2,85	3,36	2,58	9,23	18,02
07	12,27	10,22	9,14	9,26	40,89
08	14,29	14,27	14,26	14,28	57,10
09	3,33	1,58	1,18	1,52	7,61
10	2,22	2,07	2,85	1,85	8,99
11	6,22	5,65	1,92	1,28	15,07
$\bar{X}$	7,27	6,04	4,86	5,06	23,22
MED	6,22	5,65	2,85	3,21	18,02
EPM	1,23	1,20	1,19	1,30	4,45

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 32. Fração eliminada (%) da 3-hidroxi metilantipirina na urina de pacientes do **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, n=9), coletada em períodos de 24 horas.

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	6,48	2,70	1,32	0,57	11,07
02	4,38	3,96	1,64	2,04	12,02
03	4,19	6,49	1,52	0,90	13,10
04	11,20	4,77	1,63	0,53	18,13
05	4,54	4,35	6,70	4,48	20,07
06	6,07	1,58	0,45	0,12	8,22
07	6,84	12,56	4,70	1,54	25,64
08	12,15	4,75	2,58	1,08	20,56
09	10,39	3,54	1,82	0,91	16,66
$\bar{X}$	7,36	4,97	2,49	1,35	17,28
MED	6,48	4,35	1,64	0,91	18,13
EPM	0,98	1,05	0,66	0,43	2,18

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 33. Fração eliminada (%) da 4-hidroxiантиpirina na urina de voluntários sadios (GRUPO I, n=25), coletada em períodos de 24 horas.

VOLUNTÁRIO nº	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96h	TOTAL = 0-96 h
01	14,25	1,61	0,17	0,02	16,03
02	10,66	2,29	0,72	0,12	13,78
03	21,31	7,07	1,88	0,52	30,78
04	6,06	5,54	2,87	0,96	15,42
05	7,34	5,76	2,04	0,10	15,24
06	11,56	5,46	2,94	0,93	20,88
07	12,63	4,55	2,48	0,81	20,47
08	17,47	5,17	1,81	0,70	25,16
09	11,35	5,64	1,72	0,62	19,32
10	21,29	6,03	1,85	0,91	30,08
11	15,17	3,87	0,89	0,23	19,36
12	16,57	6,34	1,93	0,72	25,55
13	9,16	2,92	1,92	0,74	14,74
14	10,34	7,12	1,51	0,34	20,16
15	9,69	1,99	0,43	0,09	12,21
16	14,59	3,71	0,28	0,02	18,61
17	14,88	7,75	1,04	0,18	23,85
18	13,40	3,05	0,50	0,13	17,08
19	19,26	8,83	1,87	0,74	30,70
20	16,12	4,92	1,12	0,30	22,46
21	14,18	7,21	1,63	0,54	23,56
22	29,02	3,58	0,78	0,01	33,39
23	20,02	9,23	3,31	1,44	34,00
24	16,85	6,87	2,05	1,00	26,79
25	24,63	5,85	1,17	0,26	31,91
<hr/>					
$\bar{X}$	15,11	5,29	1,56	0,50	22,46
MED	14,59	5,54	1,72	0,52	20,88
EPM	1,08	0,41	0,17	0,08	1,31

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 34. Fração eliminada (%) da 4-hidroxiантиpirina na urina de pacientes do **GRUPO II** (cirrose hepática viral-tipo B, n=11).

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	12,98	8,45	8,45	3,95	33,83
02	18,35	2,84	1,69	2,44	25,32
03	10,87	8,26	2,72	1,48	23,33
04	6,87	5,50	4,53	3,50	20,40
05	9,83	11,79	3,75	0,93	26,30
06	4,52	15,64	3,76	3,92	27,84
07	6,82	5,39	5,18	4,33	21,72
08	10,08	5,23	3,35	1,00	19,66
09	3,57	3,71	2,24	2,24	11,76
10	3,75	4,23	4,98	3,47	16,43
11	0,89	1,18	0,41	0,29	2,77
$\bar{X}$	8,05	6,57	3,73	2,50	20,85
MED	6,87	5,39	3,75	2,44	21,72
EPM	1,51	1,27	0,64	0,43	2,53

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 35. Fração eliminada (%) da 4-hidroxiантиpirina na urina de pacientes do **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, n=9), coletada em períodos de 24 horas.

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	11,80	4,13	2,35	1,58	19,86
02	8,66	5,63	1,94	0,66	16,89
03	6,54	6,92	1,32	0,49	15,27
04	21,80	8,02	2,59	0,96	33,37
05	6,58	6,30	8,98	6,33	28,19
06	9,28	2,35	0,68	0,18	12,49
07	13,68	19,71	5,49	2,74	41,62
08	15,66	4,80	1,21	0,35	22,02
09	1,37	4,06	1,58	0,47	7,48
$\bar{X}$	10,60	6,88	2,90	1,53	21,91
MED	9,28	5,63	1,94	0,66	19,86
EPM	1,89	1,70	0,89	0,66	3,59

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 36. Fração eliminada (%) da **norantipirina** na urina de voluntários sadios (**GRUPO I**, n=25), coletada em períodos de 24 horas.

VOLUNTÁRIO n°	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96h	TOTAL = 0-96 h
01	5,47	0,84	0,02	0,00	6,33
02	4,01	0,76	0,03	0,00	4,80
03	11,89	4,28	0,98	0,36	17,51
04	3,00	3,04	1,38	0,86	8,30
05	3,38	3,35	0,91	0,22	7,87
06	7,19	3,91	2,69	1,00	14,80
07	8,85	4,27	1,35	0,60	15,06
08	10,97	2,60	0,76	0,18	14,52
09	3,70	3,72	0,69	0,12	8,24
10	6,61	2,32	1,60	0,66	11,20
11	3,88	2,04	0,10	0,06	6,09
12	2,96	1,72	0,66	0,32	5,66
13	4,40	1,16	0,32	0,09	5,97
14	4,88	3,23	0,68	0,12	8,91
15	1,74	1,67	0,98	0,86	5,26
16	5,92	2,02	0,20	0,02	8,16
17	4,77	2,54	0,47	0,12	7,90
18	6,26	1,25	0,32	0,07	7,90
19	6,02	2,73	0,79	0,32	9,86
20	10,48	2,36	0,70	0,02	13,56
21	7,71	1,92	0,79	0,14	10,56
22	11,39	0,84	0,42	0,02	12,67
23	3,67	1,56	0,46	0,17	5,86
24	4,80	2,86	1,91	1,16	10,72
25	3,85	2,26	0,36	0,02	6,58
<hr/>					
$\bar{X}$	5,91	2,37	0,78	0,30	9,37
MED	4,88	2,32	0,69	0,14	8,24
EPM	0,57	0,21	0,12	0,06	0,71

$\bar{X}$ = média; MED = mediana; EPM = erro padrão da média

Tabela 37. Fração eliminada (%) da **norantipirina** na urina de pacientes do **GRUPO II** (cirrose hepática viral-tipo B, n=11).

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	3,32	2,38	1,48	1,15	8,33
02	5,54	0,41	0,09	0,09	6,13
03	4,75	2,56	1,33	0,69	9,33
04	2,62	0,10	0,18	0,06	2,96
05	3,13	5,49	0,30	0,26	9,18
06	1,70	5,29	0,88	0,88	8,75
07	11,76	1,08	0,97	1,22	15,03
08	3,64	2,21	1,42	0,88	8,15
09	1,39	1,26	0,77	0,62	4,04
10	1,21	0,89	1,09	0,57	3,76
11	3,58	2,97	0,90	0,59	8,04
$\bar{X}$	3,88	2,24	0,86	0,64	7,61
MED	3,32	2,21	0,90	0,62	8,15
EPM	0,89	0,55	0,15	0,12	1,02

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 38. Fração eliminada (%) da **norantipirina** na urina de pacientes do **GRUPO III** (esquistossomose hepatoesplênica, n=9), coletada em períodos de 24 horas.

PACIENTE	0-24h	24-48h	48-72h	72-96h	TOTAL = 0-96h
01	7,33	2,10	0,94	0,29	10,66
02	4,43	2,22	0,87	0,25	7,77
03	2,77	2,42	0,66	0,22	6,07
04	7,91	2,03	0,46	0,11	10,51
05	1,11	1,39	2,37	1,17	6,04
06	5,58	0,59	0,00	0,00	6,17
07	2,39	6,37	1,66	0,65	11,07
08	7,73	2,31	1,09	0,39	11,52
09	6,05	1,77	0,29	0,09	8,20
$\bar{X}$	5,03	2,36	0,93	0,35	8,67
MED	5,58	2,10	0,87	0,25	8,20
EPM	0,83	0,54	0,24	0,12	0,77

$\bar{X}$ = média ; MED = mediana ; EPM = erro padrão da média

Tabela 39. Fração eliminada na urina (%) dos principais produtos de biotransformação da antipirina para os **GRUPOS I** (voluntários sadios, n=25), **II** (cirrose hepática viral-tipo B, n=11) e **III** (esquistossomose hepatessplênica, n=9); expressa como $\bar{x} \pm \text{EPM (MED)}$.

