BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises
Toxicológicas

Interação de antagonistas H_2 no metabolismo enantiosseletivo do
albendazol em pacientes com neurocisticercose. Cafeína como
fármaco marcador do CYP1A2.

ISMAR RODRIGUES

São Paulo

- 2004 -

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises
Toxicológicas

Interação de antagonistas H₂ no metabolismo enantiosseletivo do
albendazol em pacientes com neurocisticercose. Cafeína como
fármaco marcador do CYP1A2.

Ismar Rodrigues

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Profa. Dra. Vera Lucia Lanchote

São Paulo
2004

17952

DEDALUS - Acervo - CQ

30100006109

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Rodrigues, Ismar

R696i Interação de antagonistas H_2 no metabolismo enantiosseletivo do albendazol em pacientes com neurocisticercose. Cafeína como fármaco marcador do CYP1A2 / Ismar Rodrigues. -- São Paulo, 2004.

lv.(Paginação irregular)

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Lanchote, Vera Lucia

1. Farmacocinética clínica 2. Cromatografia líquida : Química Analítica 3. Neurocisticercose : Medicina I. T. II. Lanchote, Vera Lucia, orientador.

615.7f CDD

Ismar Rodrigues

Interação de antagonistas H₂ no metabolismo enantiosseletivo do
albendazol em pacientes com neurocisticercose. Cafeína como
fármaco marcador do CYP1A2.

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Vera Lucia Lanchote
orientador/presidente

Prof. Dr. Osvaldo M Takayanagui

Profa. Dra. Silvia Regina C J Santos

Profa. Dra. Adriana Machado Issy

Prof. Dr. Gilberto de Nucci

São Paulo, 16 de abril de 2004.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, pelo carinho e incentivo, e à minha filha pela compreensão e paciência a cada final de semana no laboratório.

Aos portadores de neurocisticercose, a quem espero ter contribuído para uma melhor perspectiva terapêutica.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Vera Lucia Lanchote, pela orientação e confiança no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo M. Takayanagui, a quem espero ter auxiliado no tratamento dos seus pacientes.

Aos pacientes, pela inestimável contribuição para o desenvolvimento do projeto.

Às professoras Dra. Silvia Berlanga de Moraes Barros e Dra. Regina Lucia de Moraes Moreau.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FCF/USP e da Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas, pelas orientações.

À Sônia, pelo auxílio técnico no desenvolvimento do método e na extração das amostras.

Ao Natalino, a quem devo a colaboração no transporte das amostras.

À Neife, Sandra, Eduardo, Cidinha e pós-graduandos, pelo “sacrifício” dos chocolates ingeridos e pelo fornecimento das amostras durante a validação do método analítico.

Aos professores Dra. Regina Helena e Dr. Antônio Cardoso, pela simpatia e disposição em auxiliar na realização do trabalho.

À Paula e Maria Paula, pela amizade e companhia nas disciplinas em São Paulo.

Ao amigo Wilson, a quem devo o estímulo em cada momento de desânimo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular do albendazol.....	7
Figura 2 – Metabolismo do albendazol no homem.....	12
Figura 3 – Metabolismo da cafeína.....	19
Figura 4 – Esquema do protocolo clínico.....	29
Figura 5 – Análise seqüencial dos enantiômeros (+) e (-)-albendazol sulfóxido e Albendazol sulfona em plasma e LCR.....	32
Figura 6 – Análise seqüencial da cafeína e da paraxantina em plasma.....	35
Figura 7 – Análise dos metabólitos da cafeína em urina.....	40
Figura 8 – Cromatogramas referentes às amostras de plasma branco, plasma enriquecido com solução padrão de ASOX e de ASON e plasma de paciente em tratamento com albendazol.....	48
Figura 9 – Curvas de calibração referentes à quantificação dos enantiômeros do ASOX e do ASON em plasma e LCR.....	49
Figura 10 – Curvas das concentrações plasmáticas <i>versus</i> tempo do ASON e dos enantiômeros do ASOX nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	51
Figura 11 – Razões de concentração plasmática (+)-ASOX / (-)-ASOX (A) e ASON/ASON + ASOX (B) nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	58
Figura 12 – Concentração vs tempo dos metabólitos do albendazol no LCR dos pacientes incluídos nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	63
Figura 13 – Cromatogramas referentes às amostras de plasma branco, plasma branco enriquecido com solução padrão de cafeína, paraxantina e 7-(hidroxipropil) teofilina e plasma de paciente tratado com cafeína <i>p.o.</i>	65
Figura 14 – Cromatogramas referentes a (A) água enriquecida com solução padrão dos metabólitos da cafeína (25 µmol/L) e solução de	

paracetamol (400 $\mu\text{mol/L}$) e (B) amostra de paciente tratado com 100 mg de cafeína <i>p.o.</i>	66
Figura 15 – Curvas de calibração da 17X e da 137X em plasma (A); do AFMU, 1U (B) e da 1X e 17U (C) em água (ph 3,0).....	68
Figura 16 – Perda relativa da 137X e 17X em amostras de plasma e de AFMU, 1U, 1X e 17U em amostras de água, em função do tempo e do pH de conservação da amostra.....	73
Figura 17 – Curvas de concentrações plasmáticas vs tempo da 137X nos grupos controle (n = 8), cimetidina (n = 7) e ranitidina (n = 12).....	75

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

I.	INTRODUÇÃO.....	1
II.	OBJETIVOS.....	23
III.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
	1. Casuística.....	26
	2. Protocolo clínico.....	28
	3. Métodos analíticos.....	30
	3.1 Análise seqüencial do sulfona de albendazol e dos enantiômeros do sulfóxido de albendazol em plasma e LCR.....	30
	3.1.1 Soluções padrão e reagentes.....	30
	3.1.2 Análise cromatográfica.....	30
	3.1.3 Preparo das amostras.....	31
	3.1.4 Curvas de calibração.....	33
	3.1.5 Validação.....	33
	3.2 Análise seqüencial da cafeína e da paraxantina em plasma.....	33
	3.2.1 Soluções padrão e reagentes.....	33
	3.2.2 Análise cromatográfica.....	34
	3.2.3 Preparo da amostra.....	34
	3.2.4 Validação.....	36
	3.2.4.1 Curvas de calibração e linearidade.....	36
	3.2.4.2 Recuperação.....	36
	3.2.4.3 Limites de quantificação e de detecção.....	36
	3.2.4.4 Precisão e exatidão.....	37
	3.2.4.5 Seletividade.....	37
	3.2.4.6 Estabilidade em solução.....	38
	3.3 Análise seqüencial da cafeína e de seus metabólitos em urina.....	38
	3.3.1 Soluções padrão e reagentes.....	38

3.3.2	Análise cromatográfica.....	39
3.3.3	Preparo da amostra.....	39
3.3.4	Validação.....	41
3.3.4.1	Curvas de calibração e linearidade.....	41
3.3.4.2	Recuperação.....	41
3.3.4.3	Limites de quantificação e de detecção.....	41
3.3.4.4	Precisão e exatidão.....	42
3.3.4.5	Seletividade.....	42
3.3.4.6	Estabilidade em solução.....	43
4.	Análise farmacocinética.....	43
4.1	Sulfona de albendazol e enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido de albendazol em plasma.....	43
4.2	Sulfona de albendazol e enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido em LCR.....	44
4.3	Cafeína e paraxantina em plasma.....	44
4.4	Cafeína e metabólitos em urina.....	45
5.	Análise estatística.....	45
IV.	RESULTADOS.....	46
1.	Disposição cinética e metabolismo do albendazol.....	47
2.	Teste da cafeína.....	64
V.	DISCUSSÃO.....	81
VI.	CONCLUSÕES.....	90
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
ANEXO		
APÊNDICES		

LISTA DE TABELAS/QUADROS

Tabela 1 – Solubilidade (mg/mL) do albendazol e do sulfóxido de albendazol.....	7
Quadro 1 – RM da cafeína em material biológico.....	21
Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes.....	27
Tabela 3 – Equações de regressão linear e coeficientes de correlação linear (r^2), relativos à quantificação do ASON e dos enantiômeros do ASOX em plasma e LCR.....	50
Tabela 4 – Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX (grupo controle).....	52
Tabela 5 – Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX (grupo cimetidina).....	53
Tabela 6 – Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX (grupo ranitidina).....	54
Tabela 7 – Disposição cinética do (+)-ASOX nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	55
Tabela 8 – Disposição cinética do (-)-ASOX nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	56
Tabela 9 – Disposição cinética do ASON nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	57
Tabela 10 – Disposição cinética do (+)-ASOX no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.....	59
Tabela 11 – Disposição cinética do (-)-ASOX no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.....	60
Tabela 12 – Disposição cinética do ASON no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.....	61
Tabela 13 – Razões de AUC ^{SS} ₀₋₁₂ entre (+) e (-)-ASOX e ASON no LCR dos Pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.....	62

Tabela 14 – Razões das concentrações plasma/LCR dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX e do ASON nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	62
Tabela 15 – Tempos de retenção da 137X e de seus metabólitos em plasma e urina.....	67
Tabela 16 – Equações de regressão e coeficientes de correlação linear relativos à quantificação de 137X e seus metabólitos em plasma e urina.....	69
Tabela 17 – Estudo da recuperação do método de análise da 137X e de seus metabólitos em urina e plasma.....	70
Tabela 18 – Estudo da precisão inter-ensaio e intra-ensaio dos métodos de análise da 137X e de seus metabólitos em urina e plasma.....	71
Tabela 19 – Estudo da exatidão inter-ensaio (n = 5) e intra-ensaio (n = 10) dos métodos de análise da 137X e seus metabólitos em urina e plasma.....	72
Tabela 20 – Limites de quantificação (LQ) e de detecção (LD) da 137X e seus metabólitos em plasma e urina.....	74
Tabela 21 – <i>Clearance</i> total da 137X e razões das concentrações molares da 137X e 17X em plasma (17X/137X) e dos metabólitos da 137X em urina de 8 – 16 h (AFMU + 1U + 1X/17U).....	76
Tabela 22 – Equações de regressão linear e coeficientes de correlação entre o Cl_T da 137X e as RM da 17X e da 137X em plasma e dos metabólitos da 137X em urina nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	77
Tabela 23 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o <i>clearance</i> de formação dos metabólitos do albendazol e as razões das concentrações molares da 17X e da 137X em plasma nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	78
Tabela 24 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o <i>clearance</i> de formação dos metabólitos do albendazol e as razões das concentrações molares dos metabólitos da 137X em urina nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	79

Tabela 25 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o <i>clearance</i> de formação dos metabólitos do albendazol e o <i>clearance</i> total da cafeína nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.....	80
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMU: 5-acetil-6-amino-3-metiluracila
AFMU: 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila
ASON: sulfona de albendazol
ASOX: sulfóxido de albendazol
CYP: citocromo P450
EITB: *Enzyme-Linked Immunotransfer Blot*
ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
FMO: flavina monoxigenase
IC 95%: intervalo de confiança 95%
LCR: líquido cefalorraquidiano
NAT₂: N-acetiltransferase 2
NCC: neurocisticercose
OMS: Organização Mundial da Saúde
PI: padrão interno
p.o.: *per oral*
RM: razão metabólica
RNM: ressonância nuclear magnética
rpm: rotação por minuto
TC: tomografia computadorizada
UV: ultravioleta
vs: *versus*
v/v: volume/volume
1U: ácido 1-metilurico
7U: ácido 7-metilurico
13U: ácido 1,3-dimetilurico
17U: ácido 1,7-dimetilurico
37U: ácido 3,7-dimetilurico
UDPGT: uridino-difosfato,glicuroniltransferase
XO: xantina oxidase

1X: 1-metilxantina

3X: 3-metilxantina

7X: 7-metilxantina

13X: 1,3-dimetilxantina (teofilina)

17X: 1,7-dimetilxantina (paraxantina)

37X: 3,7-dimetilxantina (teobromina)

137X: 1,3,7-trimetilxantina (cafeína)

LISTA DE SÍMBOLOS

AUC: área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo

AUC^{SS}_{0-12} : área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo no intervalo de dose

C: concentração

C_{max} : concentração plasmática máxima

Cl/fm: *clearance* de formação do metabólito

C_{ss} : concentração plasmática no estado de equilíbrio

Cl_T: *clearance* total

h: hora

Kel: constante de velocidade de eliminação

Kf: constante de velocidade de formação

Kg: quilograma

M: molar

mg: miligrama

min: minuto

mL: mililitro

mm: milímetro

n: número amostral

pKa: constante de ionização

®: marca registrada

t: tempo

$t_{1/2}$: meia-vida de eliminação

$t_{1/2f}$: meia-vida de formação

t_{max} : tempo para atingir C_{max}

μg: micrograma

μL: microlitro

μm: micrometro

μV: microvolt

RESUMO

RODRIGUES, I. Interação de antagonistas H₂ no metabolismo enantiosseletivo do albendazol em pacientes com neurocisticercose. Cafeína como fármaco marcador do CYP1A2. 2004. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O estudo investiga a associação da ranitidina ou da cimetidina no metabolismo enantiosseletivo do albendazol, administrado em regime de dose múltipla (7,5 mg/Kg/12 h) a pacientes (n = 27) portadores da forma ativa da neurocisticercose intraparenquimatosa. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a medicação associada (controle, cimetidina 800 mg/dia ou ranitidina 300 mg/dia). No 8º dia de tratamento com o albendazol, os pacientes receberam 100 mg de cafeína como fármaco marcador do CYP1A2, sendo colhidas amostras seriadas de sangue (0-24 h), uma amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR, 0-12 h) e amostras de urina (0-8, 8-16, 16-24 h). Os metabólitos do albendazol no plasma e no LCR foram analisados por HPLC, em coluna de fase quiral e detecção por fluorescência. A cafeína e seus metabólitos foram quantificados por HPLC, em coluna RP Select B e detecção por ultravioleta. As seguintes diferenças ($p \leq 0,05$) foram observadas para o (+)-sulfóxido de albendazol (mediana), respectivamente, nos grupos controle e cimetidina: C_{max} 255,0 vs 562,9 ng/mL, AUC^{SS}_{0-12} 1,80 vs 4,87 $\mu g \cdot h/mL$ e Cl/fm 2,32 vs 0,98 L/h.Kg. Considerando que os parâmetros farmacocinéticos do (-)-sulfóxido de albendazol não foram alterados, os dados sugerem que a cimetidina inibe de maneira enantiosseletiva a sulfonação do (+)-sulfóxido de albendazol. A ranitidina não alterou o metabolismo enantiosseletivo do albendazol. A inibição do CYP1A2 no grupo ranitidina foi demonstrada pela redução ($p \leq 0,05$) do *clearance* total da cafeína (controle 0,15 vs cimetidina 0,10 vs ranitidina 0,15 mL/min.Kg) e das razões metabólicas em plasma (controle 1,0 vs cimetidina 0,48 vs ranitidina 0,84) e urina (controle 7,10 vs cimetidina 3,16 vs ranitidina 5,51). Os coeficientes de correlação ($p \leq 0,05$) obtidos entre os *clearances* de formação do (+)-sulfóxido de albendazol e (-)-sulfóxido de albendazol e as razões metabólicas da cafeína em plasma e urina indicam o envolvimento do CYP1A2 na sulfonação do sulfóxido de albendazol. Concluindo, a associação de ranitidina ou cimetidina com o albendazol resulta em concentrações plasmáticas e no LCR de ambos os enantiômeros do sulfóxido de albendazol compatíveis com a eficácia do albendazol no tratamento da neurocisticercose.

Palavras-chave: albendazol, neurocisticercose, enantiômeros, farmacocinética, cafeína, CYP1A2.

ABSTRACT

The association of ranitidine or cimetidine in the enantioselective metabolism of albendazole was studied after administration in a multiple dose regimen (7.5 mg/kg/12 h) to patients (n = 27) with the active form of intraparenchymatous neurocysticercosis. The patients were divided into 3 groups according to the associated medication (control, cimetidine 800 mg/day or ranitidine 300 mg/day). On the 8th day of albendazole treatment, the patients received 100 mg caffeine as a CYP1A2 marker drug and were submitted to collection of serial blood samples (0-24 h), one sample of cerebrospinal fluid (CSF, 0-12 h), and urine samples (0-8, 8-16, 16-24 h). The albendazole metabolites in plasma and CSF were analyzed by HPLC on a chiral phase column and by fluorescence detection. Caffeine and its metabolites were quantified by HPLC on an RP Select B column and by ultraviolet detection. The following differences ($p \leq 0.05$) were observed for (+)-albendazole sulfoxide (median) between the control and cimetidine group, respectively: C_{max} 255.0 vs 562.9 ng/mL, AUC^{SS}_{0-12} 1.80 vs 4.87 $\mu\text{g.h/mL}$ and Cl/fm 2.32 vs 0.98 L/h.kg. Since the pharmacokinetic parameters of (-)-albendazole sulfoxide were unchanged, the data suggest that cimetidine inhibits the sulfonation of (+)-albendazole sulfoxide in an enantioselective manner. Ranitidine did not alter the enantioselective metabolism of albendazole. The inhibition of CYP1A2 in the ranitidine group was demonstrated by the reduction ($p \leq 0.05$) of total caffeine clearance (control 0.15 vs cimetidine 0.10 vs ranitidine 0.15 mL/min.kg) and of the metabolic ratios in plasma (control 1.0 vs cimetidine 0.48 vs ranitidine 0.84) and urine (control 7.10 vs cimetidine 3.16 vs ranitidine 5.51). The correlation coefficients ($p \leq 0.05$) obtained between the clearance of formation of (+)-albendazole sulfoxide and (-)-albendazole sulfoxide and the metabolic ratios of caffeine in plasma and urine suggest the involvement of CYP1A2 in the sulfonation of albendazole sulfoxide. In conclusion, the combination of ranitidine or cimetidine with albendazole results in plasma and CSF concentrations of the two enantiomers of albendazole sulfoxide that are compatible with the efficacy of albendazole in the treatment of neurocysticercosis.

Key-words: albendazole, neurocysticercosis, enantiomers, pharmacokinetics, caffeine, CYP1A2.

I INTRODUÇÃO

1. NEUROCISTICERCOSE HUMANA

A neurocisticercose humana (NCC), infecção causada pelo estágio larval do platelminto *Taenia solium*, é a parasitose mais comum do sistema nervoso humano^{17,56,64} e a principal causa de crise epilética adquirida em países em desenvolvimento, onde a prevalência da epilepsia ativa é 2 vezes superior à dos países desenvolvidos¹⁷. O ser humano a adquire quando, acidentalmente, torna-se o hospedeiro intermediário no ciclo da teníase, ao ingerir ovos do parasita eliminados nas próprias fezes ou contaminantes da água e de alimentos^{7,17,46,55,61,65,73}. Embora os cistos possam se desenvolver em qualquer tecido humano, eles têm predileção pelo sistema nervoso central, músculo esquelético, tecidos subcutâneos e olhos⁷. O fenômeno é especialmente observado em áreas deficientes em termos sanitários e higiênicos, a exemplo dos países da América Latina, Ásia e África, onde vem sendo considerado sério problema de saúde pública^{19,35,51,55,61,64,65,66,73}. Embora rara em países desenvolvidos, a NCC vem se tornando uma preocupação crescente em áreas povoadas por imigrantes^{7,8,19,46,51,56,65,73}, a exemplo da região de Los Angeles, Estados Unidos, onde o coeficiente de prevalência registrado foi de 1,6/100.000 habitantes⁵¹. O tempo entre a contaminação e o surgimento dos sinais e sintomas da NCC, bem como a gravidade da doença, dependem do número, tamanho, tipo morfológico (formas simples ou racemosa), condições e localização dos cistos no cérebro, além das reações imunológicas do hospedeiro^{1,46,61,65}.