GRUPO	0 - 24 h	24 - 48 h	48 - 72 h	72 - 96 h	TOTAL = 0 - 96 h
AP	I 2,29 $\pm$ 0,25 (1,92)	0,84 $\pm$ 0,09 (0,60)	0,47 $\pm$ 0,09 (0,19)	0,19 $\pm$ 0,04 (0,07)	3,69 $\pm$ 0,35 (3,07)
	II 1,86 $\pm$ 0,43 (1,51)	2,04 $\pm$ 0,54* (1,25)*	1,08 $\pm$ 0,43 (0,51)	0,96 $\pm$ 0,36* (0,50)*	5,94 $\pm$ 1,45 (4,06)
	III 3,94 $\pm$ 1,72* (3,71)*	1,52 $\pm$ 0,64* (1,68)*	0,51 $\pm$ 0,34 (0,52)	0,24 $\pm$ 0,22 (0,18)	6,21 $\pm$ 0,82* (5,95)
3HMA	I 11,20 $\pm$ 0,69 (10,26)	6,82 $\pm$ 0,92 (6,31)	3,56 $\pm$ 0,53 (2,74)	1,78 $\pm$ 0,31 (1,25)	23,65 $\pm$ 2,00 (20,83)
	II 7,27 $\pm$ 1,23* (6,22)*	6,04 $\pm$ 1,20 (5,65)	4,86 $\pm$ 1,19 (2,85)	5,06 $\pm$ 1,30* (3,21)*	23,22 $\pm$ 4,45 (18,02)
	III 7,36 $\pm$ 0,98* (6,48)*	4,97 $\pm$ 1,05 (4,35)	2,49 $\pm$ 0,66 (1,64)	1,35 $\pm$ 0,43 (0,91)	17,28 $\pm$ 2,18 (18,13)
4HOA	I 15,11 $\pm$ 1,08 (14,59)	5,29 $\pm$ 0,41 (5,54)	1,56 $\pm$ 0,17 (1,72)	0,50 $\pm$ 0,08 (0,52)	22,46 $\pm$ 1,31 (20,88)
	II 8,05 $\pm$ 1,51* (6,87)*	6,57 $\pm$ 1,27 (5,39)	3,73 $\pm$ 0,64* (3,75)	2,50 $\pm$ 0,43* (2,44)*	20,85 $\pm$ 2,53 (21,72)
	III 10,60 $\pm$ 1,89* (9,28)	6,88 $\pm$ 1,70 (5,63)	2,90 $\pm$ 0,89* (1,94)	1,53 $\pm$ 0,66* (0,66)	21,91 $\pm$ 3,59 (19,86)
NORA	I 5,91 $\pm$ 0,57 (4,88)	2,37 $\pm$ 0,21 (2,32)	0,78 $\pm$ 0,12 (0,69)	0,30 $\pm$ 0,06 (0,14)	9,37 $\pm$ 0,71 (8,24)
	II 3,88 $\pm$ 0,89 (3,32)*	2,24 $\pm$ 0,55 (2,21)	0,86 $\pm$ 0,15 (0,90)	0,64 $\pm$ 0,12* (0,62)*	7,61 $\pm$ 1,02 (8,15)
	III 5,03 $\pm$ 0,83 (5,58)	2,36 $\pm$ 0,54 (2,10)	0,93 $\pm$ 0,24 (0,87)	0,35 $\pm$ 0,12 (0,25)	8,67 $\pm$ 0,77 (8,20)

$\bar{x}$ = média ; EPM = erro padrão da média ; (MED) = mediana

AP = antipirina ; 3HMA = 3-hidroxi metilantipirina ; 4HOA = 4-hidroxi antipirina ; NORA = norantipirina
significância estatística : (*) = $p < 0,05$.

Figura 1. Cromatograma da antipirina (AP), 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) em amostra de urina. Coluna: Novapak C₁₈ - 4 μ (150 x 3,9 mm); Detecção: UV - 254 nm; PI - padrão interno (fenacetina); (tempo de retenção).

Figura 2. Cromatograma da antipirina (AP) em plasma. Coluna: ODS - 10 μ (25 cm x 4,6 mm); Detecção: UV - 254nm; PI - padrão interno (cloridrato de etidocaína); (tempo de retenção).

CL_T $t(1/2)_\beta$ V_{d_a} 92

Figura 3. Parâmetros farmacocinéticos da antipirina; CL_T = "clearance" total; $t(1/2)_\beta$ = meia-vida de eliminação; V_{d_a} = volume de distribuição aparente; V = voluntários sadios (controle); CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 4. "Clearances" total (CL_T), hepático (CL_H) e renal (CL_R) da antipirina; V = voluntários saudáveis; CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 5. Constantes de velocidade de eliminação total (K), de excreção renal (K_u) e de metabolismo (K_m); V = voluntários sadios; CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 6. Meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_{\beta}$) determinada para 3HMA, 4HOA e NORA; V = voluntários sadios; CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 7. Constante de velocidade de eliminação total (K) determinada para 3HMA, 4HOA e NORA; V = voluntários sadios; CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 8. Constante de velocidade de formação (K_f) determinada para 3HMA, 4HOA e NORA; V = voluntários sadios CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

Figura 9. "Clearance" de formação (CL_f) determinado para 3HMA, 4HOA e NORA; V = voluntários sadios; CV = cirrose hepática viral - tipo B; E = esquistossomose hepatoesplênica; significância estatística : * $\Rightarrow p < 0,05$.

14.64	11.58	6.30	3.31	→ LS
11.20	7.11	3.56	1.78	→ $\bar{X}$
7.77	2.64	0.82	0.25	→ LI

20.52	7.35	2.41	0.89
15.11	5.30	1.52	0.49
9.71	3.24	0.64	0.11

NORA

AP

8.78	3.41	1.41	0.65
5.91	2.37	0.78	0.30
3.01	1.33	0.16	0.05

3.54	1.30	1.07	0.47
2.29	0.83	0.47	0.20
1.03	0.37	0.12	0.06

Figura 10. Nomograma referente à fração eliminada (Fel %) na urina da antipirina (AP), 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) nos períodos de 0-24; 24-48; 48-72; 72-96 horas para o GRUPO I (voluntários sadios, n=25); $\bar{X}$ = média; DP = desvio-padrão; LS = limite superior; LI = limite inferior.

14.64	11.58	6.30	3.31	→ LS
11.20	7.11	3.56	1.78	→ $\bar{X}$
7.77	2.64	0.82	0.25	→ LI

20.52	7.35	2.41	0.89
15.11	5.30	1.52	0.49
9.71	3.24	0.64	0.11

NORA

8.78	3.41	1.41	0.65
5.91	2.37	0.78	0.30
3.01	1.33	0.16	0.05

AP

3.54	1.30	1.07	0.47
2.29	0.83	0.47	0.20
1.03	0.37	0.12	0.06

Figura 11. Nomograma referente à fração eliminada (Fel %) na urina da antipirina (AP), 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) nos períodos de 0-24; 24-48; 48-72; 72-96 horas para o GRUPO II (cirrose hepática viral - tipo B, n = 11); $\bar{X}$ = média; DP = desvio-padrão; LS = limite superior; LI = limite inferior.

14.64	11.58	6.30	3.31	→ LS
11.20	7.11	3.56	1.78	→ $\bar{X}$
7.77	2.64	0.82	0.25	→ LI

20.52	7.35	2.41	0.89
15.11	5.30	1.52	0.49
9.71	3.24	0.64	0.11

NORA

AP

8.78	3.41	1.41	0.65
5.91	2.37	0.78	0.30
3.01	1.33	0.16	0.05

3.54	1.30	1.07	0.47
2.29	0.83	0.47	0.20
1.03	0.37	0.12	0.06

Figura 12. Nomograma referente à fração eliminada (Fel %) na urina da antipirina (AP), 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) nos períodos de 0-24; 24-48; 48-72; 72-96 horas para o GRUPO III (esquistossomose hepatoesplênica, n = 9); $\bar{X}$ = média; DP = desvio-padrão; LS = limite superior; LI = limite inferior.

9. DISCUSSÃO

Neste capítulo serão utilizadas as seguintes abreviações :

AP = antipirina

3HMA = 3-hidroximetilantipirina

4HOA = 4-hidroxiantipirina

NORA = norantipirina

CV-B = cirrose hepática viral-tipo B

EHE = esquistossomose hepatoesplênica

Cl_T = "clearance" total

$t(\frac{1}{2})_{\beta}$ = meia-vida de eliminação

Vd_a = volume de distribuição aparente

FV = faixa de variação

Com base nos métodos reportados na literatura foram otimizadas as técnicas de determinação quantitativa da AP no plasma e da AP, 3HMA, 4HOA, e NORA na urina.

EICHELBAUM & SPANNBRUCKER⁽³¹⁾ e DOARE et al.⁽²⁶⁾ utilizaram a cromatografia líquida de alta eficiência, em fase normal, para o doseamento da AP no plasma. Em relação a esses métodos, a técnica ora proposta apresenta a vantagem de empregar fase reversa, além de requerer apenas 100 μ l de plasma para o ensaio, enquanto que os métodos anteriormente citados usam 500 μ l e 1000 μ l de plasma, respectivamente.

Além de empregar reduzido volume de amostra, a técnica desenvolvida para a determinação da AP no plasma mostrou-se bastante simples, envolvendo extração com diclorometano, em meio alcalino, como etapa de purificação. Em seguida, após centrifugação e evaporação da fase orgânica, o resíduo é dissolvido em acetonitrila, injetando-se 50 μ l no cromatógrafo. Este método é adequado também pelos requisitos de sensibilidade, precisão e recuperação relativa (Tabela 1). A etapa de purificação é eficiente, o que pode ser verificado pelo cromatograma resultante da análise (Figura 2) que apresenta apenas os picos referentes a AP e ao padrão interno, garantindo alta seletividade para o método proposto.

Para o doseamento da AP e seus produtos de biotransformação excretados na urina, são descritos na literatura métodos que se baseiam na hidrólise enzimática

dos conjugados desses produtos, seguida de uma etapa de purificação por extração com solvente orgânico, e posterior quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência.(24,58,59,90)

Segundo TEUNISSEN et al.⁽⁹⁰⁾, esses conjugados são estáveis e seria interessante determiná-los diretamente, sem a quebra pela hidrólise. Entretanto, padrões desses conjugados não são disponíveis comercialmente, o que torna obrigatória a etapa de hidrólise.

Desta forma, vários autores propuseram métodos baseados na hidrólise enzimática dos conjugados numa alíquota de urina, a 37°C, durante períodos de tempo que variam de 2,5 h a 4,0 h.(24,58,59,90) Em relação a esses métodos, a técnica desenvolvida na presente pesquisa tem a vantagem de efetuar a hidrólise em apenas 1,0h, sem prejudicar a recuperação relativa dos compostos estudados, como pode ser observado pelos resultados obtidos nos testes de recuperação (Tabela 1).

De VRIES et al.⁽²⁴⁾ utilizaram, após a hidrólise, uma dupla extração com diferentes solventes orgânicos, além de empregar gradiente de eluição para a cromatografia líquida. Em comparação, o método desenvolvido nesta pesquisa emprega uma única extração, com diclometano-isopropanol (9:1, v/v), mistura que se mostrou adequada para a extração tanto da AP inalterada, quanto de seus três produtos de biotransformação. Outro fator importante é o uso de sistema

isocrático de eluição, o que também torna a técnica mais simples e econômica.

Outro método, desenvolvido por MIKATI et al.⁽⁵⁸⁾, também refere-se a cromatografia líquida de alta eficiência, em fase reversa, para o doseamento da AP e seus produtos de biotransformação na urina. Esses autores empregaram coluna CRI-C18 mantida a 35°C e fluxo de fase móvel igual a 3,5 ml/min. Em relação a esse método, a técnica ora apresentada também mostrou-se vantajosa, já que efetua a separação cromatográfica em temperatura ambiente e utiliza fluxo de fase móvel igual a 0,9 ml/min, proporcionando menor consumo de solvente de alta pureza.

Deste modo, em relação aos métodos reportados na literatura, a determinação quantitativa da AP e seus produtos de biotransformação na urina através da técnica proposta neste trabalho pode ser considerada mais apropriada em termos de economia de tempo de análise e de materiais. Além disso, como pode ser observado na Figura 1, todos os compostos de interesse no estudo são satisfatória e simultaneamente separados em cerca de 18 minutos, podendo ser facilmente identificados e quantificados.

Na presente pesquisa a farmacocinética da AP foi interpretada através do modelo monocompartimental.^(36,44,93) Na literatura são encontrados trabalhos sobre a disposição cinética da AP que demonstram a validade do emprego do modelo monocompartimental para a AP, simplificado a partir

do bicompartimental, já que não foram verificadas alterações significativas nos parâmetros calculados utilizando-se ambos os modelos. (17,23,30,39)

Doenças hepáticas podem ocasionar uma série de alterações fisiopatológicas no indivíduo. (57,77,101) Como consequência, a disposição cinética de fármacos pode ser modificada substancialmente, prolongando sua meia-vida de eliminação e reduzindo sua depuração plasmática. (69,89)

No presente estudo, o Cl_T , a $t(\frac{1}{2})_\beta$ e o Vd_a da AP, calculados para os voluntários sadios e expressos como média $\pm$ erro padrão da média (mediana), $\bar{X} \pm EPM (MED)$, foram $52,91 \pm 3,89$ (52,50) ml/min (FV = 26,72 a 103,29 ml/min), $13,7 \pm 0,7$ (13,0) h (FV = 9,0 a 25,0 h) e $62,02 \pm 5,24$ (55,56) l (FV = 26,32 a 119,05 l), respectivamente. Apesar da relativa variabilidade, verificada através das faixas de variação dos resultados, a população estudada apresentou-se homogênea. Isto pode ser observado pelas medianas, bastante próximas dos valores médios obtidos para cada parâmetro. Os valores médios também estão concordantes com aqueles reportados anteriormente (Quadro 6).

Quadro 6. Parâmetros farmacocinéticos da antipirina reportados na literatura e obtidos no presente trabalho (*) para voluntários sadios. Valores expressos como média ($\bar{X}$) e erro padrão da média (EPM).

REFERÊNCIA	n	Cl _T (ml/min)	t($\frac{1}{2}$) _β (h)	Vd _a (l)
WELCH, 1975 ⁽⁹⁷⁾	10	-	12,6±1,1	-
DANHOF, 1982 ⁽²³⁾	6	38,3±4,1	12,1±0,5	39,3±2,0
BACK, 1983 ⁽³⁾	6	40,3±6,7	12,5±1,5	39,8±2,8
DAHIQVIST, 1984 ⁽²²⁾	25	53,9±3,0	-	-
STAIGER, 1984 ⁽⁸¹⁾	7	37,5±5,7	13,2±1,5	39,5±3,8
TEUNISSEN, 1985 ⁽⁸⁸⁾	9	54,2±5,1	11,2±0,9	52,0±5,1
TEUNISSEN, 1985 ⁽⁸⁷⁾	6	55,6±4,8	-	-
JENSEN, 1985 ⁽⁴⁷⁾	5	45,5±5,6	12,7±0,9	43,4±0,9
BACH, 1986 ⁽²⁾	8	36,3±2,4	13,2±0,7	42,1±2,3
CARRUM, 1986 ⁽²¹⁾	10	41,7±4,1	12,2±1,0	42,1±4,0
BAUER, 1986 ⁽⁵⁾	10	44,1±4,5	11,8±1,0	41,3±0,7
DURAND, 1986 ⁽²⁹⁾	6	41,8±5,5	13,2±1,0	46,3±2,9
DENLINGER, 1987 ⁽²⁵⁾	13	51,0±1,8	11,4±0,4	-
(*)	25	52,9±3,9	13,7±0,7	62,0±5,2

n = número de indivíduos estudados; Cl_T = "clearance" total; t($\frac{1}{2}$)_β = meia-vida de eliminação; Vd_a = volume de distribuição aparente.

Para os pacientes cirróticos, o Cl_T da AP foi reduzido de $52,91 \pm 3,89$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $19,88 \pm 4,11$ ml/min, $p < 0,05$, o que correspondeu a um decréscimo de 62%. Essa redução na depuração plasmática da AP promoveu o prolongamento de sua meia-vida (de $13,7 \pm 0,7$ h, grupo controle, para $35,3 \pm 6,4$ h, $p < 0,05$, correspondendo a um acréscimo de 158% no valor desse parâmetro. O volume de distribuição aparente nesse grupo de pacientes sofreu discreta alteração, não significativa, de $62,02 \pm 5,24$ l, grupo controle, para $51,51 \pm 10,20$ l. Estes resultados são comparáveis aqueles de trabalhos reportados anteriormente em pacientes portadores de hepatopatias com lesão comprovada de parênquima.^(16,17,57) Entretanto, até o momento, não foram avaliados pacientes cirróticos (vírus B) em grupo homogêneo como o investigado no presente trabalho.

O Cl_T da AP corresponde à somatória do "clearance" hepático (Cl_H) e do "clearance" renal (Cl_R). Entretanto, essa droga é depurada essencialmente pelo fígado, o que explica seu reduzido Cl_R e a não alteração desse parâmetro para os grupos de pacientes estudados. Para os GRUPOS II (CV-B) e III (EHE) os valores médios de Cl_R foram iguais a $1,34 \pm 0,47$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, e $2,72 \pm 0,37$ ml/min, respectivamente, em comparação aos voluntários sadios ($2,08 \pm 0,36$ ml/min). Desta forma, verificou-se que a redução significativa do Cl_T no grupo de pacientes cirróticos ocorreu em função da redução do "clearance" hepático (Cl_H),

ou seja, de $28,80 \pm 2,72$ ml/min, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $12,10 \pm 3,25$ ml/min, $p < 0,05$.

Com relação a **pacientes portadores de hepatopatias** há poucos trabalhos na literatura envolvendo o estudo da disposição cinética da AP. Cabe também destacar que não são encontrados ainda muitos estudos com grupos homogêneos de pacientes, com patologias bem definidas, referindo-se os existentes, quase que exclusivamente, a grupos que reúnem hepatopatias diversas.

Um dos primeiros trabalhos com pacientes acometidos por doenças hepáticas foi sobre a determinação da $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ da AP, efetuado por BRANCH et al.⁽¹⁶⁾ Esses autores estudaram 38 pacientes (cirrose, hepatite crônica ativa, hepatite aguda e icterícia obstrutiva) obtendo $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ da AP igual a $26,5 \pm 4,6$ h, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, $p < 0,05$, o que correspondeu a um acréscimo de 121% no valor desse parâmetro em relação ao grupo controle.

BRANCH et al.⁽¹⁷⁾ determinaram, além da $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ da AP, o Cl_{T} e o Vd_{a} para 20 pacientes com doenças hepáticas crônicas de variadas etiologias. Os resultados também demonstraram redução significativa do Cl_{T} (de $38,4 \pm 4,4$ ml/min, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, para $10,3 \pm 1,6$ ml/min, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo de 73%) e o prolongamento da $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ (de $10,3 \pm 0,6$ h, para $53,1 \pm 7,5$ h). Como no presente trabalho, o Vd_{a} não foi alterado em pacientes portadores de hepatopatias.