Em 1993, a cisticercose foi considerada uma doença erradicável pelo *International Task Force for Disease Eradication*, através de medidas como o tratamento farmacológico do seu reservatório natural (suíno) e do ser humano infestado pela *Taenia solium*, da melhoria das condições de higiene e educação sanitária da população e da efetiva inspeção da carne suína comercializada^{7,46,51,61,65}. No Brasil, desde 1988 o Comitê de Prevenção da Cisticercose da Academia Brasileira de Neurologia vem desenvolvendo atividades na tentativa de sensibilizar os mais diversos segmentos da sociedade sobre a gravidade da doença. Naquele ano, pela constatação de elevada frequência de NCC no Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SP) da Universidade de São Paulo, a Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Município lançou o projeto *Ações de Controle do Complexo Teníase/Cisticercose*,

com a posterior implantação da notificação compulsória em 1992. Em nível mais abrangente, a Fundação Nacional da Saúde/Ministério da Saúde iniciou um estudo epidemiológico da teníase/cisticercose em várias áreas endêmicas⁶⁵. Apesar das medidas, a doença ainda é considerada endêmica nos estados de São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Goiás^{19,35,66}, com um coeficiente de prevalência próximo de 50 casos/100.000 habitantes em Ribeirão Preto^{51,64,65,66}. Dados mais recentes reportaram que, no período de 1992 a 1999, o coeficiente de prevalência local foi de 74 casos/100.000 habitantes^{44,61,65}. Pela estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), a NCC é responsável por 50.000 óbitos/ano^{51,55,61,65}, além de um número indeterminado de infectados que sobrevivem apresentando sérias complicações neurológicas, especialmente crises convulsivas epiléticas^{1,7,8,17,28,44,46,51,55,56,65,66,73}, seguidas de síndrome de hipertensão intracraniana, meningite cisticercótica e distúrbios psíquicos^{7,44,46,65,73}.

Evidências clínicas têm demonstrado que o cisticerco permanece clinicamente silencioso devido à tolerância imunológica do paciente, de forma que a doença parenquimatosa sintomática ocorre com a degeneração ou a morte da larva⁴⁶. Torna-se, portanto, essencial o diagnóstico preciso em função da viabilidade do parasita, o qual pode ser classificado em estágios: NCC ativa (cisto com escólex no seu interior, revelado pela tomografia computadorizada como uma área hipodensa) e NCC inativa (cisto calcificado, ou totalmente degenerado, revelado pela tomografia computadorizada como uma área altamente densa)^{46,61,65,73}. Neste contexto, a neuro-imagem, através da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância nuclear magnética (RNM), vem sendo usada como técnica fundamental não apenas à confiabilidade do diagnóstico^{7,44,55,65}, mas também à confirmação de casos até então insuspeitos¹⁹. O resultado tem sido um dramático crescimento do número de casos de NCC, sobretudo nos países em desenvolvimento⁷³. Imagens cerebrais têm revelado que de 50 a 90% de todos os infectados apresentam epilepsia^{46,51}, representando enormes custos sociais e econômicos. Segundo Pal *et al.* (2000), o custo anual decorrente da infecção pelo cisticerco foi estimado em 8,8 , 89 e 85 milhões de dólares nos Estados Unidos, México e Brasil, respectivamente.

Embora questionada no tocante à sua sensibilidade e especificidade, a técnica laboratorial *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), juntamente com a imunofluorescência e a hemaglutinação, em soro e líquido cefalorraquidiano

(LCR) também tem sido empregada no diagnóstico da doença^{7,46,73}. Um ensaio imunológico específico (EITB, *Enzyme-Linked Immunotransfer Blot*) utilizando glicoproteína antigênica foi desenvolvido para o imunodiagnóstico da cisticercose humana com maior grau de sensibilidade (98%) e de especificidade (100%)^{7, 73}.

2. FARMACOTERAPIA

Até recentemente, não havia terapia farmacológica específica para a NCC^{15,44}, sendo os corticosteróides a alternativa medicamentosa de caráter paliativo^{15,56,57}. Atualmente, a farmacoterapia da NCC envolve 3 principais linhas: fármacos cisticidas, corticosteróides para o tratamento anti-inflamatório e fármacos para o tratamento de distúrbios neurológicos (epilepsia, cefaléia e distúrbios comportamentais). Pacientes com NCC parenquimatosa inativa não mostram qualquer evidência da presença de cistos viáveis ou em degeneração, descartando o emprego de cisticidas, mas não de anticonvulsivantes. Convulsões secundárias à NCC usualmente respondem bem aos anticonvulsivantes de primeira linha, incluindo a fenitoína, o fenobarbital e a carbamazepina^{17,73}, embora haja polêmica em relação à associação entre a epilepsia e a NCC^{7,8,65}. Sem terapia cisticida, o cisticerco geralmente degenera em 3 a 6 anos. Em alguns casos, ocorre calcificação, levando à NCC inativa a qual, em geral, requer terapia anticonvulsivante contínua⁷³. Há várias publicações relatando a terapia cisticida associada ou não a anticonvulsivantes, embora vários autores questionem a sua eficácia^{7,8,46,73}. Segundo estes autores, a terapia cisticida parece acelerar a resolução dos cistos, mas pode estar associada à exacerbação de sintomas neurológicos, havendo, inclusive, o risco de edema cerebral generalizado e morte de pacientes com múltiplos cistos. Os autores argumentam, ainda, que os estudos para estabelecimento da terapêutica cisticida falharam na seleção dos pacientes e na interpretação dos resultados obtidos, além do fato de que a evolução natural da doença revela-se habitualmente benigna. Infelizmente, estas controvérsias têm promovido confusão e decisões equivocadas no manejo clínico da NCC, especialmente onde a doença não é diagnosticada diariamente¹⁷. Em recente encontro em Lima (Peru), especialistas na doença chegaram a um consenso quanto a um guia terapêutico mínimo para o tratamento da NCC¹⁷, fundamentado no tipo de

NCC (parenquimatosa ou extra-parenquimatosa) e no número de cistos. Nas formas branda a moderada da doença parenquimatosa viável (1 a 100 cistos vivos), recomenda-se o tratamento com antiparasitário associado a esteróides, caso surjam reações inflamatórias provocadas pela morte da larva; na forma grave (mais de 100 cistos), tratamento antiparasitário com altas doses de esteróides ou apenas o controle clínico com esteróides. Na forma parenquimatosa com os cistos em degeneração, recomenda-se apenas acompanhamento através de exames de neuro-imagem ou tratamento antiparasitário com esteróides, caso surjam sintomas decorrentes do tratamento cisticida. Na forma parenquimatosa com cisto calcificado não é recomendado o tratamento com antiparasitário¹⁷.

Entre os cisticidas, o praziquantel, composto isoquinolínico, foi o primeiro fármaco a evidenciar potencial eficácia no tratamento da NCC na década de 80^{56,57,73}. Em estudo controlado, 26 pacientes com diagnóstico de NCC parenquimatosa receberam diariamente *per oral* (p.o.) 50 mg/Kg de praziquantel durante 2 semanas. No último dia de tratamento, as neuro-imagens demonstraram concentração de contraste radiológico em torno dos cistos de vários pacientes incluídos no estudo, evidenciando um aumento da permeabilidade da membrana celular ao cálcio, causando contratura e paralisia do parasita⁵⁶.

O albendazol, cisticida e anti-helmíntico benzimidazólico, tem sido amplamente aceito na medicina veterinária para o tratamento de helmintoses intestinais, hepáticas e pulmonares^{14,57,70}. No início dos anos 80, ele foi introduzido na medicina humana, inicialmente para o tratamento da hidatidose e, posteriormente, para a NCC^{15,62}. No segundo caso, 7 pacientes com diagnóstico de NCC parenquimatosa receberam p.o. 15 mg/Kg de albendazol, em 3 doses diárias durante 1 mês. No 30º dia do regime terapêutico, a avaliação dos pacientes por TC revelou uma redução de 75% do número inicial de cistos; 3 meses após o final da terapia, a redução chegou a 86%, superando, inclusive, a eficácia do praziquantel (67%) relatada pelo grupo em estudo anterior¹⁵ e por Takayanagui e Jardim (1992). Recentemente, tem sido relatada eficácia cisticida no tratamento da NCC em regimes de dosagem de 7,5 mg/Kg/12 h durante 8 dias^{12,22,57}. A principal evidência da melhora clínica do paciente com NCC parenquimatosa após terapia com albendazol foi relatada por Garcia *et al.*(2002). Um dos estudos retrospectivos relatados pelos autores revelou que 100% dos pacientes não tratados (n = 49) apresentaram crises convulsivas, comparados aos 46% (n = 118) dos pacientes

tratados com albendazol. Em outro estudo relatado, a proporção foi de apenas 17% (n = 95; tratados), contra 74% (n = 27; não tratados). Recentemente, Garcia *et al.* (2004) num estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo, concluíram que a terapia parasiticida com albendazol é eficaz, propiciando melhor controle de crises epiléticas generalizadas, resultando em melhor qualidade de vida em relação aos pacientes recebendo apenas tratamento sintomático.

Steiger *et al.* (1990) reportaram dados relativos à toxicidade do albendazol. Segundo os autores, pode ocorrer elevação das transaminases, independentemente do esquema posológico, indicando o potencial hepatotóxico do fármaco inalterado. Neutropenia e alopecia também têm sido relatadas⁵⁹. Adicionalmente, a sua administração na NCC pode induzir reações adversas temporárias e alterações bioquímicas no LCR, decorrentes do processo inflamatório gerado pela morte do parasita, a exemplo do que ocorre com outros fármacos antiparasitários^{15,56}.

3. FARMACOCINÉTICA DO ALBENDAZOL

O albendazol, carbamato do [metil-5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il], tem tido ampla aceitação no tratamento da NCC desde os anos 80, o que tem alavancado inúmeros estudos *in vivo* e *in vitro* relativos ao seu perfil farmacocinético.

Vários estudos clínicos têm revelado grande variabilidade interindividual na absorção gastrointestinal do albendazol, resultando em baixa biodisponibilidade^{22,36,38,53,71}. Embora o mecanismo envolvido ainda não tenha sido elucidado, é possível que a dissolução da forma farmacêutica e a solubilização do fármaco no trato gastrointestinal sofra influência do pH gástrico, resultando numa absorção errática^{24,36,53}. Recentemente, Jung *et al.* (1998) estudaram *in vitro* o processo de absorção do albendazol, após a determinação das suas propriedades físico-químicas e as de seu principal metabólito, sulfóxido de albendazol (ASOX). Os autores encontraram valores de pKa de 10,47 para o albendazol e de 9,79 para o ASOX, atribuíveis à perda do próton do grupamento amina na posição 1 (figura 1). Suas solubilidades sugerem um segundo valor de pKa para ambos os compostos; respectivamente, 2,90 e 0,30, atribuíveis à protonação do nitrogênio na posição 3 do

anel imidazólico (figura 1). A solubilidade dos compostos foi baixa em vários solventes avaliados (TABELA 1).

Figura 1 - Estrutura química do albendazol.

TABELA 1. Solubilidade (mg/mL) do albendazol e do sulfóxido de albendazol²⁴.

Solvente	Albendazol	Sulfóxido
		de albendazol
metanol	0,25	0,23
etanol	0,35	0,02
dimetilsulfóxido	5,00	0,16
clorofórmio	2,00	0,23
acetona	0,83	0,04
ácido acético	5,00	2,00
HCl 0,1 M	0,04	0,90
HCl 1 M	1,25	10,00

De acordo com os valores de pKa determinados, os autores inferiram que o albendazol está, predominantemente, na forma não dissociada na faixa de pH

de 6 a 9, o que explicaria sua absorção intestinal por difusão passiva, embora limitada pela solubilização do fármaco no fluido intestinal. Os autores reportaram a possibilidade de absorção no estômago, aparentemente atribuída à maior velocidade de dissolução da forma farmacêutica e maior solubilidade do fármaco em meio ácido, seguida da perda do próton quando em contato com a membrana da mucosa gástrica. A conclusão final de Jung *et al.* (1998) foi que o fator solubilidade, e não o processo de absorção em si, é o passo limitante na velocidade de absorção do fármaco. Com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade do albendazol, tem sido estudada a possibilidade de sua comercialização na forma farmacêutica de lipossoma⁷⁰ ou sua administração associada a surfactantes⁴⁸.

Marriner *et al.* (1986) avaliaram o efeito dos lípides da dieta na absorção gastrointestinal do albendazol em um grupo de voluntários que receberam 400 mg do fármaco após 12 horas de jejum. Duas semanas após, os mesmos voluntários receberam a mesma dose de albendazol com 20 mL de óleo de oliva em 100 mL de leite. Após quantificação do ASOX em plasma, os autores não encontraram diferença significativa na concentração plasmática nas 2 situações, tornando inconclusivos os seus resultados. Outros autores concluíram que a presença dos lípides da dieta no trato gastrointestinal aumenta o fluxo local de bile, melhorando a absorção do albendazol pela ação detergente dos sais biliares^{31,32,57,62}, resultando em aumento da concentração plasmática máxima (C_{max}) do ASOX em 4 a 8 vezes⁵³. Há registros de pacientes sob investigação clínica que, após doses orais de albendazol, apresentaram picos secundários de concentração plasmática, possivelmente porque o albendazol não absorvido solubilizou-se na secreção biliar ou porque a dissolução da formulação comercial foi lenta e errática^{22,57}.

No ser humano, o albendazol sofre extenso e rápido metabolismo de primeira passagem gastrointestinal e hepático^{22,36,48,53,59,62,64,70}, resultando em baixa biodisponibilidade do fármaco inalterado após administração *p.o.* Os principais processos metabólicos são a hidrólise da função carbamato e a extensa oxidação do átomo de enxofre da cadeia lateral (figura 1), mediados por 2 sistemas enzimáticos microsossomais distintos^{5,40,48,57,59,62,64,70}: flavina monooxigenase (FMO), aparentemente envolvida no metabolismo do albendazol a ASOX, e citocromo P450 (CYP), envolvido no metabolismo do ASOX a sulfona de albendazol (ASON) (figura. 2). Estudos do metabolismo do albendazol em microsossomo hepático humano

confirmaram a participação de ambos os sistemas enzimáticos, embora com predomínio do CYP (aproximadamente 70%), principalmente CYP3A4²⁸. Tem sido registrada variabilidade de 5 a 10 vezes na atividade metabólica do CYP3A4 intestinal e hepático entre indivíduos, sugerindo relevante contribuição na variabilidade cinética de fármacos²⁸. Redondo *et al.* (1999) investigaram a participação de sistemas enzimáticos intestinais na eliminação pré-sistêmica do albendazol em ratos tratados com albendazol *p.o.* durante 21 dias. Os resultados obtidos confirmaram a participação dos sistemas enzimáticos FMO e CYP na sulfoxidação intestinal do albendazol e detectaram a secreção ativa do ASOX para a luz intestinal. Segundo os autores, a secreção intestinal observada foi decorrente da natureza hidrofílica do ASOX e da existência de carreadores na mucosa intestinal, significando uma importante modificação na teoria de que a baixa biodisponibilidade do albendazol seria devido à sua absorção restrita. Recentemente, Nagy *et al.* (2002) investigaram o efeito do suco de toranja na biodisponibilidade do albendazol em voluntários sadios tratados com dose única. Segundo os autores, os maiores valores de C_{max} e de AUC do ASOX observados em relação ao grupo controle, poderiam ser explicados pela indução da glicoproteína P e inibição do CYP3A intestinal. No entanto, Merino *et al.* (2002) demonstraram que o albendazol não é substrato ou inibidor da glicoproteína P.

A alta eliminação pré-sistêmica do albendazol em roedores, ruminantes e no homem resulta em concentrações plasmáticas abaixo dos limites de quantificação dos métodos cromatográficos disponíveis²², o que tem limitado os estudos farmacocinéticos aos seus metabólitos oxidados. Marriner *et al.* (1986) descreveram a farmacocinética do albendazol em voluntários sadios tratados com 400 mg (dose única) de albendazol *p.o.* Os valores de C_{max} encontrados oscilaram entre 0,04 a 1,24 $\mu\text{g/mL}$, confirmando a variabilidade inter-individual descrita na literatura. Jung *et al.* (1992) investigaram a disposição cinética do ASOX em 8 pacientes com NCC tratados diariamente com 15 mg/Kg de albendazol durante 8 dias. Os valores de C_{max} e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), do ASOX variaram entre 0,5 – 3,0 $\mu\text{g/mL}$ e 6 – 15 horas, respectivamente.

A enantiosseletividade na disposição cinética de fármacos racêmicos tem despertado interesse considerável nas últimas décadas, sendo o metabolismo o principal processo responsável pela enantiosseletividade; logo, qualquer alteração da atividade enzimática poderá afetar a disposição cinética do fármaco e, por

extensão, sua atividade biológica²⁶. O átomo de enxofre do grupo benzimidazol (figura 1), representa um centro de assimetria, o que implica na formação de enantiômeros (+) e (-)-ASOX durante a reação de sulfoxidação do albendazol. Não há dados na literatura relativos a qual enantiômero, ou se ambos, tem atividade biológica no tratamento da NCC e qual a concentração efetiva⁶². Moroni *et al.* (1995) reportaram que em microssomo de fígado de rato a FMO favorece a formação do enantiômero (+)-ASOX, enquanto que o CYP2D6 e/ou CYP2A1 formam predominantemente (-)-ASOX. O CYP3A, segundo os autores, promovem a formação de quantidades equivalentes de ambos os enantiômeros. Rawden *et al.* (2000) reportaram que a sulfoxidação do albendazol em microssomo de fígado humano parece ser mediada em proporções semelhantes pela FMO3 e pelo CYP; principalmente o CYP3A4. Amri *et al.* (1988) reportaram o envolvimento do CYP na sulfonação do albendazol em ratos. No homem, não há dados relativos às isoformas envolvidas na sulfonação do ASOX³⁴.

Marques *et al.* (1999) investigaram a enantiosseletividade na disposição cinética do ASOX em pacientes com diagnóstico de NCC tratados com albendazol em regime de doses múltiplas (5 mg/Kg/8 h durante 8 dias). Os resultados demonstraram um aumento na razão enantiomérica (+)/(-)-ASOX em função do tempo, sugerindo sulfonação preferencial do isômero (-) e conseqüente acúmulo do seu antípoda. Os resultados descritos por Marques *et al.* (1999) confirmaram os dados reportados por Delatour *et al.* (1991a) e Benoit *et al.* (1992) a partir do estudo *in vivo* em ruminantes. Delatour *et al.* (1991b) compararam a enantiosseletividade na sulfoxidação intestinal do albendazol no homem, cão e rato. As proporções dos antípodas no tempo zero não diferiram significativamente daquelas verificadas no racemato. Dez horas após, a razão de concentração plasmática do (+)-ASOX/(-)-ASOX foi de 13,1 , 9,3 e 0,6 para o homem, cão e rato, respectivamente. Segundo os autores, provavelmente a FMO e o CYP atuaram similarmente na sulfoxidação intestinal, de forma que o produto global foi próximo da mistura racêmica, conforme relatado mais tarde por Moroni *et al.* (1995). A posterior variação da razão enantiomérica pode ter sido conseqüência da enantiosseletividade na sulfonação do ASOX pelo CYP. O resultado da enantiosseletividade da FMO na formação do isômero (+)-ASOX em ratos foi estimado em um excesso entre 39 e 56%, enquanto que o CYP formou maior quantidade do isômero (-)-ASOX (excesso estimado em 50 a 69%)⁴⁰. Por outro lado,

a sulfonação do ASOX CYP-dependente em ratos é reconhecidamente enantiosseletiva¹⁴; logo, a possibilidade do consumo seletivo do isômero (-)-ASOX poderia explicar o aumento da razão enantiomérica em função do tempo naquela espécie animal¹⁴. Na avaliação do perfil plasmático de ambos os enantiômeros, os resultados descritos sugeriram maior contribuição do enantiômero (+)-ASOX.

A concentração do isômero (+)-ASOX encontrada por Takayanagui *et al.* (2002) no plasma de pacientes portadores de NCC foi, aproximadamente, 9 vezes mais alta, comparada à do seu antípoda⁶². Os dados apresentados pelos autores apontaram uma variação na razão enantiomérica em função do tempo pós-administração do albendazol, tendendo à redução em 2 a 3 horas, seguida de aumento na fase de eliminação, confirmando as evidências já descritas de formação preferencial do (-)-ASOX e acúmulo do (+)-ASOX. Considerando que a distribuição do isômero (+)-ASOX para o LCR se dá por processo passivo⁶², sua maior concentração no plasma, em relação ao isômero (-)-ASOX, explicaria o seu maior acúmulo local em relação ao seu antípoda (cerca de 3 vezes)⁶² e a eficácia terapêutica na NCC⁴⁴.

Em estudo recente, Marques *et al.* (2002) investigaram as isoformas do CYP envolvidas na sulfonação do ASOX em pacientes portadores de NCC, usando a antipirina como fármaco marcador. Os resultados encontrados apontaram uma correlação significativa ($r^2 = 0,67$) entre o *clearance* total da antipirina e o *clearance* de formação (Cl_f/fm) do ASON, sugerindo o envolvimento de isoformas do CYP, incluindo o CYP1A2. Apesar da evidência de envolvimento do CYP1A1/2 no metabolismo do albendazol em ratos², a sua participação no metabolismo do albendazol no homem ainda não está clara.