A redução do Cl_T e a não alteração do Vd_a da AP também foram verificados por MEHTA et al. em pacientes acometidos por doenças hepáticas.⁽⁵⁷⁾ Para o Cl_T a redução foi de 37,9 ml/min (27,0 a 50,7 ml/min), grupo controle, para 16,7 ml/min, $p < 0,05$ (12,8 a 28,0 ml/min).

Alterações significativas no Cl_T e na $t(\frac{1}{2})_\beta$ da AP também foram verificadas em pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica.⁽⁸⁹⁾ O Cl_T foi reduzido de $49,3 \pm 4,4$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $13,5 \pm 1,0$ ml/min nesses pacientes, causando um prolongamento da $t(\frac{1}{2})_\beta$ da ordem de 295% ($10,1 \pm 0,7$ h, grupo controle, para $39,9 \pm 3,4$ h).

Para os pacientes esquistossomóticos investigados o Cl_T da AP sofreu discreta redução, não significativa, em relação ao grupo controle (de $52,91 \pm 3,89$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, para $44,49 \pm 4,84$ ml/min). A $t(\frac{1}{2})_\beta$ da AP foi prolongada de $13,7 \pm 0,7$ h, controle, para $18,6 \pm 1,8$ h, $p < 0,05$, equivalente a um acréscimo de 36% nesse parâmetro, enquanto que o Vd_a não foi alterado, variando de $62,02 \pm 5,24$ l, grupo controle, para $70,43 \pm 9,39$ l. BRANT & PRATA⁽¹⁸⁾, em 1979, estudando 15 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, encontraram redução do Cl_T ($28,46 \pm 9,6$ ml/min, $\bar{X} \pm DP$, grupo controle, para $17,45 \pm 6,84$ ml/min, $p < 0,005$) e prolongamento da $t(\frac{1}{2})_\beta$ da AP ($13,55 \pm 3,10$ h, $\bar{X} \pm DP$, grupo controle, para $22,00 \pm 8,50$ h, $p < 0,005$).

Entretanto, esses autores não explicaram satisfatoriamente os motivos prováveis dessas alterações.

Os resultados obtidos até então nesta investigação e aqueles reportados por BRANT & PRATA⁽¹⁸⁾ reforçaram a necessidade do estudo mais detalhado sobre o comprometimento das vias oxidativas hepáticas, tanto em pacientes cirróticos como em esquistossomóticos. Vale lembrar a escassez de estudos de excreção urinária da AP e seus produtos de biotransformação em pacientes cirróticos (cirrose hepática viral - tipo B) e a inexistência desses estudos em pacientes esquistossomóticos.

Desta forma, na presente pesquisa, foram determinados vários parâmetros referentes à excreção urinária da AP, 3HMA, 4HOA e NORA, de modo a particularizar as vias oxidativas mais afetadas para as patologias estudadas.

As constantes de velocidade de eliminação total (K), de excreção renal (Ku) e de metabolismo (Km) relativas à AP foram calculadas. Para os voluntários sadios os valores obtidos foram $0,0473 \pm 0,0047 \text{ h}^{-1}$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, $0,0031 \pm 0,0013 \text{ h}^{-1}$ e $0,0441 \pm 0,0040 \text{ h}^{-1}$, respectivamente. Observa-se a partir destes dados que os valores de Ku são, numericamente, inferiores em cerca de 10 vezes aos valores de K, o que demonstra a baixa excreção renal da AP inalterada.

Com relação aos parâmetros referentes à excreção urinária da AP, alterações importantes foram verificadas para os pacientes cirróticos na presente investigação. A constante de velocidade de eliminação total da AP (K) foi reduzida de $0,0473 \pm 0,0047 \text{ h}^{-1}$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $0,0271 \pm 0,0047 \text{ h}^{-1}$, $p < 0,05$, o que correspondeu a um decréscimo de 43%. A constante de velocidade de excreção urinária da AP (K_u) não demonstrou variação em relação ao grupo controle (de $0,0031 \pm 0,0013 \text{ h}^{-1}$, controle, para $0,0031 \pm 0,0008 \text{ h}^{-1}$). Tal constante não constitui parâmetro relevante na comparação entre os grupos estudados, já que a excreção renal da AP como inalterado é de apenas cerca de 5%. Entretanto, a constante de metabolismo da AP (K_m) foi também reduzida nesses pacientes, variando de $0,0441 \pm 0,0040 \text{ h}^{-1}$, grupo controle, para $0,0241 \pm 0,0043 \text{ h}^{-1}$, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo da ordem de 45%.

As reduções nos valores das constantes de velocidade de eliminação total (K) e de metabolismo (K_m) da AP significam que sua eliminação está sendo efetuada mais lentamente nos pacientes acometidos por cirrose hepática viral - tipo B. Além dessa alteração cinética, a dificuldade de metabolização da AP foi demonstrada pelo aumento da fração eliminada ($F_{el} \%$) da AP na urina, observado para o 2º (24 - 48 h) e o 4º (72 - 96 h) períodos de estudo. Para F_{el} 24 - 48 h a variação foi de $0,84 \pm 0,09\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $2,04 \pm 0,54\%$, $p < 0,05$. No 4º período, F_{el} 72

- 96 h, o aumento foi de $0,19 \pm 0,04\%$, grupo controle, para $0,96 \pm 0,36\%$, $p < 0,05$.

O cálculo da fração eliminada da AP na urina, discriminando cada período de 24 h, foi muito útil na avaliação da dificuldade de biotransformação da AP em pacientes acometidos por cirrose hepática viral - tipo B. A fração eliminada total, Fel 0 - 96 h, não foi parâmetro sensível nessa avaliação, já que não foi verificada variação significativa entre o grupo controle e os pacientes estudados ($3,69 \pm 0,35\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, controle; $5,94 \pm 1,45\%$, pacientes). A falta de significância estatística nos resultados da fração eliminada total da AP na urina também foi verificada por TEUNISSEN et al.⁽⁸⁹⁾, entre voluntários sadios ($3,7 \pm 0,4\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$) e pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica ($5,4 \pm 1,3\%$). Observa-se ainda que os resultados obtidos por esses autores são concordantes com os da presente pesquisa em relação ao grupo controle.

As vias de biotransformação da AP, envolvendo reações de hidroxilação (formação da 3HMA e da 4HOA), foram comprometidas no grupo de pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B. Houve prolongamento das meias-vidas de eliminação ($t(\frac{1}{2})_{\beta}$) e consequente redução das constantes de velocidade de eliminação total (K) e de formação (K_f), além da redução nos "clearances" de formação (Cl_f) da 3HMA e da 4HOA. O prolongamento da $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ para 3HMA e 4HOA e a redução de K para ambos os compostos refletem a dificuldade

em sua formação nesses pacientes. Isto será também verificado, sob o ponto de vista quantitativo, com a redução na fração eliminada desses produtos na urina em determinado período do estudo.

A $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ da 3HMA foi prolongada de $22,3 \pm 2,0$ h, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $57,4 \pm 16,5$ h, $p < 0,05$, nos pacientes cirróticos, o que correspondeu a um acréscimo de 43% no valor médio desse parâmetro. A constante de velocidade de eliminação (K) da 3HMA foi reduzida de $0,0393 \pm 0,0045 \text{ h}^{-1}$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, controle, para $0,0221 \pm 0,0040 \text{ h}^{-1}$, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo de 56%. Para a 4HOA o comportamento desse grupo de pacientes foi semelhante, com acréscimo no valor da $t(\frac{1}{2})_{\beta}$ da ordem de 57% (de $13,4 \pm 0,8$ h, controle, para $43,3 \pm 11,7$ h, $p < 0,05$. O valor de K da 4HOA variou de $0,0557 \pm 0,0033 \text{ h}^{-1}$, grupo controle, para $0,0271 \pm 0,0051 \text{ h}^{-1}$, $p < 0,05$, correspondente a uma redução de 49%.

Os valores de K_f , constante de velocidade de formação, obtidos na presente investigação para o grupo controle foram comparáveis aqueles referidos por BACH et al.⁽²⁾ para os produtos de biotransformação hidroxilados da AP, a saber, $0,0079 \text{ h}^{-1}$ contra $0,0053 \text{ h}^{-1}$ ⁽²⁾ para a 3HMA e $0,0122 \text{ h}^{-1}$ contra $0,0135 \text{ h}^{-1}$ ⁽²⁾ para a 4HOA. Reduções nos valores dessas constantes refletem a dificuldade na formação dos produtos de biotransformação da AP pelas alterações do parênquima hepático em pacientes portadores de hepatopatias. Nesta pesquisa, verificaram-se reduções significativas nos

Nesta pesquisa, verificaram-se reduções significativas nos valores das constantes de velocidade de formação (K_f) da 3HMA e da 4HOA no grupo de pacientes cirróticos. Para a 3HMA a redução foi de $0,0079 \pm 0,0006 \text{ h}^{-1}$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $0,0044 \pm 0,0010 \text{ h}^{-1}$, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo de 44%. A redução de K_f para a 4HOA nesses pacientes foi de $0,0122 \pm 0,0010 \text{ h}^{-1}$, grupo controle, para $0,0066 \pm 0,0014 \text{ h}^{-1}$ $p < 0,05$, o que correspondeu a um decréscimo de 46%.

Os "clearances" de formação (Cl_f) da 3HMA e da 4HOA também foram alterados nos pacientes cirróticos. Para a 3HMA, o Cl_f foi reduzido de $12,21 \pm 1,27 \text{ ml/min}$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $6,01 \pm 1,95 \text{ ml/min}$, $p < 0,05$, correspondente a um decréscimo de 51%. A redução no Cl_f da 4HOA nesses pacientes foi equivalente a 61%, de $11,75 \pm 1,17 \text{ ml/min}$, grupo controle, para $4,56 \pm 1,16 \text{ ml/min}$, $p < 0,05$. Esses resultados são concordantes com aqueles obtidos por BOOBIS et al.⁽¹¹⁾, que reportaram reduções de 38% e de 17% para o Cl_f da 3HMA e para o Cl_f da 4HOA, respectivamente, em pacientes com suspeita de doença hepática. Essas reduções são dignas de nota mas inferiores às aquelas obtidas no presente trabalho, provavelmente em decorrência da larga faixa de variação observada naqueles pacientes investigados portadores de diversas afecções hepáticas.

As reduções nos Cl_f da 3HMA e da 4HOA, verificadas na presente pesquisa para pacientes cirróticos, também

reforçam aquelas observadas por TEUNISSEN et al.⁽⁸⁹⁾ em pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica. Para esses autores a redução no Cl_f da 3HMA foi da ordem de 75% (de $7,9 \pm 0,9$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $2,0 \pm 1,7$ ml/min), enquanto que para o Cl_f da 4HOA a redução foi de $12,9 \pm 1,7$ ml/min, controle, para $2,6 \pm 0,6$ ml/min, equivalente a um decréscimo de 80%.

A dificuldade na formação da 3HMA e da 4HOA nesses pacientes cirróticos foi também observada pela redução na fração eliminada (Fel) desses compostos na urina. As frações eliminadas totais (Fel 0-96h) da 3HMA e da 4HOA não foram alteradas significativamente. Entretanto, como observaram-se reduções nos "clearances" de formação desses produtos, procedeu-se ao estudo das frações eliminadas da 3HMA e da 4HOA para cada período de 24 horas (Fel período : 0-24h, 24-48h, 48-72h e 72-96h).

O parâmetro Fel período mostrou-se índice sensível na avaliação da excreção urinária dos produtos de biotransformação da AP. Na presente pesquisa, nos pacientes cirróticos, foi observada redução na Fel 0-24h para a 3HMA (de $11,20 \pm 0,69\%$, $\bar{X} \pm EPM$, controle, Tabela 39, Figura 10, para $7,27 \pm 1,23\%$, $p < 0,05$, Tabela 39, Figura 11), correspondente a um decréscimo de 35%. Para os dois períodos subseqüentes não houve alteração significativa da Fel da 3HMA, sugerindo uma tendência a cinética de ordem zero para formação desse produto. Entretanto, no último intervalo do

estudo, o Fel 72-96h variou de $1,78 \pm 0,31\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $5,06 \pm 1,30\%$, $p < 0,05$. Tais resultados indicaram que apesar desta via de hidroxilação da AP estar inicialmente comprometida, comprometimento este justificado pelas reduções de k_f e do Cl_f da 3HMA, a porcentagem de 3HMA formada mantém-se inalterada após 96 horas.

Perfil semelhante foi observado para a 4HOA nesses pacientes cirróticos. A redução da Fel 0-24h foi de $15,11 \pm 1,08\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, controle, para $8,05 \pm 1,51\%$, $p < 0,05$, Tabela 39, Figuras 10 e 11, correspondente a um decréscimo da ordem de 47%. Para Fel 48-72h e Fel 72-96h foram verificados aumentos de $1,56 \pm 0,17\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $3,73 \pm 0,64\%$ e de $0,50 \pm 0,08\%$ para $2,50 \pm 0,43\%$, respectivamente, justificando a não alteração da fração eliminada total, Fel 0 - 96 h.

Com relação à NORA, não foram verificadas alterações na meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$), nas constantes de velocidade de eliminação total (K) e de formação (K_f) para os pacientes desse grupo, em relação ao grupo controle. Entretanto, o "clearance" de formação (Cl_f) foi reduzido de $4,84 \pm 0,49$ ml/min, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $1,53 \pm 0,31$ ml/min, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo de 68%.

O perfil de eliminação da NORA nos pacientes cirróticos também sofreu alterações semelhantes às aquelas observadas para 3HMA e 4HOA. Houve redução na Fel 0-24h

relativa à **NORA** (de $5,91 \pm 0,57\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $3,88 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$, correspondente a um decréscimo de 34%), enquanto que a **Fel 72-96h** variou de $0,30 \pm 0,06\%$, controle, para $0,64 \pm 0,12\%$, $p < 0,05$. Observadas estas alterações no perfil de eliminação da **NORA** é interessante ressaltar que, em pacientes portadores de insuficiência renal, somente o "clearance" de formação (Cl_f) da **NORA** foi reduzido significativamente. Isto sugere, neste caso, alteração seletiva, uma vez que a formação dos produtos hidroxilados resultantes da biotransformação da **AP** não foi afetada. (86)

Em resumo, na presente pesquisa, verificaram-se alterações cinéticas que demonstraram a dificuldade na eliminação da **AP** e o comprometimento mais acentuado das vias de formação da **3HMA** e da **4HOA** em pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B. Foi possível também determinar para esses pacientes os perfis de eliminação da **AP** inalterada e de seus principais produtos de biotransformação, particularizando e estimando através das frações eliminadas na urina, o comprometimento de cada uma das vias de biotransformação. Foi possível ainda discriminar, entre os parâmetros estudados, aqueles que se mostraram sensíveis na indicação do comprometimento hepático nos pacientes estudados.

Nesta investigação, os pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica mostraram menor

comprometimento das vias oxidativas hepáticas em relação aos pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B.

As constantes de velocidade de eliminação total (K) da AP, de excreção urinária (K_u) e de metabolismo (K_m) não foram alteradas significativamente em relação ao grupo controle. O Cl_T da AP também não foi alterado, entretanto, sua $t(\frac{1}{2})_\beta$ foi prolongada de $13,7 \pm 0,7$ h, $\bar{X} \pm EPM$, para $18,6 \pm 1,8$ h, $p < 0,05$, equivalente a um acréscimo de 36%, mostrando-se parâmetro mais sensível e reforçando os resultados obtidos por BRANT & PRATA.⁽¹⁸⁾

A modificação cinética na biotransformação da AP nesses pacientes foi também demonstrada pela alteração de sua fração eliminada na urina (Fel). A Fel total (0 - 96h), ao contrário do ocorrido com os pacientes cirróticos, mostrou aumento da ordem de 68% (de $3,69 \pm 0,35\%$, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $6,21 \pm 0,82\%$, $p < 0,05$). Os valores médios da Fel 0-24h e da Fel 24-48h sofreram acréscimos de 72% e 81%, respectivamente, o que promoveu a mudança no perfil de eliminação da AP, como observado no nomograma representado na Figura 12. O acúmulo da AP inalterada no organismo desses pacientes pode ser justificado pela redução de sua biotransformação, verificada pelo comprometimento das vias de formação da 3HMA e da 4HOA.

Em relação aos produtos de biotransformação da AP não foram verificadas alterações significativas na $t(\frac{1}{2})_\beta$ e nos valores das constantes de velocidade de eliminação total

(K) e de formação (K_f) referentes à 3HMA e à NORA nos pacientes esquistossomóticos. Para a 4HOA houve o prolongamento da $t(\frac{1}{2})_B$, de $13,4 \pm 0,8h$, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $20,1 \pm 4,1h$, $p < 0,05$, correspondente a um acréscimo da ordem de 50%. Houve também a redução do valor da constante de velocidade de eliminação total (K) da 4HOA, de $0,0557 \pm 0,0033 h^{-1}$, $\bar{X} \pm EPM$, controle, para $0,0426 \pm 0,0052 h^{-1}$, $p < 0,05$, equivalente a um decréscimo de 24%, enquanto que o valor da constante de velocidade de formação (k_f) desse composto permaneceu inalterado.

Na presente investigação, apenas o "clearance" de formação (Cl_f) da 3HMA foi reduzido significativamente nos pacientes esquistossomóticos (de $12,21 \pm 1,27$ ml/min, $\bar{X} \pm EPM$, grupo controle, para $6,76 \pm 0,66$ ml/min, $p < 0,05$, correspondente a um decréscimo de 45%. Já para os pacientes cirróticos foram observadas reduções significativas nos Cl_f dos três produtos de biotransformação da AP, comprovando maiores alterações funcionais nos hepatócitos desses pacientes.

Com relação às frações eliminadas na urina dos produtos hidroxilados (3HMA e 4HOA) e desmetilado (NORA), observou-se que os pacientes esquistossomóticos tiveram preservada a formação da NORA, não havendo variações significativas na sua eliminação em qualquer período do estudo. Entretanto, a formação dos compostos hidroxilados foi reduzida significativamente nesses pacientes no período

de 0 - 24 h (Fel 0 - 24 h), de $11,20 \pm 0,69\%$, $\bar{X} \pm \text{EPM}$, grupo controle, para $7,36 \pm 0,98\%$, $p < 0,05$ para a 3HMA e de $15,11 \pm 1,08\%$ para $10,60 \pm 1,89\%$, $p < 0,05$ para a 4HOA, o que correspondeu a decréscimos de 34% e 30%, respectivamente.

Verificou-se ainda que o perfil de excreção urinária da 3HMA nesses pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica aproximou-se mais aquele obtido para os voluntários sadios, em relação aos pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B.

Na literatura encontra-se relatado por BRANT & PRATA⁽¹⁸⁾ o comprometimento do metabolismo oxidativo da AP em pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica. Entretanto, esses autores reportam, além do prolongamento de sua $t(\frac{1}{2})_{\beta}$, também relatado na presente investigação, a redução do Cl_T da AP, justificando tais resultados pelo aumento da biodisponibilidade da AP por esta ser menos biotransformada devido aos "shunts" porta-cava originados pela hipertensão portal. Entretanto, na presente pesquisa, verificou-se que a redução da biotransformação da AP nos pacientes esquistossomóticos foi decorrente do comprometimento da via de hidroxilação de cadeia lateral (formação de 3HMA) e de anel (formação da 4HOA), o que indica que a capacidade metabolizadora do sistema citocromo P-450 está realmente afetada nesses pacientes.