A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O ALBENDAZOL

FMO3
CYP1A2
CYP3A4

CYP1A2 ?

Figura 2 – Metabolismo do albendazol no homem⁶⁴.

4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O ALBENDAZOL

Durante a terapia cisticida, ocorre exacerbação dos sinais e sintomas neurológicos, atribuídos à reação inflamatória provocada pela morte da larva. Por esta razão, é comum a administração simultânea de corticosteróides para a prevenção do edema e da hipertensão intracraniana^{17,44,57,65}. A dexametasona, um indutor do CYP3A em ratos⁶⁴, está entre os corticosteróides mais empregados, em geral, na dose entre 4,5 e 12 mg/dia¹⁷. Após administração oral de 15 mg de albendazol associado a 8 mg de dexametasona durante 7 dias, observou-se o aumento de 50% na concentração plasmática de ASOX⁵⁷. Esta interação tem um papel favorável no tratamento da NCC e da inflamação decorrente, indicando que, ao contrário do praziquantel, o albendazol e a dexametasona podem ser administrados simultaneamente, sem prejuízo da eficácia cisticida⁵⁷. Moroni *et al.* (1995) estudaram o perfil da sulfoxidação do albendazol em microsomo de fígado de ratos pré-tratados com dexametasona. De acordo com os resultados, o aumento da sulfoxidação em 4 vezes não apenas confirmou o envolvimento do CYP3A, mas também a atividade indutora da dexametasona sobre a isoforma 3A1 naquela espécie animal. Por outro lado, os dados obtidos por Takayanagui *et al.* (1997) em pacientes portadores de NCC sugeriram que a dexametasona inibe a eliminação do ASOX, embora não tivesse efeito sobre a sua formação. Marques *et al.* (1999) reportaram que a dexametasona não modificou a razão enantiomérica do ASOX em pacientes com NCC.

As crises convulsivas epiléticas representam a principal manifestação neurológica da NCC. A relevância clínica dos estudos de interação farmacológica entre os anticonvulsivantes e o albendazol baseia-se na alta frequência do uso combinado destes fármacos durante o tratamento da NCC. A fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital aumentaram significativamente a quantidade e a atividade das famílias CYP2C, CYP3A e uridino-difosfatoglicuronil transferases (UDPGT)²⁸. Lanchote *et al.* (2002) investigaram o efeito da fenitoína, da carbamazepina e do fenobarbital sobre o metabolismo enantiosseletivo do albendazol em pacientes com NCC recebendo antiepiléticos há, pelo menos, 3 meses. A disposição cinética dos metabólitos do albendazol foi determinada no estado de equilíbrio durante o intervalo de dose (12 h) no 8º dia de tratamento. Os dados obtidos pelos autores mostraram redução nas concentrações plasmáticas de

ambos os enantiômeros, sugerindo que a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital induziram o metabolismo oxidativo do albendazol de forma não enantiosseletiva. Por outro lado, nenhuma alteração foi verificada sobre os parâmetros farmacocinéticos que caracterizam a formação dos enantiômeros. Considerando que estes anticonvulsivantes são indutores do CYP3A4 e que esta tem participação relevante na formação do ASOX, seria razoável esperar variações naqueles parâmetros, segundo os autores.

A cimetidina, antagonista de receptores H_2 , tem sido empregada no tratamento da úlcera péptica e na minimização do desconforto gástrico associado à farmacoterapia⁵⁰. Clinicamente, têm sido observadas alterações dos parâmetros farmacocinéticos e do perfil metabólico de benzodiazepínicos, β -bloqueadores e xantínicos co-administrados com cimetidina⁵⁰. Recentemente, tem sido dada maior atenção ao possível efeito benéfico da associação entre a cimetidina e o albendazol. Wen *et al.* (1996) reportaram significativa atividade cisticida do albendazol associado à cimetidina (2 mg, intramuscular) em ratos infectados intraperitonealmente com *Echinococcus multilocularis*, em relação ao grupo tratado apenas com albendazol⁷¹. Os resultados de estudos clínicos em pacientes portadores de equinococose, tratados com a combinação albendazol/cimetidina, apontaram maiores concentrações de ASOX no fluido cístico, comparadas às concentrações encontradas em pacientes tratados apenas com albendazol⁵³. Estudos anteriores já apontavam o aumento da eficácia clínica do mebendazol e do albendazol associados à cimetidina, sugerindo alteração no metabolismo destes fármacos^{4,71}. Schipper *et al.* (2000) estudaram as concentrações plasmáticas de ASOX em voluntários sadios que receberam diferentes doses de albendazol associado ou não à cimetidina. No grupo que recebeu albendazol/cimetidina, a C_{max} média do ASOX foi 52% menor em relação ao grupo que recebeu apenas albendazol, enquanto que a meia-vida de eliminação reportada foi 2,6 vezes superior no primeiro grupo, comparado ao grupo albendazol. Os autores concluíram que a biodisponibilidade do albendazol sofre influência do pH gástrico e, possivelmente, da atividade inibitória enzimática da cimetidina, em conformidade com os dados relatados por outros autores^{32,50,64,65}.

Chang *et al.* (1992), trabalhando com microssomo de fígado de ratos tratados com cimetidina, reportaram que o CYP2C11 foi inibido em 60 a 70%, aparentemente, através da formação de um complexo estável com a enzima³²,

enquanto que os CYP3A1/2, CYP2B1/2 e CYP2A1 não foram afetados. Outros estudos têm relatado seletividade e um alto nível de variabilidade no seu potencial inibitório, em função da isoforma e do substrato envolvidos⁵⁰. O CYP3A4, por exemplo, teve sua atividade *in vitro* reduzida em 11% pela cimetidina, se o substrato avaliado era a eritromicina (reação de desmetilação), contra 70%, se o substrato era a nifedipina (reação de aromatização). Os CYP1A2, 2E1, 2C9 e 2D6, também avaliados *in vitro*, tiveram suas atividades inibidas em 23, 32, 36 e 80% respectivamente⁵⁰. As bases farmacológicas da interação com a cimetidina ainda não foram elucidadas, mas é possível que ocorra inibição da atividade enzimática de isoformas do CYP envolvidas com o metabolismo do albendazol⁵³. Comparada à cimetidina, a afinidade do seu congênere ranitidina pelo CYP *in vivo* foi estimada em, aproximadamente, 10 vezes menor, o que sugeria menor potencial inibitório sobre as enzimas^{49,50}.

A auto-indução metabólica também tem sido discutida como provável fator interferente na biodisponibilidade do albendazol, especialmente em populações residentes em regiões onde as doenças parasitárias são endêmicas e que usam antiparasitários por períodos prolongados³. Amri *et al.* (1988) reportaram indução da atividade do CYP em ratos tratados com albendazol (10,6 mg/Kg, *p.o.*) durante 21 dias. A disposição cinética dos metabólitos do albendazol relatada pelos autores indicou aumento da sulfonação do ASOX no grupo de animais tratados com albendazol. Villaverde *et al.* (1995) reportaram que a concentração do CYP encontrada em microsossomos de ratos tratados com albendazol foi 5 vezes superior à de ratos não tratados, indicando que o albendazol é um potencial indutor da própria oxidação. Bapiro *et al.* (2002) reportaram aumento da atividade do CYP1A1/2 em células hepáticas humanas tratadas com albendazol (1 a 5 μ M) durante 24 horas. Segundo os autores, os resultados obtidos sustentam a hipótese de que a indução do metabolismo do ASOX, mediada pelo CYP1A1, poderia explicar a baixa biodisponibilidade deste metabólito em pacientes usuários de albendazol. Steiger *et al.* (1990) observaram redução da concentração plasmática do ASOX em pacientes portadores de equinococose alveolar tratados com albendazol (200 mg/8h) durante várias semanas, intercaladas por 2 semanas de suspensão do fármaco. Segundo os autores, os seus resultados indicam a auto-indução.

5. CAFEÍNA COMO FÁRMACO MARCADOR

Mais de 30 isoformas do CYP têm sido identificadas no fígado humano, das quais, várias exibem atividade polimórfica sob controle genético. As famílias 1, 2 e 3 do CYP metabolizam inúmeros fármacos de uso clínico, sendo que as isoformas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4/5 são responsáveis pelo metabolismo de 80% destes fármacos³⁷. Vários estudos têm demonstrado a potencial relação entre a atividade de algumas das isoformas do CYP e o risco de doenças como o câncer e a síndrome de Parkinson^{9,10,16,21,30,37,42,45,60,67}.

O CYP1A2 representa cerca de 15% do teor total de CYP e, no homem, tem sido detectado apenas no fígado^{10,30,42,45}. Vários relatos o têm descrito na ativação metabólica de vários carcinógenos, incluindo aminas aromáticas, micotoxinas e estrógenos. Entre os fármacos de uso terapêutico, seus principais substratos são a cafeína, a teofilina, a fenacetina, o paracetamol, a nicotina, a tacrina, a imipramina e a clozapina^{9,10,16,30,37,42}. A indução do CYP1A2 tem sido descrita como consequência do consumo de cigarros, de fármacos (omeprazol, fenitoína, rifampicina) e de alimentos (vegetais crucíferos e carne defumada)^{6,16,21,30,54,67}. Relativamente poucos compostos parecem inibir sua atividade *in vivo*; entre eles, a fluvoxamina, o enoxacino, o ciprofloxacino, a mexiletina, o verapamil, os contraceptivos orais, a cafeína, a cimetidina e a naringenina (presente no suco de toranja)^{16,30,37,39,45,67}. Martinez *et al.* (1999) avaliaram o perfil de inibição do CYP1A2 pela cimetidina, ranitidina e ebrotidina em microsomo hepático humano. Os resultados mostraram 52% de redução da atividade enzimática pela cimetidina, enquanto que seus congêneres não evidenciaram inibição significativa estatisticamente. Assim, a variabilidade individual na atividade do CYP1A2, seja por fatores genéticos ou ambientais, pode influenciar a resposta farmacológica, bem como a suscetibilidade a carcinógenos¹⁰, havendo, inclusive, relatos de distribuição polimórfica (bimodal ou trimodal) de sua atividade entre a população^{30,39,45}.

Desde a descoberta do polimorfismo do CYP2D6 em 1977³³, esforços significativos têm sido feitos para encontrar métodos confiáveis e minimamente invasivos para a descrição da atividade enzimática *in vivo*. As modernas técnicas da amplificação do DNA têm permitido a caracterização de genes envolvidos na expressão do CYP, embora a fenotipagem forneça informações complementares

cl clinicamente, por combinar características genéticas e fatores ambientais na expressão enzimática⁶⁰.

Vários compostos têm sido testados *in vitro* e *in vivo* como potenciais fármacos marcadores da atividade do CYP1A2. O analgésico fenacetina foi amplamente utilizado para medir sua O-desetilação CYP1A2-dependente, até ser reconhecida como potencial carcinógeno para o homem¹⁰. A teofilina tem sido usada devido à demonstração de que a geração dos metabólitos 3-metilxantina (3X) e ácido 1,3-dimetilúrico (13U) é seletivamente catalisada pelo CYP1A2. A cafeína (137X) tem sido eleita o fármaco marcador de escolha para avaliação da atividade do CYP1A2, devido à sua baixa toxicidade, ao seu grande consumo diário na dieta e às suas favoráveis propriedades farmacocinéticas (rápida e completa absorção gastrointestinal, baixa ligação às proteínas plasmáticas, mínima eliminação pré-sistêmica e extenso metabolismo hepático)^{20,25,39,45}. O fármaco sofre uma complexa sequência de reações metabólicas *in vivo* (figura 3). As desmetilações nas posições N₁, N₃ e N₇ do anel têm grande relevância na formação dos metabólitos primários teobromina (37X), paraxantina (17X) e teofilina (13X). Estudos *in vitro* têm demonstrado que a N₃-desmetilação é mediada especificamente pelo CYP1A2, enquanto que a N₁ e a N₇-desmetilações envolvem o CYP1A2 e outras isoformas do CYP^{9,10,16,39,43,45,69}. As 3 vias metabólicas juntas são responsáveis por cerca de 95% do metabolismo primário da cafeína, com destaque para a N₃-desmetilação, a qual contribui com cerca de 80%^{10,16,25,39,42,43,45,68}. Uma vez formadas, as 3 dimetilxantinas estão sujeitas a extensivo metabolismo para monometilxantinas (1X, 3X e 7X), as quais poderão ser oxidadas para os ácidos 1- e 7-metilúrico (1U e 7U) correspondentes. Novamente, o CYP1A2 é a principal isoforma envolvida na reação de N-desmetilação, enquanto que a xantina oxidase (XO) parece ser a principal enzima envolvida na 8-hidroxilação das monometilxantinas, exceto a 3X. Alternativamente, as 3 dimetilxantinas poderão ser oxidadas diretamente para os respectivos ácidos dimetilúricos (13U, 17U e 37U), também com a participação do CYP1A2, embora outras isoformas (CYP2A6, 2E1 e 3A4) possam ter igual ou maior importância^{39,43}. Tem sido proposto que a N₇-desmetilação da 17X ocorra via formação de um intermediário instável, formado pela cisão do anel entre C₈ e N₉, o qual sofre posterior acetilação pela NAT₂²⁰ ou rearranjo interno, resultando, respectivamente, em 5-acetil-6-amino-3-metiluracila (AFMU) e 1X. Grant *et al.* (1983) sugeriram que em acetiladores lentos o anel que sofreu cisão tende ao fechamento,

formando 1X. A desformilação do AFMU, que pode ocorrer espontaneamente em urina alcalina, produz 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila (AAMU)³⁹. A formação relativa de cada precursor dimetilxantínico (13X, 17X e 37X) e a extensão do seu metabolismo subsequente determinam as proporções entre os vários metabólitos excretados na urina. Não surpreendentemente, aqueles compostos derivados da 17X, cuja formação contribui com cerca de 80% do *clearance* da cafeína, são os mais abundantes na urina, particularmente, 1X, 1U e AFMU, cuja contribuição soma até 75% dos metabólitos totais^{25,39}.

Figura 3 - Metabolismo da cafeína (137X)⁹.

Fica evidente, portanto, a importância do CYP1A2 no metabolismo da cafeína, embora, em concentrações maiores de substrato, o CYP2E1 e o CYP1A1 possivelmente contribuam para as N-desmetilações³⁹. No entanto, dada a pequena expressão do CYP1A1 no fígado humano, torna-se irrelevante a sua participação no *clearance* da cafeína^{39,67}. Assumindo que o CYP1A2 contribui com cerca de 90% da eliminação da cafeína no ser humano, é razoável admitir que o seu *clearance* oral aparente possa refletir sua atividade *in vivo*⁶⁷. Neste contexto, vários parâmetros têm sido propostos como marcadores da atividade do CYP1A2, incluindo o *clearance* total da cafeína, a razão entre as concentrações plasmáticas ou salivares de 17X e 137X, a excreção pulmonar de ¹³C após administração de cafeína marcada e uma variedade de razões metabólicas na urina^{10,16,20,39,45}. Uma vez que a amostragem não invasiva é preferível, considerações éticas deverão nortear a escolha do índice a ser utilizado na determinação do perfil fenotípico da população estudada⁶⁹. Por este motivo, é comum na literatura a opção pela razão das concentrações molares dos metabólitos excretados na urina³⁹.

Têm sido descritos vários modelos matemáticos que definem as razões metabólicas da cafeína em material biológico para avaliação da atividade *in vivo* do CYP1A2 (Quadro 1), o que reflete a complexidade do metabolismo do fármaco, não apenas pela multiplicidade das vias metabólicas envolvidas, mas também porque os metabólitos primários são produtos e substratos desta isoforma^{43,52}.

QUADRO 1 - RM da cafeína em material biológico⁴³.

1. $[17X] / [137X]$
2. $([17U] + [17X]) / [137X]$
3. $([AFMU] + [1X] + [1U]) / [17X]$
4. $([AFMU] + [1X] + [1U]) / [17U]$
5. $([AFMU] + [1X] + [1U] + [17X]) / 137X$
6. $([AFMU] + [1X] + [17X] + [1U] + [17U]) / 137X$

Campbell *et al.* (1987) propuseram que a razão das concentrações molares dos metabólitos da desmetilação da paraxantina (AFMU, 1U e 1X) e do

metabólito da sua C₈-hidroxilação (17U) poderia fornecer um índice confiável para a avaliação da atividade do CYP; $[(AFMU) + [1U] + [1X)] / [17U]$. A escolha do 17U para compor o denominador da fração, provavelmente, baseou-se no fato de que sua excreção renal apresenta a menor variabilidade inter-individual, comparada aos demais metabólitos da cafeína³⁹. A hipótese dos autores foi testada por comparação entre o *clearance* sistêmico da cafeína (4 mg/Kg) e a razão metabólica obtida em um grupo de 15 indivíduos fumantes e não fumantes. Do estudo, os autores reportaram significativa correlação ($r = 0,91$; $p < 0,001$) entre o *clearance* da cafeína e a razão metabólica avaliada em todos os indivíduos nas frações de urina coletadas entre 8 a 16 e 16 a 24 horas após a ingestão da cafeína. A fração molar do 17U encontrada foi similar entre os voluntários, enquanto que, para os metabólitos desmetilados, ela foi 60% superior nos fumantes, comparados aos não fumantes. Outros autores têm reportado dados que confirmam a indução da atividade do CYP1A2 em fumantes^{9,10,54}.

Tem sido consenso que a N₃-desmetilação da cafeína é o modelo de escolha para a avaliação da atividade do CYP1A2 *in vivo*, embora falte consenso na eleição de um método comum. Variações da razão metabólica sugerida por Campbell *et al.* (1987) têm sido reportadas. Algumas incluem a 17X nos cálculos, tornando crítico o momento da coleta de urina por tratar-se de produto e substrato do CYP1A2^{39, 67}; outras, por outro lado, revelaram baixa correlação com o *clearance* da cafeína⁶⁷. Notariani *et al.* (1995), investigando 5 diferentes razões metabólicas em amostras de urina, reportaram pobres correlações entre a maioria delas. Os autores concluíram que o metabolismo complexo da cafeína e a interferência de diferentes fatores no *clearance* renal dos metabólitos tornam as razões metabólicas urinárias inadequadas na avaliação da atividade *in vivo* do CYP1A2 na população. Segundo outros autores, o uso de razões metabólicas baseadas em metabólitos secundários ou terciários não é ideal, pois estes não são produtos exclusivos do CYP1A2^{16,45}. Argumentam, ainda, que estas razões metabólicas podem variar substancialmente com o fluxo urinário, a etnia e o protocolo analítico adotado. Desta forma, alguns autores têm defendido a razão $[17X] / [137X]$ no plasma, saliva ou urina 5 a 7 horas após administração da cafeína^{10,16}, enquanto que outros atestaram a validade da razão metabólica $[(AFMU) + [1X] + [1U)] / [17U]$ em amostra de urina coletada, no mínimo, 6 a 8 horas após a administração da cafeína¹⁰.

Carrilo *et al.* (1994) sugeriram a razão metabólica $([AFMU] + [1X] + [17X] + [1U] + [17U]) / 137X$ em amostra de urina coletada 8 horas após a administração da cafeína. Argumentaram que a inclusão do 17U no numerador reflete melhor a relação fármaco-metabólitos envolvida na avaliação da atividade do CYP1A2, embora tenham encontrado boa correlação com o índice proposto em 1987 por Campbell *et al.* ($r = 0,76$; $p < 0,001$).

Apesar da polêmica, vários autores têm mostrado significantes correlações entre a razão metabólica sugerida por Campbell *et al.* (1987) e o *clearance* total da cafeína^{10,39,67}.

II OBJETIVOS

- 1. Investigar a interação da cimetidina no metabolismo enantiosseletivo do albendazol em pacientes portadores de neurocisticercose;**
- 2. Investigar a interação da ranitidina no metabolismo enantiosseletivo do albendazol em pacientes portadores de neurocisticercose;**
- 3. Investigar o envolvimento do CYP1A2 no metabolismo enantiosseletivo do albendazol.**

III CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. CASUÍSTICA

Foram investigados pacientes com diagnóstico da forma ativa da NCC intraparenquimatosa, avaliados através de exames clínicos, TC e/ou RMN e teste de ELISA para cisticercose no LCR.

Participaram do estudo 27 pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, adultos (idades entre 18 e 74 anos), ambos os sexos, peso corpóreo entre 43,3 e 108 Kg (TABELA 2), com funções hepática e renal dentro dos limites da normalidade e com indicação para tratamento com albendazol (7,5 mg/Kg/12 horas durante 8 dias). Todos os pacientes foram devidamente informados em detalhes sobre o estudo e assinaram o termo de *Consentimento Livre e Esclarecido*.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Processo HCRP nº 9331/00) (Anexo).

Os pacientes incluídos no estudo, distribuídos nos grupos abaixo de acordo com a medicação associada, foram submetidos também ao teste da cafeína para avaliação da atividade *in vivo* do CYP1A2.

GRUPO CONTROLE: constituído por 8 pacientes em tratamento com albendazol na ausência de fármacos antagonistas do receptor H₂.

GRUPO CIMETIDINA: constituído por 7 pacientes em tratamento com albendazol e cimetidina na dose de 400 mg/12 h.

GRUPO RANITIDINA: constituído por 12 pacientes em tratamento com albendazol e ranitidina na dose de 150 mg/12 h.

A associação de dexametasona e antiepilépticos foi inevitável para vários pacientes incluídos no protocolo, conforme os dados apresentados na tabela 2.

TABELA 2 - Características demográficas dos pacientes.

Grupo	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Fármacos Associados
CONTROLE				
MBS	M	57	68,5	carbamazepina
VBN	F	49	71,7	carbamazepina
JLM	M	34	63,5	carbamazepina
OJO	M	39	57,0	fenitoína
JDS	M	28	67,0	fenitoína
AMR	F	54	69,0	amiodarona, hidroclorotiazida, captopril, estrógenos conjugados, cumarina medroxiprogesterona,
ARB	M	49	92,0	-
JAFF	M	18	64,9	carbamazepina
CIMETIDINA				
JGR	M	33	75,6	carbamazepina
JLU	M	38	70,4	fenobarbital, fenitoína
LDO	M	40	62,0	carbamazepina
AS	M	69	72,0	fenitoína
AEM	M	58	62,7	dexametasona
FPF	M	48	87,8	amitriptilina
JCL	M	38	108,0	carbamazepina
RANITIDINA				
RPA	M	45	66,0	-
GFC	F	18	43,3	carbamazepina
RMPA	F	36	57,2	carbamazepina
JJRR	M	35	61,0	fenobarbital
JAO	M	70	55,8	dexametasona, carbamazepina
SGB	F	41	64,5	dexametasona
DC	F	48	58,8	carbamazepina, metilprednisolona
AFS	F	29	63,5	dexametasona, fenobarbital
WR	M	74	63,0	fenitoína
MLO	F	46	67,5	fenitoína, omeprazol, fenobarbital, dexametasona
NC	M	40	79,0	-
MCCE	F	44	50,4	-
MÉDIA		43,63	67,49	
± EPM		± 2,69	± 2,50	

2. PROTOCOLO CLÍNICO

Os pacientes selecionados receberam albendazol sob a forma de comprimidos (Zentel®, *Smithkline Beecham Laboratórios Ltda*, Rio de Janeiro, RJ), durante 8 dias na dose de 7,5 mg/Kg a cada 12 horas (figura 4).

Os pacientes incluídos no grupo cimetidina receberam cimetidina (Tagamet®, comprimidos, *Smithkline Beecham Laboratórios Ltda*, Rio de Janeiro, RJ) em doses diárias de 800 mg (400 mg/12 h) durante os 8 dias de tratamento com o albendazol.

Os pacientes incluídos no grupo ranitidina receberam ranitidina (Zylium®, comprimidos, *FARMASA Laboratório Americano de Farmacoterapia SA*, São Paulo, SP) em doses diárias de 300 mg (150 mg/12 h) durante os 8 dias de tratamento com o albendazol.

No oitavo dia do protocolo clínico, pela manhã e em jejum de 12 horas, cada paciente recebeu *p.o.* a última dose de albendazol e 1 cápsula gelatinosa contendo 100 mg de cafeína (cafeína anidra USP, *ICN Biomedicals Inc.*, Ohio, EUA) com 200 mL de água. A dieta hospitalar padronizada foi servida 3-4 horas após a administração do albendazol.

As amostras seriadas de sangue (volumes aproximados de 5 mL) foram colhidas em seringas com heparina (Liquemine® 5000 UI, *Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA*, São Paulo, SP) imediatamente antes da administração de ambos os fármacos e a cada hora durante 12 horas após a administração. Foi colhida, ainda, uma única amostra de LCR de cada paciente (volume aproximado de 2 mL) no intervalo de 0 – 12 horas após a administração da última dose de albendazol. As amostras de plasma e LCR foram mantidas a - 20 °C até a análise.

Foram coletadas também amostras de urina nos períodos 0 – 8, 8 – 16 e 16 – 24 horas após a administração da cafeína, em frascos contendo HCl 1 M, em volume suficiente para assegurar pH final da amostra igual a 3,0. Os volumes foram mensurados e alíquotas de cada amostra foram mantidas a - 20 °C até a análise.

3. MÉTODOS ANALÍTICOS

Figura 4 - Esquema do Protocolo Clínico.

3. MÉTODOS ANALÍTICOS

3.1 Análise sequencial do sulfona de albendazol e dos enantiômeros do sulfóxido de albendazol em plasma e LCR²⁹

3.1.1 Soluções padrão e reagentes

A solução estoque de ASOX racêmico (98,59%) e ASON (99,80%) (*Robert Young & Co. LTD*, Glasgow, Escócia) foi preparada em metanol nas concentrações de 1,0 e 0,1 mg/mL, respectivamente. A partir desta solução, foram preparadas as soluções diluídas nas concentrações 20,0 ; 16,0 ; 12,0 ; 8,0 ; 4,0 ; 2,0 ; 1,0 e 0,5 µg de ASOX por mL de metanol e 2,0 ; 1,60 ; 1,20 ; 0,80 ; 0,40 ; 0,20 ; 0,10 e 0,05 µg de ASON por mL de metanol.

A solução de metabissulfito de sódio *grau analítico* (*Merck*, Darmstadt, Alemanha) foi preparada em água na concentração de 4 mg/L. Os solventes empregados no procedimento de extração e na composição da fase móvel cromatográfica foram obtidos da *Merck* (Darmstadt, Alemanha).

3.1.2 Análise cromatográfica

Os enantiômeros (+) e (-)-ASOX e o ASON foram determinados em plasma e LCR em cromatógrafo líquido de alta eficiência (*Shimadzu*, Kyoto, Japão) acoplado a um detector de fluorescência *RF 551* operando no comprimento de onda de excitação de 280 nm e de emissão de 320 nm, e um integrador *C-R6A Chromatopac*. Foi utilizado um sistema de injeção *Rheodyne* (Cotati, CA, EUA), modelo 7125, com amostrador de 20 µL.

Os enantiômeros do ASOX e o ASON foram separados em coluna de fase quiral *Chiralpak® AD*, partículas de 10 µm, 4,6 x 250 mm (*Diacel Chemical Industries Ltda*, Los Angeles, CA, EUA), com pré-coluna *CN Lichrospher® 100*,

partículas de 5 μm , 4 x 4 mm (*Merck*, Darmstadt, Alemanha) e fase móvel constituída de n-hexano/isopropanol/etanol (82:13:5, v/v/v), na vazão de 1,2 mL/min.

3.1.3 Preparo das amostras

Aliquotas de 500 μL de plasma ou LCR foram adicionadas de 200 μL da solução de metabissulfito de sódio (4 mg/mL) e 100 μL de tampão acetato 0,75 M (pH 7,0) e extraídas em 5 mL de diclorometano. Após agitação mecânica por 20 minutos (agitador horizontal, 220 ± 10 ciclos/min) e centrifugação por 10 minutos (2.000 rpm), as fases orgânicas foram separadas e secas a temperatura ambiente. Os resíduos foram reconstituídos com 50 μL de fase móvel, dos quais 20 μL foram injetados no cromatógrafo (figura 5).

Figura 5 - Análise seqüencial dos enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido de albendazol e sulfona de albendazol em plasma e LCR²⁹.

3.1.4 Curvas de calibração (plasma e LCR)

As curvas de calibração foram obtidas através da análise, em duplicata, de alíquotas de 500 μL de plasma branco (análise dos metabólitos do albendazol em plasma) ou água (análise dos metabólitos do albendazol em LCR) enriquecidas com 25 μL das soluções padrão (25 – 500 ng de cada enantiômero ASOX/mL de plasma e 5,0 – 100 ng de ASON/mL de plasma e 12,5 – 500 ng de cada enantiômero ASOX/mL de LCR e 2,5 – 100 ng ASON/mL LCR).

3.1.5. Validação

O processo de validação incluiu todos os procedimentos requeridos para demonstrar que o método desenvolvido para a análise seqüencial do ASON e dos enantiômeros do ASOX em plasma e LCR é compatível com a aplicação em estudos de disposição cinética. A validação do método analítico foi reportada em estudo anterior do grupo²⁹.

3.2 Análise seqüencial da cafeína e da paraxantina em plasma

3.2.1 Soluções padrão e reagentes

A solução estoque de cafeína (cafeína anidra, USP, *ICN Biomedical Inc.*, Ohio, EUA) e paraxantina (*Sigma Chemical Co.*, St. Louis, EUA) foi preparada em metanol na concentração de 1,0 mmol/L. A partir desta solução, foram preparadas as soluções diluídas em metanol nas concentrações 224; 112; 56; 22,4; 11,2 ; 5,6; 2,24; 1,12; 0,56 e 0,28 $\mu\text{mol/L}$.

A solução estoque de 7-(2-hidróxi-propil) teofilina (padrão interno, *Sigma Chemical Co.*, St. Louis, EUA) foi preparada na concentração 16 mg/L de metanol.

A solução de tampão acetato (*Merck*, Darmstadt, Alemanha) foi preparada na concentração 0,75 M e seu pH ajustado para 5,5. O acetato de sódio e o ácido acético grau *p.a.* foram obtidos da *Merck*[®] (Darmstadt, Alemanha). O clorofórmio e o metanol grau *HPLC* foram obtidos da *EM SCIENCE* (Gibbstown, EUA).

3.2.2 Análise cromatográfica

A análise da cafeína e da paraxantina foi realizada em cromatógrafo líquido *Shimadzu* (Kyoto, Japão), constituído por bomba LC-10 AD, injetor *Rheodyne* (Cotati, CA, EUA) com amostrador de 20 µL, detector UV/VIS SPD-10A operando em 280 nm e integrador C-R6A Chromatopac.

A separação da cafeína, da paraxantina e da 7-(2-hidroxipropil) teofilina foi obtida em coluna de fase reversa LiChrospher[®] 60 RP- Select B, partículas de 5 µm (*Merck*, Darmstadt, Alemanha), empregando como fase móvel a mistura tampão acetato 0,75 M, pH 5,5/isopropanol (92:8, v/v) a um fluxo de 1,0 mL/min.

3.2.3 Preparo da amostra

Alíquotas de 100 µL de plasma foram adicionadas de 25 µL da solução de padrão interno e 5 mL de clorofórmio. Após agitação em *mixer* por 2 minutos e centrifugação por 10 minutos (2000 rpm), as fases orgânicas foram separadas e secas sob vácuo a temperatura ambiente. Os resíduos foram

reconstituídos em 50 μL de fase móvel, dos quais 20 μL foram injetados no sistema HPLC (figura 6).

Figura 6 - Análise seqüencial da cafeína e da paraxantina em plasma.

3.2.4 Validação

3.2.4.1 Curvas de calibração e linearidade

As curvas de calibração e a linearidade do método foram validadas através da análise, em duplicata, de alíquotas de 100 μL de plasma branco (obtidos de voluntários em abstinência de 7 dias de alimentos contendo xantinas) enriquecidas com 25 μL das soluções padrão especificadas no item 3.2.1, resultando nas concentrações de 0,56 a 56 $\mu\text{mol/L}$ de plasma. As amostras foram extraídas de acordo com o procedimento descrito no item 3.2.3.

3.2.4.2 Recuperação

Os percentuais de recuperação da cafeína e da paraxantina foram determinados através da análise, em triplicata, de amostras de plasma branco enriquecidas com 25 μL das soluções padrão (2,24 e 224 $\mu\text{mol/L}$ de metanol) e 25 μL da solução de padrão interno. As recuperações foram calculadas a partir das curvas de calibração construídas com os dados obtidos da injeção direta das soluções padrão adicionadas de padrão interno.

3.2.4.3 Limites de quantificação e de detecção

O limite de quantificação foi definido como a menor concentração quantificada com precisão e exatidão aceitáveis. Alíquotas de plasma branco enriquecidas com solução padrão (0,56 – 5,60 $\mu\text{mol/L}$ de metanol) foram analisadas, conforme descrito em 3.2.3.

O limite de detecção, definido como a menor concentração detectável com sinal 3 vezes superior ao ruído da linha de base, foi determinado a partir de alíquotas de plasma enriquecido com as soluções padrão de cafeína e paraxantina (0,28 e 56,0 $\mu\text{mol/L}$ de metanol).

3.2.4.4 Precisão e exatidão

Os parâmetros foram determinados a partir do enriquecimento de alíquotas de plasma branco (0,56 ; 5,6 e 56 $\mu\text{mol/L}$ de plasma), as quais foram fracionadas em alíquotas menores e armazenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para análise, em triplicata, durante 5 dias consecutivos (precisão e exatidão interensaios) ou analisadas em único dia (precisão e exatidão intra ensaio). A precisão foi expressa como coeficiente de variação percentual (desvio padrão/média das replicatas x 100), fixando-se como aceitáveis valores iguais ou inferiores a 10%. A exatidão foi expressa como inexatidão percentual [(concentração encontrada – concentração adicionada / concentração adicionada) x 100], fixando-se como aceitáveis valores iguais ou inferiores a 10%.

3.2.4.5 Seletividade

No estudo deste parâmetro, foi avaliada a interferência daqueles fármacos comumente associados ao albendazol nos casos de NCC. Os fármacos foram avaliados nas concentrações plasmáticas resultantes de doses terapêuticas, através de injeções diretas de suas soluções e comparação dos seus tempos de retenção com aqueles da cafeína, da paraxantina e do padrão interno.

3.2.4.6 Estabilidade em solução

Durante a fase de desenvolvimento do método, avaliou-se a estabilidade da 137X e da 17X em amostras de plasma enriquecidas (0,56 e 56 $\mu\text{mol/L}$). Após o fracionamento, o pH de cada alíquota foi ajustado em 7,4 para armazenamento por tempos variáveis. Para o estudo de estabilidade de curta duração, alíquotas foram mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas, descongeladas à temperatura ambiente e novamente congeladas por mais 2 ciclos. Para o estudo da estabilidade de longa duração, as amostras foram mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 18 meses e alíquotas foram quantificadas a intervalos de 6 meses.

3.3 Análise seqüencial dos metabólitos da cafeína em urina

3.3.1 Soluções padrão e reagentes

A solução estoque contendo cafeína e metabólitos, na concentração de 2,0 mmol/L, foi preparada dissolvendo-se massas apropriadas de 1U, 1X, 17U, 13X, 37X e 17X (*Sigma Chemical Co.*, St. Louis, EUA) em, aproximadamente, 6 mL de água alcalinizada com NaOH 2 M (pH final 9,0). O volume final foi ajustado para 10 mL. A partir desta solução, foram feitas diluições em metanol nas concentrações 800, 400, 200, 100, 50, 20, 10, 5,0; 1,0; 0,50; 0,25 e 0,125 $\mu\text{mol/L}$,

A solução estoque (2,0 mmol/L) de AFMU (gentilmente cedido pelo Dr. M.J. Arnaud, *Nestlé Research Centre*, Lausanne, Suíça) foi preparada em água acidificada com HCl 2 M (pH final 3,0). A partir desta solução, foram obtidas diluições em metanol nas concentrações 800, 400, 200, 100, 50, 20, 10, 5,0; 1,0; 0,50; 0,25 e 0,125 $\mu\text{mol/L}$.

A solução estoque de paracetamol (*Johnson & Johnson Com. e Distr. Ltda*, Brasil), empregada como padrão interno, foi preparada em clorofórmio na concentração 400 $\mu\text{mol/L}$.

A solução tampão acetato (*Merck*, Darmstadt, Alemanha) foi preparada na concentração 0,25 M e seu pH ajustado para 5,5. O sulfato de amônio, o acetato de sódio, o ácido acético, o ácido clorídrico e o hidróxido de sódio grau *PA* foram obtidos da *Merck* (Darmstadt, Alemanha). O clorofórmio, o isopropanol e o metanol grau *HPLC* foram obtidos da *EM SCIENCE* (Gibbstown, EUA).

3.3.2. Análise cromatográfica

A análise dos metabólitos da cafeína foi realizada em cromatógrafo líquido *Shimadzu* (Kyoto, Japão), constituído por bomba LC-10 AD, injetor *Rheodyne* (Cotati, CA, EUA) com amostrador de 20 μL , detector UV/VIS SPD-10A operando em 280 nm, e integrador C-R6A Chromatopac.

A separação dos metabólitos da 137X e do paracetamol foi obtida em coluna de fase reversa LiChrospher® 60 RP- Select B, partículas de 5 μm (*Merck*, Darmstadt, Alemanha), empregando como fase móvel a mistura tampão acetato 0,25 M, pH 5,5/acetonitrila/isopropanol (96:2,7:1,3 ; v/v/v) a um fluxo de 1,0 mL/min.

3.3.3 Preparo da amostra

Alíquotas de 100 μL de urina foram adicionadas de 25 μL da solução de padrão interno, 100 μL de tampão acetato 0,25 M (pH 5,5), 100 mg de sulfato de amônio lavado em clorofórmio e 5 mL da mistura clorofórmio/isopropanol (4:1, v/v). Após agitação em vórtex por 2 minutos e

centrifugação por 10 minutos (2.000 rpm), as fases orgânicas foram separadas e secas a temperatura ambiente. Os resíduos foram reconstituídos em 50 μ L de fase móvel, dos quais 20 μ L foram injetados no cromatógrafo (figura 7).

Figura 7 - Análise dos metabólitos da cafeína em urina.

3.3.4 Validação

3.3.4.1 Curvas de calibração e linearidade

As curvas de calibração foram obtidas através da análise, em duplicata, de alíquotas de 100 μL de água (pH 3,0) enriquecidas com 25 μL das soluções padrão dos metabólitos da cafeína (2,5 ; 5,0; 12,5; 25; 50; 100 e 200 $\mu\text{mol/L}$ de água) e 25 μL da solução de padrão interno. As amostras foram extraídas e analisadas conforme descrito no item 3.3.3.

A linearidade do método foi determinada através da análise de amostras de água enriquecidas com soluções padrão (2,5; 5,0; 12,5; 25 ; 50; 100; 200 e 400 $\mu\text{mol/L}$ de água).

3.3.4.2 Recuperação

Os percentuais de recuperação dos metabólitos da cafeína foram determinados através da análise, em triplicata, de amostras de água enriquecidas com 25 μL das soluções padrão (2,5 e 200 $\mu\text{mol/L}$ de água) e 25 μL da solução de padrão interno. As recuperações foram calculadas a partir de curvas de calibração construídas com os dados obtidos da injeção direta das soluções padrão adicionadas de padrão interno.

3.3.4.3 Limites de quantificação e de detecção

O limite de quantificação foi definido como a menor concentração quantificada com precisão e exatidão aceitáveis. Alíquotas de água enriquecidas

com solução padrão (0,25 a 200 $\mu\text{mol/L}$ de água) foram analisadas, conforme descrito em 3.3.3.

O limite de detecção, definido como a menor concentração detectável com sinal 3 vezes superior ao ruído da linha de base, foi determinado a partir de alíquotas de água (pH 3,0) enriquecida com as soluções padrão dos metabólitos (0,125 a 200 $\mu\text{mol/L}$ de água).

3.3.4.4 Precisão e exatidão

Os parâmetros foram determinados a partir do enriquecimento de alíquotas de água (2,5; 50 e 200 $\mu\text{mol/L}$ de água), as quais foram fracionadas e armazenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para análise durante 5 dias consecutivos (precisão e exatidão interensaios) ou em único dia (precisão e exatidão intra ensaio). A precisão foi expressa como coeficiente de variação percentual (desvio padrão/média das replicatas x 100), fixando-se como aceitáveis valores iguais ou inferiores a 10%. A exatidão foi expressa como inexatidão percentual [(concentração encontrada – concentração adicionada / concentração adicionada) x 100], fixando-se como aceitáveis valores iguais ou inferiores a 10%.