Com base nos resultados obtidos na presente investigação, observou-se que a determinação do perfil de

excreção urinária da AP e seus principais produtos de biotransformação mostrou-se adequada ao estudo das alterações do metabolismo oxidativo hepático em pacientes portadores de hepatopatias. Tal determinação foi útil para particularizar as vias mais afetadas, auxiliando na diferenciação de patologias tais como cirrose hepática viral-tipo B e esquistossomose hepatoesplênica, justificando as alterações reportadas anteriormente por outros investigadores. (18)

Como em geral pacientes portadores de hepatopatias são submetidos à farmacoterapia múltipla, constituída por fármacos biotransformados essencialmente pelo sistema citocromo P-450, a determinação da excreção urinária da AP e de seus produtos de biotransformação pode ser teste útil para estimar o comprometimento hepático desses pacientes com relação às vias oxidativas de hidroxilação e de desmetilação. Tal avaliação pode auxiliar na racionalização da terapia, em termos de dose, ou tipo de fármaco a ser administrado, proporcionando um tratamento mais eficaz e de baixo risco.

10. CONCLUSÕES

Neste capítulo serão utilizadas as seguintes
abreviações :

AP = antipirina

3HMA = 3 - hidroximetilantipirina

4HOA = 4 - hidroxiantipirina

NORA = norantipirina

Em relação aos pacientes portadores de cirrose hepática viral - tipo B :

1. Houve redução dos "clearances" total (Cl_T) e hepático (Cl_H), assim como o prolongamento da meia-vida de eliminação da AP.
2. Os valores das constantes de velocidade de eliminação total (K) e de metabolismo (K_m) da AP foram reduzidos.
3. O volume de distribuição aparente (Vd_a), o "clearance" renal (Cl_R) e o valor da constante de velocidade de excreção renal (K_u) da AP não foram alterados.
4. As meias - vidas de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$) da 3HMA e da 4HOA foram prolongadas, em consequência da redução dos valores das constantes de velocidade de eliminação total (K) e de formação (K_f) desses produtos.
5. Houve redução dos "clearances" de formação (Cl_f) da 3HMA, 4HOA e NORA.

6. As frações eliminadas na urina da 3HMA, 4HOA e NORA foram reduzidas no primeiro período do estudo (Fel 0 - 24 h).

Em relação aos pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica :

1. Os "clearances" total (Cl_T) e hepático (Cl_H) da AP não foram alterados, enquanto sua meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$) foi prolongada.
2. Os valores das constantes de velocidade de eliminação total (K) e de metabolismo (K_m) da AP não foram alterados.
3. Não houve alteração nos parâmetros volume de distribuição aparente (Vd_a), "clearance" renal (Cl_R) e constante de velocidade de excreção renal (K_u) da AP.
4. Houve prolongamento da meia-vida de eliminação ($t(\frac{1}{2})_\beta$) e redução no valor da constante de velocidade de eliminação total (K) para a 4HOA, enquanto que o valor da constante de velocidade de formação (K_f) desse produto não foi alterado.

5. Apenas o "clearance" de formação (Cl_f) da 3HMA foi reduzido nesses pacientes.
6. Houve redução das frações eliminadas na urina da 3HMA e da 4HOA no primeiro período do estudo (Fel 0 - 24 h).
7. A formação da NORA foi preservada nesses pacientes, enquanto que a produção da 4HOA foi mais afetada em relação à 3HMA.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS^{*}

^{*} De acordo com a norma NB66/78 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI), 1990.

1. AIACHE, J.M.; DEVISAGUETT, J.; GUYJOT-HERMANN, A.M. - Biopharmacie. Paris, Technique et Documentation, 1978. 584p. [Galenica,2].
2. BACH, D.; BLEVINS, R.; KERNER, N.; RUBENFIRE, M.; EDWARDS, D.J. - The effect of verapamil on antipyrine pharmacokinetics and metabolism in man. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 21: 655-659, 1986.
3. BACK D.J.; PURBA, H.S.; PARK, B.K.; WARD, S.A.; L'EORME, M. - Effect of chloroquine and primaquine on antipyrine metabolism. Br. J. Clin. Pharmacol. London, 16: 503-509, 1983.
4. BASS, N.M. & WILLIAMS, R.L. - Guide to Drug Dosage in Hepatic Disease Clin. Pharmacokinet., Auckland, 15: 396-420, 1988.
5. BAUER, L.A.; STENWALL, M.; HORN, J.R.; DAVIS, R.; OPHEIM, K.; GREENE, L. - Changes in antipyrine and indocyanine green kinetics during nifedipine, verapamil and diltiazem therapy. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 40: 239-242, 1986.
6. BENET, L.Z. & SHEINER, L.B. - Farmacocinética: a dinâmica da absorção da distribuição e da eliminação das drogas. In: GOODMAN, A.G. & GILMAN, L.S. - As bases farmacológicas da terapêutica, 7. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. p. 2-22.

7. BERNARD, B.B.; AXELROD, J.; SOBERMAN, R.; LEVY, B.B. - The estimation of antipyrine in biological materials. J. Biol. Chem., Baltimore, 179: 25-29, 1949.
8. BLACK, M. - Liver disease and drug therapy. Med. Clin. North Am., Philadelphia, 58(5): 1051-1057, 1974.
9. BLYDEN, G.T.; GREENBLATT, D.J.; Le DUE, B.W.; SCAVONE, J.M. - Effect of antipyrine coadministration on the kinetics of acetaminophen and lidocaine. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 35: 413-417, 1988.
10. BOEL, J.; ANDERSEN, L.B.; RASMUSSEN, B.; HANSEN, S.H.; DOSSING, M. - Hepatic drug metabolism and physical fitness. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 36(1): 121-126, 1984.
11. BOOBIS, A.R.; BRODIE, M.J.; KAHN, G.C.; TOVERUD, E.L.; BLAIR, I.A.; MURRAY, S.; DAVIES, S.S. - Comparison of the "in vivo" and "in vitro" rates of formation of the three main oxidative metabolites of antipyrine in man. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 12: 771-777, 1981.
12. BOTTCHEER, J.; BASSMANN, H.; SCHUPPEL, R. - Quantitation and urinary pattern of 4,4'-dihydroxyantipyrine, 4-hydroxyantipyrine and 3-hydroxymethylantipyrine, as main metabolites of antipyrine in man and rat. J. Pharm. Pharmacol., 34: 168-175, 1982.

13. BOTTCHER, J.; BASSMANN, H.; SCHUPPEL, R. - Quantitation of norantipyrine sulphate and norantipyrine glucoronide as major metabolites of antipyrine in man and rat . J. Pharm. Pharmacol., London, 36: 391-398, 1984.
14. BOTTCHER, J.; BASSMANN, H.; SCHUPPEL, R.; LEHMANN, W.D. - Preparative isolation and purification of urinary conjugates in antipyrine metabolism in man and rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Berlin, 321: 226-233, 1982.
15. BOXTEL, V.C.J.; WILSON, J.T.; LINDGREN, S.; SJOQVIST, F. - Comparison of the half-life of antipyrine in plasma, whole blood and saliva of man. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 9: 327-332, 1976.
16. BRANCH, R.A.; HERBERT, C.M.; READ, A.E. - Determinants of serum antipyrine half-lives in patients with liver disease. Gut, London, 14: 569-573, 1973.
17. BRANCH, R.A.; JAMES, J.A.; READ, A.E. - The clearance of antipyrine and indocyanine green in normal subjects and in patients with chronic liver disease. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 20(1): 81-89, 1976.
18. BRANT, P.C. & PRATA, A. - Altered drug metabolism in hepatosplenic schistosomiasis. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, São Paulo, 21(5): 254-259, 1979.

19. BRODIE, B.B. & AXELROD, J. - The fate of antipyrine in man. J. Pharmacol. Exp. Ther., 98: 97-104, 1950.
20. BRODIE, B.B.; AXELROD, J.; SOBERMAN, R.; LEVY, B.B. - The estimation of antipyrine in biological materials. J. Biol. Chem., Baltimore, 179: 25-29, 1949.
21. CARRUM, G.; EGAN, J.M.; ABERNETHY, D.R. - Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidation: Studies of antipyrine. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 40(2): 140-143, 1986.
22. DAHIQUIST, R.; BERTILSSON, L.; BIRKETT, D.J.; EICHELBAUM, M.; SAWE, J.; SJOQUIST, F. - Theophylline metabolism in relation to antipyrine, debrisoquine and sparteine metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 35(6): 815-821, 1984.
23. DANHOF, M.; VAN ZUILEN, A.; BOEIJINGA, J.K.; BREIMER, D.D. - Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 21: 433-441, 1982.
24. De VRIES, J.X.; STAIGER, C.; WANG, N.S.; SCHLICHT, F.; KOROKNAY, B. - Simultaneous determination of antipyrine and metabolites in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr., Amsterdam, 309: 219-221, 1984. [Letter to the editor].