3.3.4.5 Seletividade

No estudo deste parâmetro, foi avaliada a interferência daqueles fármacos comumente associados ao albendazol nos casos de NCC. Os fármacos foram avaliados nas concentrações plasmáticas resultantes de doses terapêuticas, através de injeções diretas de suas soluções e comparação dos seus tempos de retenção com aqueles dos metabólitos da cafeína e do paracetamol.

3.3.4.6 Estabilidade em solução

Durante a fase de desenvolvimento do método, avaliou-se a estabilidade dos metabólitos da cafeína em amostras de água enriquecidas (5,0 e 100 $\mu\text{mol/L}$). Após o fracionamento, o pH de cada alíquota foi ajustado em diferentes valores (3,0; 6,0 e 9,0) para armazenamento por tempos variáveis. Para o estudo de estabilidade de curta duração, alíquotas foram mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas, descongeladas à temperatura ambiente e novamente congeladas por mais 2 ciclos. Para o estudo da estabilidade de longa duração, as amostras foram mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 18 meses e alíquotas foram quantificadas a intervalos de 6 meses.

4 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

4.1 Sulfona de albendazol e enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido de albendazol em plasma^{28, 34,35}

A disposição cinética do sulfona de albendazol e dos enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido de albendazol foi avaliada através das curvas log das concentrações plasmáticas (*c*) *versus* tempo (*t*), com aplicação do modelo monocompartimental aberto e cinética de primeira ordem. As curvas *c* vs *t* foram analisadas no estado de equilíbrio no último intervalo de dose de 12 horas.

A concentração plasmática máxima (C_{max}) e o tempo para atingir essa concentração (t_{max}) foram determinados diretamente dos valores obtidos de concentrações plasmáticas.

A meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) foi calculada na fase terminal da curva log *c* vs *t*, como o tempo necessário para a redução da concentração plasmática em 50%. A constante da velocidade de eliminação (K_{el}) foi calculada através da equação $K_{\text{el}} = 0,693 / t_{1/2}$.

A meia-vida de formação dos metabólitos ($t'_{1/2f}$) também foi obtida por método gráfico, após correção da curva de formação do metabólito, pelo método dos resíduos. A constante de velocidade de formação (K_f) foi calculada através da equação $K_f = 0,693 / t'_{1/2f}$.

A área sob a curva c vs t , no estado de equilíbrio, foi calculada no intervalo de dose (AUC^{ss}_{0-12}) pelo método dos trapézios. O *clearance* aparente dos metabólitos (Cl/fm) foi calculado como a razão da dose de albendazol corrigida em função do peso molecular do metabólito pela corresponde AUC^{ss}_{0-12} , onde fm representa a fração da dose de albendazol que atinge a circulação sistêmica como metabólito.

4.2 Sulfona de albendazol e enantiômeros (+) e (-)-sulfóxido de albendazol em LCR⁶²

As razões das concentrações do ASON e dos enantiômeros do ASOX no LCR e no plasma foram determinadas em até 12 horas após a última dose de albendazol.

4.3 Cafeína e paraxantina em plasma

O *clearance* total da cafeína (Cl_T) foi determinado dividindo-se a dose administrada pela área sob a curva de zero ao infinito ($AUC^{0-\infty}$), a qual foi obtida através do método dos trapézios no intervalo de zero a 12 horas (AUC^{ss}_{0-12}), com extrapolação para o infinito ($AUC^{12-\infty}$) dividindo-se a concentração determinada no tempo 12 horas pela constante de velocidade de eliminação da cafeína (K_{el}).

A 137X e a 17X foram quantificadas nas amostras de colhidas 6 horas após a administração da cafeína e as razões das concentrações molares foram calculadas segundo a equação $RM = [17X] / [137X]^{16}$.

4.4 Cafeína e metabólitos em urina

Os metabólitos AFMU, 1U, 17U e 1X foram quantificados nas 3 frações de urina (0- 8; 8 – 16 e 16 – 24 horas) e as razões das concentrações molares foram calculadas segundo a equação $RM = ([AFMU] + [1U] + [1X]) / [17U]^6$.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os parâmetros farmacocinéticos estão apresentados através da mediana, média, erro padrão da média e Intervalo de Confiança 95% (IC 95). As razões enantioméricas (+)-ASOX / (-)-ASOX diferentes da unidade foram avaliadas através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

Os parâmetros farmacocinéticos relacionados ao grupo controle *versus* grupo cimetidina e grupo controle *versus* grupo ranitidina foram analisados através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com nível de significância igual ou inferior a 5%.

A análise de regressão ortogonal foi aplicada na obtenção da informação quantitativa da correlação entre os *clearances* de formação dos metabólitos do albedazol e as razões metabólicas da 137X em plasma e urina e entre o *clearance* total da 137X e as razões metabólicas da 137X em ambas as matrizes. A correlação entre as variáveis investigadas é considerada ideal quando a inclinação da linha de regressão ortogonal não for significativamente diferente de 1.

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa *Prism*® 3.0. Os estudos de correlação e as análises de regressão ortogonal foram realizados com o auxílio do *software* GMC (Geraldo Maia Campos, GMC – pesquisa biológica, versão 6.6).

IV RESULTADOS

1. DISPOSIÇÃO CINÉTICA E METABOLISMO DO ALBENDAZOL

O método desenvolvido para a resolução cromatográfica dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX e ASON foi previamente descrito e validado por Lanchote *et al.* (1998). As concentrações plasmáticas de cada enantiômero do ASOX e do ASON encontradas no intervalo de dose administrada foram superiores aos limites de quantificação reportados (5,0 ng/mL e 1,0 ng/mL, respectivamente), enquanto que o albendazol inalterado não foi detectado. Os cromatogramas apresentados na figura 8 confirmam a boa resolução dos picos nas condições cromatográficas descritas (figura 5) e a não interferência dos fármacos co-administrados aos pacientes (tabela 2). A figura 9 e a tabela 3 mostram, respectivamente, as curvas de calibração e as equações de regressão linear e os coeficientes de correlação (r^2), relativos à quantificação do ASON e dos enantiômeros do ASOX em plasma e LCR.

Figura 8 - Cromatogramas referentes às amostras de (A) plasma branco; (B) plasma branco enriquecido com solução padrão de ASOX (80 mg/mL de cada enantiômero) e ASON (16 mg/mL) e (C) plasma de paciente em tratamento com albendazol. 1: (+)-ASOX; 2: (-)-ASOX; 3: ASON.

Figura 9 - Curvas de calibração referentes à quantificação dos enantiômeros do ASOX e do ASON em plasma e em LCR.

Tabela 3 – Equações de regressão linear e coeficientes de correlação linear (r^2), relativos à quantificação do ASON e dos enantiômeros do ASOX em plasma e LCR.

	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
Plasma	$y = 0,097 x + 0,438$ $r^2 = 0,9980$	$y = 0,0361 x + 0,085$ $r^2 = 0,9966$	$y = 1,16 x + 0,0774$ $r^2 = 0,9993$
LCR	$y = 0,09571x + 0,429$ $r^2 = 0,9987$	$y = 0,0253 x + 0,035$ $r^2 = 0,9992$	$y = 0,967 x + 0,447$ $r^2 = 0,9998$

As curvas de concentração plasmática *versus* tempo dos metabólitos, obtidas na investigação de pacientes portadores de NCC, estão apresentadas na figura 10. Os resultados foram expressos através das médias $\pm$ EPM. As tabelas 4, 5 e 6 apresentam a mediana e a média (IC 95%) dos parâmetros farmacocinéticos relativos aos enantiômeros (+)-ASOX e (-)-ASOX para os grupos controle, cimetidina e ranitidina, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos para cada enantiômero, dentro de cada grupo, foram avaliados pelo teste de Wilcoxon. As tabelas 7, 8 e 9 mostram, respectivamente, a farmacocinética dos enantiômeros (+)-ASOX e (-)-ASOX e ASON para os grupos controle, cimetidina e ranitidina. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos entre os grupos foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Figura 10 – Curvas das concentrações plasmáticas *versus* tempo de ASON e dos enantiômeros do ASOX nos grupos controle (n = 8), cimetidina (n = 7) e ranitidina (n = 12). Dados expressos através da média $\pm$ EPM.

TABELA 4 - Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX
(GRUPO CONTROLE; n = 8).

Dados expressos através da mediana e média (IC 95%).

Parâmetros	(+)-ASOX Mediana Média (IC 95%)	(-)-ASOX Mediana Média (IC 95%)
C_{max} (ng/mL)	255,00 243,1 (197,80 – 288,30)	31,55* 31,88 (24,69 – 39,06)
t_{max} (h)	3,00 2,88 (2,18 – 3,57)	2,50 2,75 (2,00 – 3,50)
$t_{1/2}$ (h)	0,90 0,94 (0,71 – 1,17)	0,90 0,94 (0,72 – 1,16)
K_f (h^{-1})	0,77 0,80 (0,59 – 1,00)	0,78 0,79 (0,61 – 0,98)
$t_{1/2}$ (h)	3,75 3,83 (3,10 – 4,55)	3,50 3,71 (3,02 – 4,40)
K_{el} (h^{-1})	0,19 0,19 (0,15 – 0,23)	0,20 0,20 (0,16 – 0,23)
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,80 1,75 (1,33 – 2,18)	0,23* 0,23 (0,17 – 0,28)
Cl/fm (L/h.Kg)	2,32 2,57 (1,55 – 3,59)	17,02* 20,19 (11,89 – 28,49)
$AUC_{(+)-ASOX}/AUC_{(-)-ASOX}$		8,26 7,91 (6,45 – 9,38)

* $p \leq 0,05$, teste de Wilcoxon.

TABELA 5 - Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX
(GRUPO CIMETIDINA; n = 7).
Dados expressos através da mediana e média (IC 95%).

Parâmetros	(+)-ASOX Mediana Média (IC 95%)	(-)-ASOX Mediana Média (IC 95%)
C_{max} (ng/mL)	562,90 557,20 (420,60 – 693,80)	44,70* 48,39 (32,05 – 64,73)
t_{max} (h)	3,00 2,71 (2,02 – 3,41)	3,00 2,86 (2,22 – 3,50)
$t_{1/2f}$ (h)	0,80 0,89 (0,40 – 1,37)	0,90 0,89 (0,66 – 1,12)
K_f (h^{-1})	0,86 0,96 (0,60 – 1,31)	0,77 0,87 (0,61 – 1,14)
$t_{1/2}$ (h)	7,00 7,39 (6,50 – 8,28)	5,70* 5,90 (4,92 – 6,88)
K_{el} (h^{-1})	0,10 0,096 (0,08 – 0,10)	0,12* 0,12 (0,10 – 0,14)
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	4,87 4,54 (3,29 – 5,79)	0,37* 0,39 (0,24 – 0,54)
Cl/fm (L/h.Kg)	0,98 1,12 (0,71 – 1,53)	12,83* 13,65 (8,12 – 19,17)
$AUC_{(+)-ASOX}/AUC_{(-)-ASOX}$	12,70 13,54 (6,34 – 20,74)	

* $p \leq 0,05$, teste de Wilcoxon

TABELA 6 - Disposição cinética dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX
(GRUPO RANITIDINA; n = 12).

Dados expressos através da mediana e média (IC 95%).

Parâmetros	(+)-ASOX Mediana Média (IC 95%)	(-)-ASOX Mediana Média (IC 95%)
C_{max} (ng/mL)	232,90 232,40 (186,20 – 278,70)	31,40* 33,70 (28,30 – 39,19)
t_{max} (h)	3,00 2,83 (2,13 – 3,54)	3,00 3,25 (2,13 – 4,37)
$t_{1/2}$ (h)	0,85 0,89 (0,67 – 1,10)	1,10 1,10 (0,85 – 1,28)
K_f (h^{-1})	0,82 0,89 (0,67 – 1,12)	0,63* 0,71 (0,56 – 0,86)
$t_{1/2}$ (h)	4,05 4,27 (3,19 – 5,34)	3,30 3,81 (3,05 – 4,57)
K_{el} (h^{-1})	0,17 0,18 (0,14 – 0,22)	0,21 0,20 (0,16 – 0,23)
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,67 1,83 (1,56 – 2,09)	0,21* 0,23 (0,19 – 0,26)
Cl/fm (L/h.Kg)	2,57 2,52 (2,06 – 2,99)	21,25* 20,35 (16,85 – 23,85)
$AUC_{(+)-ASOX}/AUC_{(-)-ASOX}$		8,17 8,20 (7,34 – 9,06)

* $p \leq 0,05$, teste de Wilcoxon

TABELA 7 - Disposição cinética do (+)-ASOX nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

Dados expressos através da mediana e da média (IC 95%).

Parâmetros	Mediana Média (IC 95)		
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
C_{max} (ng/mL)	255,00 243,10 (197,8 – 288,30)	562,90* 557,20 (420,60 – 693,80)	232,90 234,00 (186,20– 278,70)
t_{max} (h)	3,00 2,88 (2,18 – 3,57)	3,00 2,71 (2,02 – 3,41)	3,00 2,83 (2,13 – 3,54)
$t_{1/2f}$ (h)	0,90 0,94 (0,71 – 1,17)	0,80 0,89 (0,40– 1,37)	0,85 0,89 (0,67 – 1,11)
K_f (h^{-1})	0,77 0,80 (0,59 – 1,01)	0,86 0,96 (0,60 – 1,31)	0,82 0,89 (0,67 – 1,12)
$t_{1/2}$ (h)	3,75 3,83 (3,10 – 4,55)	7,00* 7,39 (6,50 – 8,28)	4,05 4,27 (3,19 – 5,34)
K_{el} (h^{-1})	0,19 0,19 (0,15 – 0,23)	0,10* 0,10 (0,09 – 0,10)	0,17 0,18 (0,14 – 0,22)
AUC^{SS}_{0-12} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,80 1,75 (1,33 – 2,18)	4,87* 4,54 (3,29 – 5,79)	1,67 1,83 (1,57 – 2,09)
Cl/fm (L/h.Kg)	2,32 2,57 (1,55 – 3,59)	0,98* 1,12 (0,71 – 1,53)	2,57 2,52 (2,06 – 2,99)

$p \leq 0,05$, teste de Kruskal-Wallis.

* controle vs cimetidina

TABELA 8 - Disposição cinética do (-)-ASOX nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

Dados expressos através da mediana e da média (IC 95%).

Parâmetros	Mediana Média (IC 95)		
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
C_{max} (ng/mL)	31,55 31,88 (24,69 – 39,06)	44,70 48,39 (32,05 – 64,73)	31,40 33,74 (28,30 – 39,19)
t_{max} (h)	2,50 2,75 (2,01 – 3,49)	3,00 2,86 (2,22 – 3,50)	3,00 3,25 (2,13 – 4,37)
$t_{1/2f}$ (h)	0,90 0,94 (0,72 – 1,16)	0,90 0,88 (0,66 – 1,12)	1,10 1,06 (0,85 – 1,28)
K_f (h^{-1})	0,78 0,79 (0,61 – 0,98)	0,77 0,87 (0,61 – 1,14)	0,63 0,71 (0,56 – 0,86)
$t_{1/2}$ (h)	3,50 3,70 (3,02 – 4,40)	5,70* 5,90 (4,90 – 6,90)	3,30 3,80 (3,05 – 4,57)
K_{el} (h^{-1})	0,20 0,20 (0,16 – 0,23)	0,12* 0,12 (0,10 – 0,14)	0,21 0,20 (0,16 – 0,23)
AUC_{0-12}^{ss} ($\mu g \cdot h/mL$)	0,23 0,23 (0,17 – 0,28)	0,37* 0,39 (0,24 – 0,54)	0,21 0,23 (0,19 – 0,26)
Cl/fm (L/h.Kg)	17,02 20,19 (11,89 – 28,49)	12,83 13,65 (8,12 – 19,17)	21,25 20,35 (16,85 – 23,85)

$p \leq 0,05$, teste de Kruskal-Wallis.

* controle vs cimetidina

TABELA 9 - Disposição cinética do ASON nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.
Dados expressos através da mediana e da média (IC 95%).

Parâmetros	Mediana Média (IC 95)		
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
$C_{\max}$ (ng/mL)	31,15 29,30 (24,03 – 34,57)	31,40 28,69 (21,40 – 35,97)	28,25 28,12 (25,10 – 31,14)
$t_{\max}$ (h)	2,50 2,88 (1,93 – 3,82)	3,00 2,86 (2,22 – 3,50)	3,00 3,17 (2,16 – 4,17)
$t_{1/2}$ (h)	0,90 0,89 (0,68 – 1,10)	0,90 0,98 (0,69 – 1,28)	0,95 0,96 (0,74 – 1,18)
K_f (h^{-1})	0,78 0,84 (0,64 – 1,04)	0,77 0,77 (0,54 – 1,01)	0,73 0,82 (0,62 – 1,02)
$t_{1/2}$ (h)	3,95 4,11 (3,15 – 5,08)	4,00 4,63 (3,57 – 5,68)	3,75 3,81 (3,18 – 4,43)
K_{el} (h^{-1})	0,18 0,18 (0,14 – 0,22)	0,17 0,15 (0,10 – 0,19)	0,19 0,20 (0,16 – 0,23)
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	0,21 0,21 (0,15 – 0,26)	0,22 0,21 (0,18 – 0,23)	0,18 0,20 (0,17 – 0,23)
Cl/fm (L/h.Kg)	38,64 45,79 (27,52 – 64,07)	46,70 48,25 (37,16 – 59,34)	48,22 48,59 (39,53 – 57,64)
$AUC_{ASON}/AUC_{ASON} + AUC_{ASOX}$ (%)	9,40 9,52 (8,91 – 10,14)	4,00* 4,31 (3,18 – 5,44)	8,90 8,62 (7,85 – 9,40)

$p \leq 0,05$, teste de Kruskal-Wallis.

* controle vs cimetidina

A figura 11 mostra as razões das concentrações plasmáticas dos enantiômeros (+)-ASOX e (-)-ASOX e as razões das concentrações plasmáticas do ASON e dos enantiômeros do ASOX até 12 horas após a administração da última dose de albendazol.

Figura 11 – Razões de concentrações plasmáticas (+)-ASOX/(-)-ASOX (A) e ASON/ASON + ASOX (B) nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

As razões de concentrações do (+)-ASOX, do (-)-ASOX e do ASON no plasma e no LCR são apresentadas nas tabelas i e ii (APÊNDICE). O ASON não foi detectado em concentrações iguais ou acima do limite de quantificação no LCR de alguns pacientes do grupo ranitidina. As tabelas 10, 11 e 12 apresentam os parâmetros farmacocinéticos populacionais dos metabólitos do albendazol no LCR dos pacientes investigados no estudo. As razões de AUC^{ss}_{0-12} entre os metabólitos do albendazol no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina estão tabela 13. A tabela 14 apresenta as razões de concentrações plasma/LCR dos metabólitos do albendazol para todos os grupos investigados. A figura 12 apresenta as concentrações *versus* tempo dos metabólitos do albendazol no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

TABELA 10 - Disposição cinética do (+)-ASOX no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.

(+)-ASOX			
Parâmetros	Controle	Cimetidina	Ranitidina
C_{max} (ng/mL)	117,80	269,60	110,00
t_{max} (h)	2,67	1,33	3,13
$t_{1/2f}$ (h)	0,85	1,13	1,10
K_f (h^{-1})	0,82	0,61	0,63
$t_{1/2}$ (h)	2,15	4,00	2,53
K_{el} (h^{-1})	0,32	0,17	0,27
AUC^{ss}_{0-12} (ng.h/mL)	266,20	560,80	364,80

TABELA 11 - Disposição cinética do (-)-ASOX no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.

(-)-ASOX			
Parâmetros	Controle	Cimetidina	Ranitidina
$C_{\max}$ (ng/mL)	31,70	25,40	24,60
$t_{\max}$ (h)	2,67	1,33	3,13
$t_{1/2f}$ (h)	0,60	0,47	0,80
K_f (h^{-1})	1,16	1,47	0,87
$t_{1/2}$ (h)	0,80	2,10	2,30
K_{el} (h^{-1})	0,87	0,33	0,21
AUC_{0-12}^{SS} (ng.h/mL)	61,87	50,13	90,35

TABELA 12 - Disposição cinética do ASON no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.