25. DENLINGER, C.L.; STRYKER, K.K.; SLUSHER, L.B.; VESELL, E.S. - Studies on theophylline metabolism: autoinduction and inhibition by antipyrine. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 41(5): 522-530, 1987.
26. DOARE, L.; COLIN, C.; DIQUET, B.- Dosage de l'antipyrine dans le plasma et la salive par chromatographie liquide haute-perfomance chez l'homme. J. Chromatogr., Amsterdam, 274: 403-408, 1983.
27. DOSSING, M. & ANDREASEN, P.B. - Ethanol and antipyrine clearance. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 30(1): 101-104, 1981.
28. DOSSING, M.; POULSEN, H.E.; ANDREASEN, P.B.; TYGSTROP, N. - A simple method for determination of antipyrine clearence. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 32(3): 392-395, 1985.
29. DURAND, D.V.; HAMPDEN, C.; BOOBIS, A.R.; PARK, B.K.; DAVIES, D.S. - Induction of mixed function oxidase activity in man by rifapentine (MDL473) a long-acting rifamycin derivative. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 21: 1-7, 1986.
30. DVORCHIK, B.H. & VESELL, E.S. - Significance of error associated with use of the one-compartment formula to calculate clearance of thirty-eight drugs. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 23(6): 617-623, 1978.

31. EICHELBAUM, M. & SPANNBRUCKER, N. - Rapid and sensitive method for the determination of antipyrine in biological fluids by high-pressure liquid chromatography. J. Chromatogr., Amsterdam, 140: 288-92, 1977.
32. FARRELL, G.C.; COOKSLEY, W.G.E.; POWELL, L.W. - Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 26(4): 483-492, 1979.
33. FARRELL, G.C. & ZALUZYNY, L. - Accuracy and clinical utility of simplified tests of antipyrine metabolism. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 18: 559-565, 1984.
34. FEELY, J.; PERGRA, L.K.; GUY, E.; HOCKINGS, N. - Factors affecting the response to inhibition of drug metabolism by cimetidine - dose response and sensitivity of elderly and induced subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 18: 77-81, 1984.
35. GADEHOLT, G.; AARBAKKE, J.; DYBING, E.; SJOBLUM, M.; MORLAND, J. - Hepatic microsomal drug metabolism, glutamyl transferase activity and "in vivo" antipyrine half-life in rats chronically fed an ethanol diet, a control diet and a chow diet. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, 213(1): 196-203, 1980.

36. GIBALDI, M. & PERRIER, D. - Farmacocinética. Barcelona, Reverté, 1982. 334p.
37. GIBSON, G.G. & SKETT, P. - Introduction to drug metabolism. London, Chapman and Hall, 1986. 293 p.
38. GREENBLATT, D.J.; ABERNETHY, D.R.; LOCNISKAR, A.; OCHS, H.R.; HARMATZ, J.S.; SHADER, R.I. - Age, sex and nitrazepam Kinetics: relation to antipyrine disposition. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 38(6): 697-703, 1985.
39. GREISEN, G. & ANDREASEN, P.B. - Two compartment analysis of plasma elimination of phenazone in normals and in patients with cerryhosis of the liver. Acta Pharmacol. Toxicol., Copenhagen, 38: 49-58, 1976.
40. HEPNER, G.W.; VESELL, E.S.; LIPTON, A.; HARVEY, H.A.; WILKINSON, G.R. - Disposition of aminopyrine, antipyrine, diazepam, and indocyanine green in patients with liver disease a on anticonvulsivant drug therapy: diazepam, breath test and correlations in drug elimination. J. Lab. Clin. Med., St. Louis, 90(3): 440-456, 1977.
41. HOENSCH, H.P.; BALZER, K.; DYLEWIZC, P.; KIRCH, W.; GOEBELL, H.; OHNHAUS, E.E. - Effect of rifampicin treatment on hepatic drug metabolism and serum bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 28: 475-477, 1985.

42. HOMEIDA, M.; KARRAR, Z.A.; ROBERTS, C.J.C. - Drug metabolism in malnourished children: a study with antipyrine. Arch. Dis. Child., London, 54: 299-302, 1979.
43. HOMEIDA, M.; ROBERTS, C.J.C.; HALLIWELL, M.; READ, A.E.; BRANCH, R.A. - Antipyrine clearance per unit volume liver: an assessment of hepatic function in chronic liver disease. Gut, London, 20: 596-601, 1979.
44. HOUIN, G. - Pharmacocinétique. Paris, Edition Marketing, 1990, 352p.
45. HUFFMAN, D.H.; SCHOEMAN, D.W.; AZARNOFF, D.L. - Correlation of the plasma elimination of antipyrine and the appearance of 4-hidroxyantipyrine in the urine of man. Biochem. Pharmacol., Oxford, 23: 197-201, 1974.
46. IÑESTA, A. - Aprender practicándolo. Rev. O.F.I.L., Madrid, 1(3): 155, 1991. [Editorial].
47. JENSEN, J.C. & GUGLER, R. - Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 37(4): 407-410, 1985.
48. KELLERMANN, G.H. & KELLERMANN, L.M. - Antipyrine metabolism in man, Life Sci., Madison, 23: 2485-2490, 1978.

49. KHANDUJA, K.L. & DOGRA, S.C. - An alternative protein precipitation method for antipyrine estimation in plasma. Clin. Chim. Acta, Amsterdam, 135: 95-98, 1983.
50. KRISHNASWAMY, K.; KALAMEGHAM, R.; NAIDU, A.N. - Dictary influences on the kinetics of antipyrine and aminopyrine in human subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 17: 139-146, 1984.
51. LARA, P.F. - Modelos Farmacocinéticos. In: VALLE, L.B.S.; De LUCIA, R.; OLIVEIRA F^º, R.M.; OGA, S. - Farmacologia integrada. São Paulo, Atheneu, 1988. p. 153-168.
52. LARA, P.F. - Farmacocinética. In: ZANINI, A.C. & OGA, S. - Farmacologia aplicada. 4. ed., São Paulo, Atheneu, 1989. p. 36-47.
53. LAYBOURN, C.; TONNESEN, P.; LOFT, S.; SONNE, J.; DOSS-ING, M. - Pulmonary disease and antipyrine clearance. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 40(4): 415-419, 1986.
54. LICHTER, M.; BLACK, M.; ARIAS, I.M. - The metabolism of antipyrine in patients with chronic renal failure. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, 187(3): 612-619, 1973.

55. LONNING, P.E.; KVINNSLAND, S.; BAKKE, O.M. - Effect of aminogluthethimide on antipyrine, theophylline and digitoxin disposition in breast cancer. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 36(6): 796-802, 1984.
56. MATZKE, G.R. & St PETER, W.L. - Clinical Pharmacokinetics 1990. Clin. Pharmacokinet., Auckland, 18(1): 1-19, 1990.
57. MEHTA, M.U.; VENKATARAMANAM, R.; BURCKART, G.J.; PTACHCINSKI, R.J.; YANG, S.L.; GRAY, J.A.; VAN THIEL, D.H.; STARZL, T.E. - Antipyrine kinetics in liver disease and liver transplantation. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 39(4): 372-377, 1986.
58. MIKATI, M.A.; SZABO, G.K.; PYLILO, R.J.; LEDUC, B.W.; BROWNE, T.R.; GREENLATT, D.J. - Improved high-performance liquid chromatography assay of antipyrine, hydroxymethylantipyrine, 4-hydroxyantipyrine and norantipyrine in urine. J. Chromatogr., Amsterdam, 433: 305-311, 1988.
59. MONCRIEFF, J. - Simultaneous assay of antipyrine and its major metabolites in urine using high-performance liquid chromatography and on line solid phase sample clean-up. J. Chromatogr., Amsterdam, 383: 425-431, 1986.

60. MONIG, H.; WILHELMY, J.; JOHN, S.; OHNHAUS, E.E. - Biliary excretion of antipyrine and its metabolites after cholecystectomy. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 25: 279-280, 1988.
61. MORGAN, D.J. & SMALLWOOD, R.A. - Clinical significance of pharmacokinetic models of hepatic elimination. Clin. Pharmacokinet., Auckland, 18(1): 61-76, 1990.
62. NELSON, E.B.; EGAN, J.M.; ABERNETHY, D.R. - The effect of propylene glycol on antipyrine clearance in humans. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 41(5): 571-573, 1987.
63. NIAZI, S. - Textbook of biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. New York, Appleton-century-crofts, 1979. 332 p.
64. NOTARI, R.E. - Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. New York, Marcel Dekker, 1987.
65. OHNHAUS, E.E.; BROCKMEYER, N.; DYLEWICZ, P.; HABICH, T.H. - The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 42(2): 148-156, 1987.
66. OHNHAUS, E.E.; GERBER-TARAS, E.; PARK, B.K. - Enzyme inducing drug combinations and their effects on liver microsomal enzyme activity in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 24: 247-250, 1983.

67. OHNHAUS, E.E.; KIRCHHOF, B.; PEHEIM, E. - Effect of enzyme induction on plasma lipids using antipyrine, phenobarbital and rifampicin. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 25(5): 591-597, 1979.
68. PERRIER, D. & GIBALDI, M. - Clearance and biological half-life as indices of intrinsic hepatic metabolism. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, 191(1): 17-24, 1974.
69. PESSAYRE, D.; LEBREC, D.; DESCATOIRE, V.; PEIGNOUX, M.; BENHAMOU, J.P. - Mechanism for reduced drug clearance in patients with cirrhosis. Gastroenterology, New York, 74: 566-571, 1978.
70. PRESCOTT, L.F.; ADJEPON-YAMOAHA, K.K.; ROBERTS, E. - Rapid gas-liquid chromatographic estimation of antipyrine in plasma. J. Pharm. Pharmacol., London, 25: 205-207, 1973.
71. RITSCHER, W.A. - Handbook of basic pharmacokinetics. Hamilton, Drug Intelligence Publications, 1980. 454p.
72. ROBINSON, W.S. - Biology of human hepatitis viruses. In: ZAKIM, D. & BOYER, T.D. eds. - Hepatology: a textbook of liver disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 1982. p. 863-910.

73. ROWLAND, M. - Effect of some physiologic factors on bioavailability of oral dosage forms. In: SWARBRICK, J. ed. - Current concepts in the pharmaceutical sciences: Dosage form design and bioavailability, Philadelphia, Lea & Febiger, 1973. p. 181-222.
74. SANTOS, S.R.; STORPIRTIS, S.; PAPINI, O.; OMOSAKO, C.; PAULA, M.L.L.; CAPACCI, L. - Plasma concentrations and urinary excretion of antipyrine and its main metabolites in patients with liver cirrhosis. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 31(5): 564P-565P, 1990.
75. SANTOS, S.R.; STORPIRTIS, S.; PAULA, M.L.L.; MOREIRA, L.; OMOSAKO, C.; NOGUEIRA, E.; BERTOLINE, M.A.; PEREIRA, M.D. - Simultaneous analysis of antipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, 4-hydroxyantipyrine and norantipyrine by HPLC in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 31(5): 596P, 1990.
76. SCAVONE, J.M.; GREENBLATT, D.J.; BEYDEN, G.T.; HARMATZ, J.S.; GRAZIANO, P.J. - Simplified approaches to the determination of antipyrine pharmacokinetic parameters. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 25: 695-699, 1988.
77. SHAND, D.G. - Hepatic circulation and drug disposition in cirrhosis. Gastroenterology, New York, 77(1): 184-186, 1979.

78. SHAW, P.N.; HOUSTON, J.B.; ROWLAND, M.; HOPKINS, K.; THIERCELIN, J.F.; MORSELLI, P.L. - Antipyrine metabolite kinetics in healthy human volunteers during multiple dosing of phenytoin and carbamazepine. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 20: 611-618, 1985.
79. SOBERMAN, R.; BRODIE, B.B.; LEVY, B.B.; AXELROD, J.; HOLLANDER, V.; STEELE, J.M. - The use of antipyrine in the measurement of total body water in man. J. Biol. Chem., Baltimore, 179: 31-42, 1949.
80. SONNE, J.; DOSSING, M.; LOFT, S.; ANDREASEN, P.B. - Antipyrine clearance in pneumonia. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 37(6): 701-704, 1985.
81. STAIGER, C.; KORODNAY, B.; DEVRIES, J.X.; WEBER, E. - Comparative effects of famotidine and cimetidine on antipyrine kinetics in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 18: 103,104, 1984. [Letter to the editor].
82. STAIGER, C.; SCHLICHT, F.; WALTER, E.; GUNDERT REMY, V.; HILDEBRANT, R.; De VRIES, J.; WANG, N.W.; HARENBERG, J.; WEBER, E. - Effect of single and multiple doses of sulphinpyrazone on antipyrine metabolism and urinary excretion of 6-beta-hydroxycortisol. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 25: 797-801, 1983.

83. STORPIRTIS, S. - Centro de estudos em farmacologia clínica: novo campo de atuação do farmacêutico. J. CRF-8, (170): 3, 1990.
84. SVENSSON, C.K. - Is blood sampling for determination of antipyrine pharmacokinetics in healthy volunteers ethically justified? Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 44(4): 365-368, 1988.
85. SWARBRICK, J. - Current concepts in the pharmaceutical sciences: biopharmaceutics. Philadelphia, Lea & Febiger, 1970. 304p.
86. TEUNISSEN, M.W.E.; KAMPF, D.; ROOTS, I.; VERMEULEN, N.P.E.; BREIMER, D.D. - Antipyrine metabolite formation and excretion in patients with chronic renal failure. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 28: 589-595, 1985.
87. TEUNISSEN, M.W.E.; KLEINBLOESEM, C.H.; De LEEDE, L.G.J.; BREIMER, D.D. - Influence of cimetidine on steady state concentration and metabolite formation from antipyrine infused with a rectal osmotic mini pump. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 28: 681-684, 1985.

88. TEUNISSEN, M.W.E.; De LEEDE, L.G.J.; BOEIJINGA, J.K.; BREIMER, D.D. - Correlation between antipyrine metabolite formation and theophylline metabolism in humans after simultaneous single-dose administration and at steady state. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, 233(3): 770-775, 1985.
89. TEUNISSEN, M.W.E.; SPOELSTRA, P.; KOCH, C.W.; WEEDA, B.; VAN DUYN, W.; JANSSENS, A.R.; BREIMER, D.D. - Antipyrine clearance and metabolite formation in patients with alcoholic cirrhosis. Br. J. Clin. Pharmacol., London, 18: 707-715, 1984.
90. TEUNISSEN, M.W.E.; MEERBURG-VAN DER TORREN, J.E.; VERMEULEN, N.P.E.; BREIMER, D.D. - Automated high-performance liquid chromatographic determination of antipyrine and its main metabolites in plasma, saliva and urine, including 4,4'-dihydroxyantipyrine. J. Chromatogr., Amsterdam, 278: 367-378, 1983.
91. TEUNISSEN, M.W.E.; WAHLÉN, A.; VINNARS, E.; BREIMER, D.D. - Influence of alaprodate on antipyrine metabolite formation in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 27: 447-452, 1984.
92. ULC, I.; HAPALA, J.; CEPELÁKOVÁ, H. - Stanovení antipyrine v séru a ne slinách člověka vysokoucíennou kapalinovou chromatografií. Cesk. Farm., Prague, 35(1): 22-24, 1986.

93. VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA Fº, R.M.; De LUCIA, R.; OGA, S.
- Farmacologia integrada. São Paulo, Atheneu, 1988.
v.1, 463 p.
94. VESELL, E.S. - The antipyrine test in clinical pharmacology: conceptions and misconceptions. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 26(3): 275-286, 1979.
95. VESELL, E.S.; PASSANANTI, G.T.; GLEWRIGHT, P.A.; DVORCHIK, V.H. - Studies on the disposition of antipyrine, aminopyrine and phenacetin using plasma, saliva and urine. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 18(3): 259-272, 1975.
96. VESTAL, R.E.; NORRIS, A.H.; TOBIN, J.D.; COHEN, B.H.; SHOCK, N.W.; ANDRES, R. - Antipyrine metabolism in man: influence of age, alcohol, caffeine and smoking. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 18(4): 425-432, 1975.
97. WELCH, R.M.; De ANGELIS, R.L.; WINGFIELD, M.; FARMER, T.W. - Elimination of antipyrine from saliva as a measure of metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 18(3): 249-258, 1975.
98. WENSING, Q.; OHNHAUS, E.E.; HOENSCH, H.P. - Antipyrine elimination and hepatic microsomal enzyme activity in patients with liver disease. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 47(6): 698-705, 1990.

99. WILKINSON, G.R. & SHAND, D.G. - A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 18: 377-390, 1975.
100. WILLIAMS, R.L. & BENET, L.Z. - Hepatic function and pharmacokinetics. In: ZAKIM, D. & BOYER, T.D., eds. - Hepatology: a textbook of liver disease. Philadelphia, W.B. Saunders, 1982. p. 230-246.
101. WILLIAMS, R.L. & MAMELOK, R.D. - Hepatic disease and drug pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet., Auckland, 5: 528-547, 1980.
102. WISSEL, P.S. & KAPPAS, A. - The absence of significant biliary excretion of antipyrine or its metabolites in humans. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, 41: 85-87, 1987.

12. RESUMO

Avaliaram-se as alterações na eliminação da antipirina e de seus principais produtos de biotransformação, 3-hidroximetilantipirina (3HMA), 4-hidroxiantipirina (4HOA) e norantipirina (NORA) em pacientes portadores de doenças hepáticas. Investigaram-se onze pacientes com cirrose hepática confirmada por biopsia, nove pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e vinte e cinco voluntários sadios. Os "clearances" total e hepático da antipirina foram reduzidos com prolongamento de sua meia-vida de eliminação nos pacientes cirróticos. Os "clearances" de formação da 3HMA, 4HOA e NORA também foram reduzidos como consequência de seu comprometimento hepático. Os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica mostraram alterações no metabolismo da antipirina, afetando os "clearances" de formação da 3HMA e da 4HOA, enquanto que para a NORA este parâmetro manteve-se inalterado. Deste modo, a determinação do "clearance" total da antipirina e da excreção urinária da antipirina e seus principais produtos de biotransformação mostrou ser teste útil para avaliar o metabolismo oxidativo nas doenças hepáticas.

13. SUMMARY

Changes on elimination of antipyrine and its main metabolites, 3-hydroxymethylantipyrine (3HMA), 4-hydroxyantipyrine (4HOA) and norantipyrine (NORA) in patients with liver disease were evaluated. Eleven patients with liver cirrhosis virus B, biopsy confirmed, nine patients with hepatesplenic shistosomiasis and twenty-five healthy volunteers were investigated. Total body clearance and hepatic clearance of antipyrine were reduced with prolongation of its elimination half-life in cirrhotic patients. Clearances for production of 3HMA, 4HOA and NORA were reduced as a consequence of this liver impairment. Patients with hepatesplenic shistosomiasis showed changes on antipyrine metabolism affecting only the clearance for production of 3HMA and 4HOA, while NORA was unchanged. Therefore, the determination of antipyrine plasma clearance and urinary excretion of antipyrine and its main metabolites showed to be a usefull test to evaluate oxidative metabolism in liver diseases.