ASON			
Parâmetros	Controle	Cimetidina	Ranitidina
C_{max} (ng/mL)	9,40	13,00	12,80
t_{max} (h)	3,08	1,17	3,13
$t_{1/2}$ (h)	1,10	0,23	0,80
K_f (h^{-1})	0,63	3,00	0,87
$t_{1/2}$ (h)	1,70	2,53	1,10
K_{el} (h^{-1})	0,41	0,27	0,63
AUC_{0-12}^{ss} (ng.h/mL)	23,26	22,29	25,48

TABELA 13 - Razões de AUC^{ss}_{0-12} entre (+) e (-)-ASOX e entre ASOX e ASON no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados populacionais.

Plasma/LCR	Controle	Cimetidina	Ranitidina
(+)-ASOX/(-)-ASOX	4,30	11,20	4,00
ASOX/ASON	14,10	26,70	17,90
ASON/ASOX + ASON (%)	7,10	3,64	5,60

TABELA 14 - Razões das concentrações plasma/LCR dos enantiômeros (+) e (-)-ASOX e do ASON nos grupos controle, cimetidina e ranitidina. Dados expressos através da mediana e média (IC 95%).

Plasma/LCR	Controle	Cimetidina	Ranitidina
(+)-ASOX	2,36 2,50 (2,07 – 2,94)	2,60 2,45 (1,40 – 3,50)	3,20 3,20 (2,68 – 3,72)
(-)-ASOX	1,55 1,83 (1,05 – 2,60)	2,55 2,22 (1,32 – 3,12)	1,60 1,79 (1,20 – 2,38)
ASON	3,20 3,16 (2,53 – 3,79)	2,05 2,52 (1,07 – 3,96)	2,80 (2,86 (2,66 – 3,06)

$p \leq 0,05$, teste de Kruskal-Wallis.

* controle vs cimetidina

Figura 12 – Concentração vs tempo dos metabólitos do albendazol no LCR dos pacientes incluídos nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

2. TESTE DA CAFEÍNA

As figuras 13 e 14 mostram o perfil cromatográfico da cafeína e de seus metabólitos em plasma e urina. Os fármacos co-administrados aos pacientes (tabela 2) não interferiram na separação dos picos. A tabela 15 mostra os tempos de retenção da cafeína e da paraxantina em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina.

As tabelas 15 e 16 mostram, respectivamente, os tempos de retenção da 137X e de seus metabólitos nas condições cromatográficas descritas nos itens 3.2.2 e 3.3.2, as equações de regressão e coeficientes de correlação linear (r^2) e as curvas de calibração, referentes à quantificação da 137X e de seus metabólitos em plasma e urina. O método de quantificação mostrou-se linear nas faixas de concentração de 2,50 a 200 $\mu\text{mol/L}$ de urina ($r^2 \geq 0,9985$) e de 0,56 a 56,0 $\mu\text{mol/L}$ de plasma ($r^2 \geq 0,9937$).

Figura 13 – Cromatogramas referentes às amostras de (A) plasma branco; (B) plasma branco enriquecido com solução padrão de 137X e 17X (28 μ M) e solução padrão de 7-(2-hidroxipropil) teofilina (16 mg/L); (C) plasma de paciente tratado com 100 mg de cafeína *p.o.*
1: 17X; 2: 7-(2-hidroxipropil) teofilina; 3: 137X.

Figura 14 - Cromatogramas referentes a (A) água enriquecida com solução padrão dos metabólitos da cafeína (25 $\mu\text{mol/L}$) e solução de paracetamol (400 $\mu\text{mol/L}$) e (B) amostra de paciente tratado com 100 mg de cafeína *p.o.*
 1: AFMU; 2: 1U; 3: 1X; 4: 17U; 5: paracetamol; 6: 37X; 7: 17X; 8: 13X

TABELA 15 – Tempos de retenção da 137X e de seus metabólitos em plasma e urina.

	Tempo de Retenção (min)	
	Plasma	Urina
AFMU	-	3,30
1U	-	5,00
1X	-	9,50
17U	-	10,30
17X	7,00	20,30
7-(2-hidroxi-propil)teofilina (PI)	9,00	-
Paracetamol (PI)	-	12,40
37X	-	13,80
137X	12,50	-
13X	-	21,80

Figura 15 – Curvas de calibração da 17X e 137X em plasma (A); do AFMU, 1U (B) e da 1X e 17U (C) em água (pH = 3,0).

TABELA 16 – Equações de regressão linear e coeficientes de correlação linear (r^2), relativos à quantificação da 137X e de seus metabólitos em plasma e urina

	Plasma	Urina
137X	$y = 0,0236 x + 0,0012$ $r^2 = 0,9937$	-
17X	$y = 0,0393 x - 0,0034$ $r^2 = 0,9945$	-
AFMU	-	$y = 0,0732 x + 0,115$ $r^2 = 0,9996$
1U	-	$y = 0,0624 x + 0,103$ $r^2 = 0,9990$
1X	-	$y = 0,0381 x + 0,156$ $r^2 = 0,9989$
17U	-	$y = 0,0556 X + 0,0590$ $r^2 = 0,9985$

Os resultados relativos à recuperação, precisão e exatidão do método de quantificação da 137X e de seus metabólitos em amostras biológicas são apresentados nas tabelas 17, 18 e 19. A figura 16 mostra as perdas da 137X e de seus metabólitos em amostras de água e plasma em diferentes tempos de armazenamento e pH de conservação, referentes ao estudo de estabilidade de longa duração. As perdas relativas ao estudo da estabilidade a curto prazo da 137X e de seus metabólitos foram inferiores a 3% no plasma e na urina. Os limites de detecção e de quantificação da 137X e da 17X em plasma foram,

respectivamente, 0,14 e 0,28 μM . Na urina, os limites de detecção e de quantificação do AFMU, 1U, 1X e 17U variaram entre 0,25 e 0,50 μM e 1,0 e 1,25 μM , respectivamente (TABELA 20).

TABELA 17 – Estudo da recuperação do método de análise da 137X e de seus metabólitos em urina e plasma.

		Recuperação (%) / CV (%)	
	Concentração (μM)	Urina	Plasma
AFMU	2,50	81,0 / 9,37	-
	200	94,5 / 6,55	-
1U	2,50	69,0 / 7,63	-
	200	86,3 / 4,31	-
17X	2,50* / 0,56**	93,0 / 3,80	90,4 / 2,68
	200* / 56,0**	98,0 / 3,56	96,2 / 2,30
1X	2,50	88,0 / 5,40	-
	200	93,7 / 3,68	-
17U	2,50	75,0 / 6,52	-
	200	87,8 / 5,32	-
137X	0,56	-	88,2 / 4,50
	56,0	-	99,7 / 3,24

Concentração adicionada em urina* e plasma**.

TABELA 18 - Estudo da precisão inter-ensaios (n = 5) e intra-ensaio (n = 10) dos métodos de análise da 137X e de seus metabólitos em urina e plasma.

		Precisão inter-ensaios (CV %)		Precisão intra-ensaio (CV %)	
	Concentração (μ M)	Urina	Plasma	Urina	Plasma
AFMU	2,50	7,85	-	5,21	-
	50,0	5,23	-	4,82	-
	200	2,68	-	3,70	-
1U	2,50	8,60	-	6,84	-
	50,0	7,46	-	7,26	-
	200	7,28	-	5,30	-
17X	2,50* / 0,56**	6,42	3,54	3,70	2,35
	50,0* / 5,60**	4,23	4,10	4,15	1,56
	200* / 56,0**	4,86	2,98	3,00	1,80
1X	2,50	4,92	-	2,19	-
	50,0	4,00	-	2,30	-
	200	3,59	-	1,94	-
17U	2,50	4,20	-	3,54	-
	50,0	4,16	-	3,16	-
	200	2,54	-	3,25	-
137X	0,56	-	3,59	-	2,80
	5,60	-	3,12	-	2,14
	56,0	-	4,23	-	3,34

Concentração adicionada em urina* e plasma**.

TABELA 19 - Estudo da exatidão inter-ensaios (n = 5) e intra-ensaio (n = 10) dos métodos de análise da 137X e de seus metabólitos em urina e plasma.

		Inexatidão inter-ensaios ES (%)		Inexatidão intra-ensaio ES (%)	
	Concentração (μ M)	Urina	Plasma	Urina	Plasma
AFMU	2,50	9,53	-	6,32	-
	50,0	8,67	-	5,40	-
	200	8,21	-	6,70	-
1U	2,50	9,70	-	7,63	-
	50,0	9,26	-	8,65	-
	200	6,34	-	6,35	-
17X	2,50* / 0,56**	5,43	4,20	4,60	1,38
	50,0* / 5,60**	5,00	2,60	5,30	1,90
	200* / 56,0**	4,36	2,00	3,64	2,15
1X	2,50	6,50	-	4,62	-
	50,0	3,25	-	3,00	-
	200	4,60	-	2,49	-
17U	2,50	7,34	-	4,67	-
	50,0	3,62	-	3,10	-
	200	2,98	-	2,53	-
137X	0,56	-	4,31	-	3,59
	5,60	-	3,60	-	2,27
	56,0	-	3,28	-	2,54

Concentração adicionada em urina* e plasma**; ES: erro sistemático.

TABELA 20 – Limites de quantificação (LQ) e de detecção (LD) da

137X e de seus metabólitos em plasma e urina

Plasma

Figura 16 – Perda relativa da 137X e 17X em amostras de plasma (A) e de AFMU (B) e 1U, 1X e 17U (C) em amostras de água, em função do tempo e do pH de conservação da amostra.

TABELA 20 – Limites de quantificação (LQ) e de detecção (LD) da 137X e de seus metabólitos em plasma e urina.

	Plasma		Urina	
	LQ (μM)	LD (μM)	LQ (μM)	LD (μM)
137X	0,28	0,14	-	-
17X	0,28	0,14	-	-
AFMU	-	-	1,25	0,50
1U	-	-	1,00	0,25
1X	-	-	1,00	0,25
17U	-	-	1,00	0,25

As curvas de concentração plasmática *versus* tempo da 137X, obtidas na investigação de pacientes portadores de NCC, estão apresentadas na figura 17. Os resultados foram expressos através das médias $\pm$ EPM. A tabela 21 mostra o *clearance* total da cafeína e as razões das concentrações molares da 17X e da 137X (17X / 137X) em amostra de plasma ($t = 6\text{h}$) e dos metabólitos da 137X em urina (AFMU + 1U + 1X / 17U; fração 8 – 16 h). Os valores de *clearance* obtidos mostraram-se significativamente diferentes entre os grupos controle vs cimetidina ($p \leq 0,05$) na fração 8 – 16 h. As demais frações de urina (0 - 8 h e 16 - 24 h) não mostraram significância ($p \leq 0,05$); dados mostrados na tabela 21.

Figura 17 - Curvas das concentrações plasmáticas *versus* tempo da 137X nos grupos controle (n = 8), cimetidina (n = 7) e ranitidina (n = 12).

Dados expressos através da média $\pm$ EPM.

TABELA 21 – *Clearance* total da ^{137}X e razões das concentrações molares da ^{137}X e ^{17}X em plasma ($^{17}\text{X}/^{137}\text{X}$) e dos metabólitos da ^{137}X em urina de 8 – 16 h (AFMU + 1U + 1X/17U).
Os dados são apresentados através da mediana e média (IC 95%).

	Grupo		
	Controle Mediana Média (IC95)	Cimetidina Mediana Média (IC95)	Ranitidina Mediana Média (IC95)
<i>Clearance</i> total (mL/min.Kg)	0,34 0,36 (0,25 – 0,47)	0,09* 0,10 (0,05 – 0,15)	0,45 0,46 (0,36 – 0,55)
Plasma $^{17}\text{X}/^{137}\text{X}$	0,95 1,00 (0,67 – 1,36)	0,43* 0,42 (0,27 – 0,57)	0,78 0,81 (0,60 – 1,00)
Urina AFMU + 1U + 1X/17U	4,0 4,51 (2,59 – 6,44)	1,70* 1,66 (1,00 – 2,30)	4,95 5,48 (3,75 – 7,21)

$p \leq 0,05$, teste de Kruskal-Wallis.

* controle vs cimetidina

controle vs ranitidina

A tabela 22 mostra as equações e os coeficientes de regressão ortogonal entre o *clearance* total da ^{137}X e as razões de concentração molar em plasma e urina. As equações de regressão ortogonal e os coeficientes de correlação obtidos entre os *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e a razões metabólicas em plasma e urina nos 3 grupos estão apresentadas nas tabelas 23 e 24, respectivamente. A tabela 25 mostra as equações e os coeficientes de regressão ortogonal entre o *clearance* total da cafeína e o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol.

TABELA 22 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o Cl_T da 137X e as razões das concentrações molares da 17X e da 137X em plasma ($17X/137X$) e dos metabólitos da 137X em urina ($AFMU + 1U + 1X/17U$) nos grupos controle cimetidina e ranitidina.

Grupo			
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
Plasma			
Equação	$y = 3,959 x - 0,423$	$y = 3,687 x + 0,041$	$y = 1,366 x + 0,004$
r^2	0,7551*	0,8098*	0,6530*
Urina			
Equação	$y = 20,341 x - 2,861$	$y = 17,152 x - 0,138$	$y = 24,690 x - 5,815$
r^2	0,8564*	0,7437*	0,7594*

* $p \leq 0,05$

TABELA 23 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e as razões das concentrações molares da 17X e da 137X em plasma nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

Grupo			
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
(+)-ASOX	$Y = 0,276 x + 0,323$ $r^2 = 0,8334^*$	$y = 0,232 x + 0,259$ $r^2 = 0,5641$	$y = 0,204 x + 0,114$ $r^2 = 0,8219^*$
(-)-ASOX	$y = 0,032 x + 0,370$ $r^2 = 0,7663^*$	$y = - 0,056 x + 0,497$ $r^2 = - 0,2028$	$y = 0,024 x + 0,143$ $r^2 = 0,7401^*$
ASON	$y = 0,014 x + 0,379$ $r^2 = 0,7550^*$	$y = 0,013 x - 0,210$ $r^2 = 0,9428^*$	$y = 0,011 x + 0,107$ $r^2 = 0,8587^*$

* $p \leq 0,05$

TABELA 24 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e as razões das concentrações molares dos metabólitos da 137X em urina nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

Grupo			
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
(+)-ASOX	$y = 1,933 x - 0,310$ $r^2 = 0,8778^*$	$y = 0,455 x - 1,121$ $r^2 = 0,4550$	$y = 4,310 x - 5,390$ $r^2 = 0,8471^*$
(-)-ASOX	$y = 0,179 x + 0,902$ $r^2 = 0,7538^*$	$y = - 0,010 x + 1,800$ $r^2 = - 0,0867$	$y = 0,391 x - 2,478$ $r^2 = 0,7401^*$
ASON	$y = 0,096 x + 0,183$ $r^2 = 0,9224^*$	$y = 0,056 x - 1,034$ $r^2 = 0,9554^*$	$y = 0,168 x - 2,673$ $r^2 = 0,8707^*$

* $p \leq 0,05$

TABELA 25 – Equações de regressão ortogonal e coeficientes de correlação entre o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e o *clearance* total da cafeína nos grupos controle, cimetidina e ranitidina.

Grupo			
	Controle	Cimetidina	Ranitidina
(+)-ASOX	$y = 0,087 x + 0,145$ $r^2 = 0,8408^*$	$y = - 0,040 x + 0,119$ $r^2 = - 0,6390$	$y = 0,174 x + 0,019$ $r^2 = 0,8673^*$
(-)-ASOX	$y = 0,011 x + 0,149$ $r^2 = 0,7936^*$	$y = - 0,005 x + 0,497$ $r^2 = - 0,5100$	$y = 0,018 x + 0,084$ $r^2 = 0,6987^*$
ASON	$y = 0,005 x + 0,124$ $r^2 = 0,8882^*$	$y = 0,004 x - 0,086$ $r^2 = 0,8706^*$	$y = 0,008 x + 0,047$ $r^2 = 0,8587^*$

* $p \leq 0,05$

V DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a interferência da cimetidina e da ranitidina na disposição cinética do ASON e dos enantiômeros do ASOX no estado de equilíbrio (C_{ss}); mais precisamente durante o último intervalo de dose de 12 horas, após 8 dias de tratamento de pacientes portadores de NCC com albendazol *p.o.* (7,5 mg/Kg/12 h). O estudo foi restrito aos metabólitos do albendazol, devido à sua alta eliminação pré-sistêmica, associada ao rápido e aparentemente completo metabolismo a ASOX, inviabilizando a quantificação do fármaco inalterado no plasma^{22,36}.

A maioria dos pacientes participantes do estudo recebeu fármacos associados (TABELA 2) durante o protocolo clínico, incluindo os indutores do CYP, tais como o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina e a dexametasona^{23,28,64}. A administração de dexametasona, um indutor do CYP3A, durante o tratamento com o albendazol foi necessária em função da reação inflamatória aguda causada pela morte do cisticerco.

Considerando que as crises epiléticas representam a principal manifestação neurológica da NCC, a administração de antiepilépticos foi inevitável para muitos dos pacientes investigados. Lanchote *et al.* (2002) investigaram a interação entre o sulfóxido de albendazol e os antiepilépticos fenobarbital, fenitoína e carbamazepina em pacientes portadores de NCC em tratamento com o albendazol em regime de dose múltipla. Os autores observaram que a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital induzem o metabolismo oxidativo do albendazol, aproximadamente na mesma extensão, e de maneira não enantiosseletiva. A administração de fenitoína e de fenobarbital está relacionada com a indução do CYP2C, CYP3A, UDPGT e epóxido hidrolase, enquanto que a administração da carbamazepina resulta na indução do CYP2C, CYP3A e UDPGT. Moroni *et al.* (1995) observaram que em microsossomos de fígado de rato o CYP3A está envolvido na formação de quantidades equivalentes de (+) e (-)-sulfóxido de albendazol, enquanto que a atividade do CYP2C6 e/ou 2A1 resulta na formação preponderante do enantiômero (-)-sulfóxido de albendazol. A FMO, resulta catalisa principalmente a formação do enantiômero (+)-sulfóxido de albendazol.

O método analítico desenvolvido por Lanchote *et al.* (1998) apresentou limite de quantificação compatível com as baixas concentrações plasmáticas dos

metabólitos e seletividade suficiente para assegurar a não interferência dos fármacos associados na separação cromatográfica (figura 8).

Marques *et al.* (2002) investigaram as isoformas do CYP envolvidas no metabolismo do ASOX a ASON em pacientes portadores de NCC, usando a antipirina como fármaco marcador. Os autores encontraram correlação entre o *clearance* total da antipirina e o *clearance* de formação do ASON ($r = 0,67$; $p \leq 0,05$), sugerindo o envolvimento do CYP1A2. No presente estudo, todos os pacientes receberam dose única de cafeína (100 mg *p.o.*) no 8º dia do protocolo clínico, para avaliação do envolvimento do CYP1A2 no metabolismo *in vivo* do alendazol.

A 137X (figura 17) e a 17X foram quantificadas em plasma; o AFMU, a 1X e os ácidos 1U e 17U, em urina. A quantificação dos metabólitos da cafeína em urina exigiu a modificação do método cromatográfico de Grant *et al.* (1983). As figuras 13 e 14 e as tabelas 15 a 20, evidenciam, respectivamente, uma boa separação dos picos e um grau de confiabilidade analítica suficiente para a quantificação dos principais metabólitos da cafeína em corrida isocrática e relativamente rápida, para aplicação da cafeína como fármaco marcador do CYP1A2. A avaliação da estabilidade do AFMU em solução com diferentes valores de pH revelou grande instabilidade em soluções mais alcalinas (figura 16), confirmando a necessidade de conservação das amostras de urina em pH ácido relatada por outros autores^{6,9,42,67}. O cromatograma referente ao *pool* de branco de urina revelou a presença de um pico com o mesmo tempo de retenção do AFMU, sugerindo dificuldade de obtenção de amostra totalmente branco, conforme relatado por Krul e Hageman (1998). Considerando a presença do referido pico, no presente estudo optou-se pela água acidificada (pH 3,0) como matriz para a construção das curvas de calibração e para os estudos dos limites de confiança do método. A recuperação dos metabólitos foi superior a 90%, confirmando os resultados obtidos por Krul e Hageman (1998) utilizando ácido acético a 0,05% como matriz. Após rápida extração de amostras de plasma, a 17X e a 137X foram adequadamente separadas (figura 13) e quantificadas através de um método cromatográfico rápido, simples e com limites de confiança dentro dos níveis esperados para os objetivos do trabalho (TABELAS 15 a 20).

Considerando que a N₃-desmetilação contribui com cerca de 80% do Cl_T da 137X, e que a principal enzima envolvida é o CYP1A2, tem sido consenso entre os pesquisadores que índices que avaliam a proporção entre os produtos desta via metabólica são aptos para a avaliação da atividade do CYP1A2 *in vivo*. A 17X é o produto da N₃-desmetilação da 137X e substrato do CYP1A2 e de outras enzimas na formação de outros metabólitos, principalmente a 1X, o 1U e o AFMU, cuja contribuição soma até 75% dos metabólitos totais^{25,39}. Neste contexto, foram propostos vários índices que procuram avaliar a atividade do CYP1A2 no plasma, na saliva e na urina⁴³. As razões metabólicas (RM) utilizadas no presente estudo – $[17X] / [137X]$ em plasma e $[AFMU] + [1U] + [1X] / [17U]$ em urina – foram selecionadas a partir das razões técnicas e da reprodutibilidade reportadas na literatura. Como a 17X é produto e substrato do CYP1A2 durante o metabolismo da 137X, torna-se crítico o momento da colheita de sangue^{10,16,58}. Spigset *et al.* (1999) reportaram boa correlação entre o Cl_T da 137X e a RM em amostras de plasma colhidas 3 a 6 horas após a administração da cafeína. Fuhr *et al.* (1996) e Carnio *et al.* (2000) sugeriram a colheita de sangue entre 5 e 7 horas após a administração da cafeína. Pode-se observar na tabela 21 que o *clearance* total da cafeína e as razões metabólicas em plasma e urina foram menores ($p \leq 0,05$) no grupo cimetidina, comparado aos demais grupos, sugerindo inibição do CYP1A2 pela cimetidina. No presente estudo, foram encontradas correlações ($p \leq 0,05$) entre o *clearance* total da cafeína e as razões metabólicas em amostra de plasma colhida 6 horas após a administração da cafeína (TABELA 22) nos grupos controle ($r^2 = 0,7999$; $p \leq 0,05$), cimetidina ($r^2 = 0,8289$; $p \leq 0,05$) e ranitidina ($r^2 = 0,8016$; $p \leq 0,05$), confirmando os dados da literatura^{58,60}.

O emprego de razões metabólicas urinárias tem sido sugerido por vários autores, em razão da amostragem não invasiva³⁹. Campbell *et al.* (1987) propuseram a razão das concentrações molares dos produtos do metabolismo da paraxantina (AFMU 1U, 1X e 17U). No seu estudo, os autores reportaram correlação ($r = 0,91$; $p \leq 0,001$) entre o *clearance* total da cafeína e a razão metabólica em frações de urina coletadas entre 8 a 16 e 16 a 24 horas após a ingestão da cafeína. Segundo Fuhr *et al.* (1996) e Ou-Yang *et al.* (2000) o uso de razões baseadas em metabólitos secundários ou terciários da cafeína não é ideal, pois estes não são produtos exclusivos do CYP1A2. Argumentam, ainda, que estas

razões podem variar substancialmente com o fluxo urinário, a etnia e o protocolo analítico adotado. Na tentativa de minimizar os riscos, neste estudo optou-se pelo índice urinário proposto por Campbell *et al.* (1987), cujo denominador (concentração molar de 17U) sofre menor variabilidade inter-individual com o fluxo renal, comparado aos demais metabólitos³⁹. Carrilo *et al.* (2000) atestaram a validade da razão metabólica $([AFMU] + [1X] + [1U]) / [17U]$ em amostra de urina coletada, no mínimo, 6 a 8 horas após a administração da cafeína. Apesar dos questionamentos, vários autores têm mostrado significantes correlações entre a razão metabólica sugerida por Campbell *et al.* (1987) e o *clearance* total da cafeína, confirmando a sua validade no estudo da atividade *in vivo* do CYP1A2^{10,39,67}. No presente trabalho foram encontradas correlações ($p \leq 0,05$) entre o *clearance* da cafeína e a referida razão metabólica urinária (TABELA 22) nos grupos cimetidina ($r^2 = 0,7949$) e ranitidina ($r^2 = 0,8434$), a partir da quantificação dos metabólitos da cafeína na fração de urina coletada 8 – 16 h após a administração do fármaco marcador.

Há cerca de 25 anos, foram publicados os primeiros resultados de um estudo clínico relativo à interação entre a cimetidina e a varfarina. Desde então, numerosas pesquisas têm reportado interações medicamentosas envolvendo a cimetidina; várias, relacionadas à inibição de isoformas do CYP¹¹. Martínez *et al.* (1999) avaliaram o grau de inibição do CYP1A2 pela cimetidina e ranitidina, no metabolismo da cafeína em microsomo de fígado humano. Os resultados encontrados apontaram 52% de inibição pela cimetidina e apenas 2% pela ranitidina, o que está de acordo com os resultados do presente trabalho. Segundo Chang *et al.* (1992), a cimetidina forma complexos estáveis com o CYP³², resultando em inibição não competitiva, enquanto que Rendic (1999) cita estudos indicativos de que a cimetidina compartilha o par de elétrons do anel imidazólico ou do nitrogênio ciânico com o grupamento heme do CYP. Comparada à cimetidina, a afinidade da ranitidina por isoformas do CYP é cerca de 10 vezes menor⁵⁰. Considerando que, usualmente, a dose de ranitidina é cerca de 2,5 vezes menor em relação à dose de cimetidina, é razoável admitir a não interação entre a ranitidina e fármacos metabolizados pelo CYP.

Os parâmetros farmacocinéticos, obtidos das concentrações plasmáticas *versus* tempo de (+)-ASOX, (-)-ASOX e ASON estão apresentados nas tabelas 4 – 9. No grupo controle, os valores de C_{max} , AUC^{SS}_{0-12} e Cl/fm do

enantiômero (+)-ASOX foram maiores ($p \leq 0,05$) que aqueles obtidos para o (-)-ASOX. A mediana das razões das AUC^{SS}_{0-12} (+)-ASOX/(-)-ASOX encontrada foi 8,26, sugerindo acúmulo do enantiômero (+)-ASOX. De forma similar, nos grupos cimetidina e ranitidina os valores obtidos de C_{max} , AUC^{SS}_{0-12} e Cl/fm para o (+)-ASOX foram maiores do que aqueles observados para o (-)-ASOX. A mediana das razões de AUC^{SS}_{0-12} (+)-ASOX/(-)-ASOX encontrada para o grupo ranitidina (8,17) foi próxima da encontrada no grupo controle (TABELA 7), sugerindo que a ranitidina não altera a disposição cinética dos enantiômeros do sulfóxido de albendazol. No entanto, a mediana das razões de AUC^{SS}_{0-12} (+)-ASOX/(-)-ASOX encontrada no grupo cimetidina foi de 12,70 evidenciando acúmulo plasmático do enantiômero (+)-ASOX, em relação ao grupo controle ($p \leq 0,05$). Schipper *et al.* (2000) investigaram a associação de cimetidina na farmacocinética do albendazol administrado em dose única a voluntários sadios. Os autores observaram prolongamento da meia-vida de eliminação do sulfóxido de albendazol como mistura enantiomérica e redução da sua C_{max} em 52%. Com os seus resultados, os autores especularam acerca da possibilidade de redução da absorção do albendazol em meio mais alcalino e de inibição da sulfoxidação do albendazol. Wen *et al.* (1996) reportaram maior eficácia cisticida em ratos infectados com *Echinococcus multilocularis* e tratados com a associação albendazol (*p.o.*)/cimetidina (intramuscular), comparado ao grupo tratado apenas com albendazol. Segundo os autores, a média da concentração hepática de ASOX no grupo cimetidina foi 1,50 vezes superior à do grupo controle, confirmando a hipótese de que a cimetidina altera o metabolismo do albendazol. Dados anteriores do grupo confirmam o maior acúmulo de ASOX (500 ng/mL) no fluido cístico de pacientes portadores de equinococose cística tratados com a associação albendazol/cimetidina, em relação ao grupo tratado apenas com albendazol⁷².

No presente trabalho, os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , AUC e Cl/fm relativos ao enantiômero (-)-ASOX não denunciam diferenças entre o grupo controle vs cimetidina e controle vs ranitidina (TABELA 8). A partir destes resultados, pode-se inferir que a inibição da cimetidina na disposição cinética do sulfóxido de albendazol é enantiosseletiva, ou seja, o acúmulo plasmático é observado somente para o enantiômero (+)-ASOX.

A disposição cinética do sulfona de albendazol não diferiu entre os grupos controle e tratados com cimetidina ou ranitidina; TABELA 9. No entanto, a

porcentagem de sulfonação avaliada pela razão $AUC_{ASON}/AUC_{ASON + ASOX}$ foi menor ($p \leq 0,05$) no grupo cimetidina em relação ao grupo controle (4,00 vs 9,49; TABELA 9 e figura 11). A menor porcentagem de sulfonação no grupo cimetidina indica inibição da enzima ou enzimas envolvidas na sulfonação do sulfóxido de albendazol. O acúmulo plasmático do (+)-ASOX observado no grupo cimetidina pode ser decorrente da inibição da sulfoxidação do albendazol e/ou da inibição preferencial da sulfonação do (-)-ASOX, considerando o ASOX como um produto e um substrato de isoformas do CYP inibidas pela cimetidina.

O ASOX, considerado o responsável pela atividade cisticida^{22,35,36, 44, 57,59,62,64}, atinge o sistema nervoso central por difusão passiva⁶² devido ao predomínio de sua forma não dissociada em pH 7,4²³ e baixa porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas³⁵. O ASON é considerado inativo farmacologicamente^{57,59,62,64}. As concentrações do ASOX no LCR têm mostrado amplas variações individuais não relacionadas ao sexo, à idade, à inflamação no espaço subaracnóide ou à eficácia terapêutica, e sim às diferenças farmacocinéticas inter-individuais^{57,62}. A concentração de ASOX no LCR depende da sua capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e tem sido considerado parâmetro importante na avaliação da eficácia da terapia da NCC com albendazol. Jung *et al.* (1992) investigaram a disposição cinética do ASOX no plasma de pacientes portadores de NCC, tratados com albendazol (15 mg/Kg) durante 8 dias. A média das concentrações de ASOX na amostra de LCR colhida no 7º dia (concentração de vale), foi de 302 ng/mL. Sotelo e Jung (1998) relataram concentrações de ASOX no plasma 2 vezes superiores às concentrações encontradas no LCR, embora não tenha sido feita avaliação individual dos enantiômeros. Takayanagui *et al.* (2002) reportam razões $AUC_{(+)-ASOX}/AUC_{(-)-ASOX}$ e $AUC_{(ASOX)}/AUC_{(ASON)}$ no LCR dos pacientes portadores de NCC, tratados com albendazol, de 3,4 e 20,0, respectivamente. A razão $AUC_{(ASON)}/AUC_{(ASOX) + ASON}$ encontrada pelos autores foi 4,70%, indicando a rápida sulfoxidação e lenta sulfonação. No presente trabalho, as razões $AUC_{(+)-ASOX}/AUC_{(-)-ASOX}$ e $AUC_{(ASOX)}/AUC_{(ASON)}$ encontradas no LCR (0 – 12 h) dos pacientes do grupo controle após a última dose administrada foram, respectivamente, 4,30 e 14,10 (TABELA 13), similares aos resultados encontrados nos pacientes do grupo ranitidina (4,0 e 17,90, respectivamente). Os mesmos parâmetros farmacocinéticos encontrados no grupo cimetidina foram,

respectivamente, 11,20 e 26,70, sugerindo acúmulo de (+)-ASOX e menor concentração de ASON no LCR. Os valores de $AUC_{(ASON)}/AUC_{(ASOX) + ASON}$ encontrados no LCR dos pacientes dos grupos controle, cimetidina e ranitidina foram, respectivamente, 7,10%, 3,64% e 5,60%. Semelhante às conclusões de Takayanagui *et al.* (2002), houve rápida sulfoxidação do albendazol e lenta sulfonação a ASON, com maior destaque para o grupo cimetidina, reafirmando a provável inibição da oxidação do ASOX pela cimetidina, cuja meia-vida de eliminação encontrada para o enantiômero (+)-ASOX foi de 4 horas no grupo cimetidina, em comparação com 2,15 horas no grupo controle; TABELA 10.

No presente trabalho, não houve diferença ($p > 0,05$) entre as medianas das razões de concentrações plasma/LCR de nenhum dos metabólitos do albendazol. Os valores encontrados (TABELA 14) nos 3 grupos de estudo foram similares aos relatados por Takayanagui *et al.* (2002), indicando que o ASOX atravessa a barreira hemato-encefálica por difusão passiva, conforme reportado pelos autores.

A investigação da relação entre o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e a razão metabólica da cafeína no plasma exigiu a aplicação da análise de regressão ortogonal em razão de ambas as variáveis estarem sujeitas a erros. Considerando que a razão metabólica e o *clearance* de formação refletem a atividade da enzima, as análises de correlação e regressão ortogonal podem inferir que os substratos ou os metabólitos investigados são metabolizados pela mesma enzima³⁴. As equações de regressão ortogonal e os coeficientes de correlação calculados entre o *clearance* de formação dos metabólitos do albendazol e a razão metabólica da cafeína no plasma são apresentadas na tabela 23. Os dados apresentados indicam a correlação ($p \leq 0,05$) entre a razão metabólica da cafeína no plasma e o *clearance* de formação do ASON, do (+)-ASOX e do (-)-ASOX em todos os grupos investigados, exceto para o (+)-ASOX e (-)-ASOX no grupo cimetidina. Observações semelhantes podem ser feitas em relação à correlação com a razão metabólica da cafeína na urina (TABELA 24). Os resultados obtidos no presente trabalho indicam a participação de isoformas do CYP comuns no metabolismo da cafeína e na sulfonação do ASOX. O envolvimento do CYP1A2 na sulfonação do ASOX confirma os dados obtidos por Marques *et al.* (2002) estudando o metabolismo do albendazol em pacientes portadores de NCC, usando a antipirina

como fármaco marcador. Considerando que o *clearance* total da antipirina expressa com certa preponderância a atividade *in vivo* do CYP1A2³⁴ e que cerca de 80% do metabolismo da cafeína depende do CYP1A2^{39,42,58,67}, pode-se supor o envolvimento do CYP1A2 na sulfonação do albendazol. Rawden *et al.* (2000) investigaram a sulfoxidação do albendazol em microsossomos de fígado humano e em sistemas recombinantes e observaram que o CYP3A4 produz 3 vezes mais sulfóxido de albendazol do que o CYP1A2. Logo, o CYP1A2 participa da sulfoxidação do albendazol, embora em menor extensão do que o CYP3A4. O envolvimento do CYP1A na sulfonação do albendazol em ratos foi reportada por Amri *et al.* (1988). A ausência de correlação entre as razões metabólicas da cafeína em plasma e urina e os *clearances* de formação do (+) e (-)-ASOX no grupo cimetidina (TABELA 25) pode ser decorrente do fato do ASOX ser produto e substrato do CYP1A2, mas com preponderância de substrato. Considerando que a cimetidina, nas condições empregadas na presente investigação, inibiu o CYP1A2 (TABELA 25), o ASOX nestas condições não pode mais ser considerado como um substrato do CYP1A2, explicando, portanto, a observação da ausência de correlação com os metabólitos da cafeína.

Concluindo, os dados indicam a participação do CYP1A2 na sulfonação do albendazol. Os dados ainda mostram que a cimetidina inibe de maneira enantiosseletiva a sulfonação do sulfóxido de albendazol, resultando em maiores concentrações plasmáticas e no LCR do (+)-sulfóxido de albendazol, o enantiômero provavelmente de maior atividade farmacológica⁴⁴. Portanto, a associação da cimetidina com o albendazol resulta em concentrações plasmáticas de ambos os enantiômeros do sulfóxido de albendazol, compatíveis com a eficácia do albendazol no tratamento da neurocisticercose. Por outro lado, a associação da ranitidina com o albendazol não influencia os parâmetros farmacocinéticos de ambos os enantiômeros do sulfóxido de albendazol.

VI CONCLUSÕES

1. A cimetidina inibe de maneira enantiosseletiva a sulfonação do sulfóxido de albendazol, com observação de acúmulo plasmático de (+)-sulfóxido de albendazol.
2. As concentrações de (+)-sulfóxido de albendazol no LCR foram maiores no grupo de pacientes tratados com cimetidina.
3. As razões de concentrações plasma/LCR dos metabólitos do albendazol não foram influenciadas pela cimetidina ou ranitidina.
4. A ranitidina não altera o metabolismo enantiosseletivo do albendazol.
5. O teste da cafeína evidenciou inibição do CYP1A2 no grupo tratado com cimetidina.
6. Os coeficientes de correlação obtidos entre os *clearances* de formação do sulfona de albendazol e as razões metabólicas da cafeína em plasma e urina indicam o envolvimento do CYP1A2 na sulfonação do sulfóxido de albendazol.

VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGAPEJEV, S.; SILVA, M.D.; UEDA, A.K. Severe forms of neurocysticercosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* v.54, n.1, p.82-93, 1996.
2. AMRI, H.S.; MOTHE, O.; TOTIS, M.; MASSON, C. BATT, A.M. Albendazole sulfonation by rat liver cytochrome P-450C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v.246, n.2, p.758-64, 1988.
3. BAPIRO, T. E.; ANDERSON, T. B.; OTTER, C.; HASLER, J.A.; MASIMIREMBWA, C.M. Cytochrome P4501A1/2 induction by antiparasitic drugs: dose-dependent increase in ethoxyresorufin O-deethylase activity and mRNA caused by quinine, primaquine and albendazole in HepG2 cells. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v.58, n.8, p.537-42, 2002.
4. BEKHTI, A.; PIROTTE, J. Cimetidine increases serum mebendazole concentrations. Implications for treatment of hepatic hydatid cysts. *Br. J. Clin. Pharmac.* v.24, n.3, p.390-92, 1987.
5. BENOIT, E.; BESSE, S.; DELATOUR, P. Effect of repeated doses of albendazole on enantiomerism of its sulfoxide metabolite in goats. *Am. J. Vet.* v.53, n.9, p.1663-65, 1992.
6. CAMPBELL, M.E.; SPIELBERG, S.P.; KALOW, W. A urinary metabolite ratio that reflects systemic caffeine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* v. 42, n.2, p.157-65, 1987.
7. CARPIO, A.; ESCOBAR, A.; HAUSER, W.A. Cysticercosis and epilepsy: A critical review. *Epilepsia* v.39, n.10, p.1025-40, 1998.
8. CARPIO, A.; HAUSER, W.A. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology* v.59, n.11, p.1730-34, 2002.
9. CARRILLO, J.A.; BENITEZ, J. Caffeine metabolism in a healthy Spanish population: N-acetylator phenotype and oxidation pathways. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.55, n.3, p.293-304, 1994.
10. CARRILLO, J.A.; CHRISTENSEN, M.; RAMOS, S.I.; ALM, C.; DAHL, M.L.; BENITEZ, J.; BERTILSSON, L. Evaluation of caffeine as an *in vivo* probe for CYP1A2 using measurements in plasma, saliva, and urine. *Ther. Drug Monit.* v.22, n.4, p. 409-17, 2000.
11. CHANG, T.; LEVINE, M.; BAMDIERA, S.M.; BELLWARD, G.D. Selective inhibition of rat hepatic cytochrome P-450. I. Effect of the *in vivo* administration of cimetidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v.260, n.3, p.1441-49, 1992.
12. CRUZ, I.; CRUZ, M.E.; CARRASCO, F.; HORTON, J. Neurocysticercosis: optimal dose treatment with albendazole. *J. Neurol. Sci.* v.13, n.1 – 2, p.152-54, 1995.
13. DELATOUR, P.; BENOIT, E.; BESSE, S.; BOUKRAA, A. Comparative enantioselectivity in the sulphoxidation of albendazole in man, dogs and rats. *Xenobiotica* v.21, n.2, p.217-21, 1991a.
14. DELATOUR, P.; GARNIER, F.; BENOIT, E.; CAUDE, I. Chiral behavior of the metabolite albendazole sulfoxide in sheep, goats and cattle. *Res. Vet. Sci.* v.50, n.2, p. 134-38, 1991b.
15. ESCOBEDO, F.; PENAGOS, P.; RODRIGUEZ, J.; SOTELO, J. Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch. Intern. Med.* v.147, n.4, p.738-41, 1987.
16. FUHR, U.; ROST, K.L.; ENGELHARDT, R.; SACHS, M.; LIERMANN, D.; BELLOC, C.; BEAUNE, P.; JANEZIC, S.; GRANT, D.; MEYER, U.A.; STAIB, H.A. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by *in vivo* versus *in vitro* correlations. *Pharmacogenetics*. v.6, n.2, p.159-76, 1996.
17. GARCÍA, H.H.; EVANS, C.A.W.; NASH, T.E.; TAKAYANAGUI, O.M.; WHITE Jr, A.C.; BOTERO, D.; RAJSHEKHAR, V.; TSANG, V.C.W.; SCHANTZ, P.M.; ALLAN, J.C.; FLISSER, A.; CORREA, D.; SARTI, E.; FRIEDLAND, J.S.; MARTINEZ, S.M.

- GONZALES, A.E.; GILMAN, R.H.; DEL BRUTTO, O.H. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin. Microbiol. Rev.* v.15, n.4, p.747-56, 2002.
18. GARCIA, H.H.; PRETELL, J.E.; GILMAN, R.H.; MARTINEZ, S.M.; MOULTON, L.H.; DEL BRUTO, O.H.; HERRERA, G.; EVANS, C.A.W.; GONZALES, A.E. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N. Engl. J. Med.* v.350, n.3, p.249-58, 2004.
 19. GONÇALVES-COELHO, T.D.; GONÇALVES-COELHO, M.D. Cerebral cysticercosis in Campina Grande, Paraíba – Northern Brazil. Computerized tomography diagnosis importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* v.54, n.1, p. 94-7, 1996.
 20. GRANT, D.M.; TANG, B.K.; KALOW, W. Variability in caffeine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.33, n.5, p.591-602, 1983.
 21. HAN, X.M.; OUYANG, D.S.; CHEN, X.P.; SHU, Y.; JIANG, C.H.; TAN, A.R.; ZHOU, H.H. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole *in vivo* related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.54, n.5, p.540-43, 2002.
 22. JUNG, H.; HURTADO, M.; SANCHEZ, M.; MEDINA, M.T.; SOTELO, J. Clinical pharmacokinetics of albendazole in patients with brain cysticercosis. *J. Clin. Pharmacol.* v.32, n.1, p.28-31, 1992.
 23. JUNG, H.; HURTADO, M.; MEDINA, M.T.; SANCHEZ, M.; SOLTELO, J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J. Neurol.* v.237, n.5, p.279-80, 1990.
 24. JUNG, H.; MEDINA, L.; GARCÍA, L.; FUENTES, I.; MORENO-ESPARZA, R. Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite albendazole sulphoxide. *J. Pharm. Pharmacol.* v.50, n.1, p.43-8, 1998.
 25. KALOW, W.; TANG, B.K.; The use of caffeine for enzyme assays: A critical appraisal. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.53, n.5, p.503-14, 1993.
 26. KROEMER, H.K.; FROMM, M.F.; EICHELBAUM, M. Stereoselectivity in drug metabolism and action: effects of enzyme inhibition and induction. *Ther. Drug Metab.* v.18, n.4, p.388-92, 1996.
 27. KRUL, C.; HAGEMAN, G. Analysis of urinary caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* v.709, n.1, p.27-34, 1998.
 28. LANCHOTE, V.L.; GARCIA, F.S.; DREOSI, S.A.C.; TAKAYANAGUI, O.M. Pharmacokinetic interaction between albendazole sulfoxide enantiomers and antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Ther. Drug Monit.* v.24, n.3, p.338-45, 2002.
 29. LANCHOTE, V.L.; MARQUES, M.P.C.; TAKAYANAGUI, O.M.; CARVALHO, R.; BONATO, P.S. Simultaneous determination of albendazole sulfoxide enantiomers and albendazole sulfone in plasma. *J. Chromatogr. B.* v. 709, n.2, p.273-79, 1998.
 30. LANDI, M.T.; SINHA, R.; LANG, N.P.; KADLUBAR, F.F. Human cytochrome P4501A2. *IARC Sci. Publ.* n.148, p.173-95, 1999.
 31. LANGE, H.; EGGERS, R.; BIRCHER, J. Increased systemic availability of albendazole when taken with fatty meal. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v.34, n.3, p.315-17, 1988.
 32. LEVINE, M.; BELLWARD, G.D. Effect of cimetidine on hepatic cytochrome P450: Evidence for formation of a metabolite-intermediate complex. *Drug Metab. Dispos.* v.23, n.12, p.1407-11, 1995.

33. MAHGOUB, A.; IDLE, J.R.; DRING, L.G.; LANCASTER, R.; SMITH, R.L. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* v.2, n.8038, p.584-86, 1977.
34. MARQUES, M.P.; TAKAYANAGUI, O.M.; LANCHOTE, V.L. Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: Antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. *Braz. J. Med. Biol. Res.* v.35, n.2, p.261-69, 2002.
35. MARQUES, M.P.C.; TAKAYANAGUI, O.M.; BONATO, P.S.; SANTOS, S.R. C.J.; LANCHOTE, V.L. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality* v.11, n.3, p.218-23, 1999.
36. MARRINER, S.E.; MORRIS, D.L.; DICKSON, B.; BOGAN, J.A. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v.30, n.6, p.705-08, 1986.
37. MARTINEZ, C.; ALBET, C.; AGÚNDEZ, J.A.G.; HERRERO, E.; CARRILLO, J.A.; MÁRQUEZ, M.; BENITEZ, J.; ORTIZ, J.A. Comparative *in vitro* and *in vivo* inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H₂-receptor antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.65, n.4, p.369-76, 1999.
38. MERINO, G.; ALVAREZ, A.I.; PRIETO, J.G.; KIM, R.B. The anthelmintic agent albendazole does not interact with P-glycoprotein. *Drug Metab. Dispos.* v.30, n.4, p.365-69, 2002.
39. MINERS, J.O.; BIRKETT, D.J. The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *Gen. Pharmacol.* v.27, n.2, p.245-49, 1996.
40. MORONI, P.; BURONFOSSE, T.; LONGIN-SAUVAGEON, C.; DELATOUR, P.; BENOIT, E. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenase from rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* v.23, n.2, p.160-65, 1995.
41. NAGY, J.; SCHIPPER, G.; KOOPMANS, R.P.; BUTTER, J.J.; VAN BOXTEL, C.J.; KAGER, P.A. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v.66, n.3, p.260-63, 2002.
42. NORDMARK, A.; LUNDGREN, S.; CNATTINGIUS, S.; RANE, A. Dietary caffeine as a probe agent for assessment of cytochrome P4501A2 activity in random urine samples. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.47, n.4, p.397-402, 1999.
43. NOTARIANI, L.J.; OLIVER, S.E.; DOBROCKY, P.; BENNETT, P.N.; SILVERMAN, B.W. Caffeine as a metabolic probe: A comparison of metabolic ratios used to assess CYP1A2 activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.39, n.1, p.65-9, 1995.
44. ODASHIMA, N.S. *Avaliação dos níveis de enantiômeros de sulfóxido de albendazol no LCR e plasma na eficácia terapêutica da neurocisticercose*. 2003. 64 f. Tese (Doutorado em Neurologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.
45. OU-YANG, D.S.; HUANG, S.L.; WANG, W.; XIE, H.G.; XU, Z.H.; SHU, Y.; ZHOU, H.H. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in Chinese population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.49, n.2, p.141-51, 2000.
46. PAL, D.K.; CARPIO, A.; SANDER, J.W.A. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* v.68, n.2, p. 137-43, 2000.
47. RAWDEN, H.C.; KOKWARO, G.O.; WARD, A.S.; EDWARDS, G. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.49, n.4, p.313-22, 2000.

48. REDONDO, P.A.; ALVAREZ, A.I.; GARCIA, J.L.; LARRODÉ, O.M.; MERINO, G.; PRIETO, J.G. Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence or an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metab. Dispos.* v.27, n.6, p. 736-40, 1999.
49. RENDIC, S.; ALEBIC-KOLBAH, T.; KAJFEZ, F.; RUF, H.H. Interaction of ranitidine with liver microsomes. *Xenobiotica* v.12, n.1, p.9-17, 1982.
50. RENDIC, S. Drug interactions of H₂-receptor antagonists involving cytochrome P450 (CYPs) enzymes: From laboratory to the clinic. *Croat. Med. J.* v.40, n.3, p.357-67, 1999.
51. ROMÁN, G.; SOTELO, J.; DEL BRUTO, O.; FLISSER, A.; DUMAS, M.; WADIA, N.; BOTERO, D.; CRUZ, M.; GARCIA, H.; BITTENCOURT, P.R.M.; TRELLES, L.; ARRIAGADA, C.; LORENZANA, P.; NASH, T.E.; SPINA-FRANÇA, A. A proposal to declare neurocysticercosis na international reportable disease. *Bull. WHO* v.78, n.3, p. 399-406, 2000.
52. ROSTAMI-HODJEGAN, A.; NURMINEN, S.; JACKSON, P.R.; TUCKER, G.T. Caffeine urinary metabolite ratios as markers of enzyme activity: A theoretical assessment. *Pharmacogenetics*. v.6, n.2, p.121-49, 1996.
53. SCHIPPER, H.G.; KOOPMANS, R.P.; NAGY, J.; BUTTER, J.J.; KAGER, P.A.; VAN BOXTEL, C.J. Effect of dose increase or cimetidine co-administration on albendazole bioavailability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v.63, n.5 - 6, p.270-73, 2000.
54. SCHRENK, D.; BROCKMEIER, D.; MORIKE, K.; BOCK, K.W.; EICHELBAUM, M. A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v.53, n.5, p.361-67, 1998.
55. SILVA, J.E.P.; DIEFENTHÄLER, A.P.; PALMA, J.K. Frequency of suspected cases of neurocysticercosis detected by computed skull tomography in Santa Maria, RS, Brazil. *Rev. Inst. Med. S. Paulo* v.42, n.1, p.57-8, 2000.
56. SOTELO, J.; ESCOBEDO, F.; RODRIGUEZ-CARBAJAL, J.; TORRES, B.; RUBIO-DONNADIEU, F. Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N. Engl. J. Med.* v.310, n.16, 1001-07, 1984.
57. SOTELO, J.; JUNG, H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin. Pharmacokinet.* v.34, n.6, p.503-15, 1998.
58. SPIGSET, O.; HÄGG, S.; SÖDERSTRÖM, E.; DAHLQVIST, R. The paraxanthine:caffeine ratio in serum or in saliva as a measure of CYP1A2 activity: when should the sample be obtained? *Pharmacogenetics*. v.9, n.3, p.409-12, 1999.
59. STEIGER, U.; COTTING, J.; REICHEN, J. Albendazole treatment of echinococcosis in humans: Effects on microsomal metabolism and drug tolerance. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.47, n.3, p.347-53, 1990.
60. STREETMAN, D.S.; BERTINO Jr, J.S.; NAFZIGER, A.N. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* v.10, n.3, p.187-216, 2000.
61. TAKAYANAGUI, O.M. Therapy for neurocysticercosis. *Expert. Rev. Neurotherapeutics* v.4, 2004 (No prelo).
62. TAKAYANAGUI, O.M.; BONATO, P.S.; DREOSSI, S.A.C.; LANCHOTE, V.L. Enantioselective distribution of albendazole metabolites in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.54, n.2, p.125-30, 2002.

63. TAKAYANAGUI, O.M.; JARDIM, E. Therapy for neurocysticercosis – comparison between albendazole and praziquantel. *Arch. Neurol.* v.4, n.3, p.290-94, 1992.
64. TAKAYANAGUI, O.M.; LANCHOTE, V.L.; MARQUES, P.C.; BONATO, P.S. Therapy for neurocysticercosis: Pharmacokinetic interaction of albendazole sulfoxide with dexamethasone. *Ther. Drug Monit.* v.19, n.1, p.51-5, 1997.
65. TAKAYANAGUI, O.M.; LEITE, J.P. Neurocisticercose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 34, n.3, p.283-90, 2001.
66. TAKAYANAGUI, O.M.; SILVA, A.A.M.C.C.; SANTIAGO, R.C.; ODASHIMA, N.S.; TERRA, V.C.; TAKAYANAGUI, A.M.M. Notificação compulsória da cisticercose em Ribeirão Preto – SP. *Arq. Neuropsiquiatr.* v.54, n.4, p.557-64, 1996.
67. TANG, B.K.; ZHOU, Y.; KADAR, D.; KALOW, W. Caffeine as a probe for CYP activity: Potential influence of renal factors on urinary phenotypic trait measurements. *Pharmacogenetics.* v.4, n.3, p.117-24, 1994.
68. TASSANEEYAKUL, W.; BIRKETT, D.J.; MCMANUS, M.E.; TASSANEEYAKUL, W.; VERONESE, M.E.; ANDERSSON, T.; TUKEY, R.H.; MINERS, J.O. Caffeine metabolism by human hepatic cytochromes P450: contributions of 1A2, 2E1, and 3A isoforms. *Biochem. Pharmacol.* v.47, n.10, p.1767-76, 1994.
69. TUCKER, G.T.; ROSTAMI-HODJEGAN, A.; JACKSON, P.R. Determination of drug-metabolizing enzyme activity *in vivo*: Pharmacokinetic and statistical issues. *Xenobiotica* v.28, n.2, p.1255-73, 1998.
70. VILLAYERDE, C.; ALVAREZ, A.I.; REDONDO, P.; VOCES, J.; DEL ESTAL, J.L.; PRIETO, J.G. Small intestinal sulfoxidation of albendazole. *Xenobiotica* v.25, n.5, p. 433-41, 1995.
71. WEN, H.; NEW, R.R.C.; MUHMUT, M.; WANG, J.H.; WANG, Y.H.; ZHANG, J.H.; SHAO, Y.M.; CRAIG, P.S. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine. *Parasitology* v.113, n.2, p.111-21, 1996.
72. WEN, H.; ZHANG, H.W.; MUHMUT, M.; ZOU, P.F. Initial observation on albendazole in combination with cimetidine for the treatment of human cystic echinococcosis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* v.88, n.1, p.49-52, 1994.
73. WHITE Jr., A.C. Neurocysticercosis: Update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu. Rev. Med.* v.51, p.187-206, 2000.

ANEXO

(Parecer da Comissão de Ética)

CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO – S.P.
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 20 de fevereiro de 2001

Ofício nº 349/2001
CEP/SPC

Senhor Professor:

O trabalho intitulado **“INTERAÇÃO DE ANTAGONISTAS H₂ NO METABOLISMO ENANTIOSSELETIVO DO ALBENDAZOL EM PACIENTES COM NEUROCISTICERCOSE: CAFEÍNA COMO FÁRMACO MARCADOR DO CYP1A2”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 103ª Reunião Ordinária realizada em 19/02/2001, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 9331/00.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF.DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. OSVALDO M. TAKAYANAGUI
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos

APÊNDICE

1. CONCENTRAÇÃO DOS METABÓLITOS DO ALBENDAZOL NO LCR

TABELA i – Concentrações de (+)-ASOX e (-)-ASOX no plasma e LCR (ng/mL) e razões de concentrações plasma/LCR (PL/LCR) dos pacientes investigados.

Grupo	*Tempo de colheita (h)	(+) -ASOX			(-) -ASOX		
		Plasma	LCR	PL/LCR	Plasma	LCR	PL/LCR
Controle							
MBS	03:20	243,00	76,40	3,18	45,00	17,30	2,60
VBN	03:15	175,50	89,60	1,96	37,50	19,70	1,90
JLM	03:05	198,00	102,60	1,93	26,80	20,60	1,30
OJO	00:55	99,40	41,30	2,40	13,40	11,20	1,20
JDS	02:25	260,20	112,30	2,32	25,00	27,80	0,90
AMR	02:40	252,80	117,80	2,15	31,70	31,70	1,20
ARB	03:50	244,00	85,70	2,85	24,90	13,80	1,80
JAFF	04:00	238,60	74,00	3,22	26,40	7,10	3,70
Cimetidina							
JGR	01:10	320,00	228,00	1,40	25,00	20,80	1,20
JLU	01:25	320,00	246,20	1,20	25,60	23,81	1,10
LDO	01:00	575,40	155,50	3,70	63,90	22,80	2,80
AS	03:35	535,00	184,50	2,90	42,00	13,70	3,10
AEM	01:25	620,00	269,60	2,30	61,00	25,40	2,40
FPF	-	-	-	-	-	-	-
JCL	06:05	470,10	146,20	3,22	39,20	14,80	2,70

* Tempo após a administração da última dose de albendazol; nd: não detectado.

TABELA i – Concentrações de (+)-ASOX e (-)-ASOX no plasma e LCR (ng/mL) e razões de concentrações plasma/LCR (PL/LCR) dos pacientes investigados. (continua)

Ranitidina

RPA	03:50	236,00	74,00	3,20	26,700	20,00	1,30
GFC	03:50	175,00	87,50	2,00	19,600	17,30	1,10
RMPA	04:30	131,00	38,50	3,40	17,500	15,000	1,20
JJRR	02:30	212,30	86,40	2,50	25,800	14,30	1,80
JAO	03:08	307,00	110,00	2,80	29,500	24,600	1,20
SGB	04:00	208,00	73,00	2,80	23,200	14,000	1,70
DC	03:40	272,40	94,00	2,90	30,600	18,800	1,60
AFS	01:30	250,00	69,40	3,60	38,700	12,900	3,00
WR	07:45	110,00	30,60	3,60	11,200	6,800	1,60
MLO	07:40	89,00	26,10	3,40	10,800	8,300	1,30
NC	-	-	-	-	-	-	-
MCCE	08:05	167,50	33,00	5,00	20,400	5,200	3,90

* Tempo após a administração da última dose de albendazol.

TABELA ii – Concentrações de ASON no plasma e LCR (ng/mL) e razões de concentrações plasma/LCR (PL/LCR) dos pacientes investigados.

Grupo	*Tempo de colheita (h)	ASON		
		Plasma	LCR	PL/LCR
Controle				
MBS	03:20	32,50	8,30	3,90
VBN	03:15	20,0	8,00	2,50
JLM	03:05	24,40	9,40	2,60
OJO	00:55	11,00	5,50	2,00
JDS	02:25	27,60	8,00	3,40
AMR	02:40	28,20	8,80	3,00
ARB	03:50	29,60	7,60	3,90
JAFF	04:00	26,30	6,50	4,00
Cimetidina				
JGR	01:10	22,20	13,00	1,70
JLU	01:25	18,50	10,50	1,80
LDO	01:00	24,80	9,50	2,60
AS	03:35	29,00	5,60	5,20
AEM	01:25	18,00	11,80	1,50
FPF	-	-	-	-
JCL	06:05	18,20	7,80	2,30

* Tempo após a administração da última dose de albendazol; nd: não detectado.

TABELA ii – Concentrações de ASON no plasma e LCR (ng/mL) e razões de concentrações plasma/LCR (PL/LCR) dos pacientes investigados. (continua)

Ranitidina

RPA	03:50	21,60	7,70	2,80
GFC	03:50	22,00	7,60	2,90
RMPA	04:30	14,00	5,20	2,70
JJRR	02:30	23,40	8,30	2,80
JAO	03:08	37,00	12,80	2,90
SGB	04:00	20,20	7,20	2,80
DC	03:40	24,20	9,30	2,60
AFS	01:30	20,50	6,00	3,40
WR	07:45	11,70	nd	-
MLO	07:40	13,60	nd	-
MCCE	08:05	16,00	nd	-

* Tempo após a administração da última dose de albendazol; nd: não detectado.

2. DISPOSIÇÃO CINÉTICA DO ALBENDAZOL NO PLASMA

2.1 Grupo controle

Figura i – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (+)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo controle.

Figura ii – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (-)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo controle.

Figura iii – Curvas de concentração plasmática vs tempo do sulfona de albendazol nos pacientes do grupo controle.

2.2 Grupo cimetidina

Figura iv – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (+)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo cimetidina.

Figura v – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (-)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo cimetidina.

Figura vi – Curvas de concentração plasmática vs tempo do sulfona de albendazol nos pacientes do grupo cimetidina.

2.3 Grupo ranitidina

Figura vii – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (+)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo ranitidina.

Figura viii – Curvas de concentração plasmática vs tempo do (-)-sulfóxido de albendazol nos pacientes do grupo ranitidina.

3. DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA CASPONA NO PLASMA

3.1 Grupo controle

Figura ix – Curvas de concentração plasmática vs tempo do sulfona de albendazol nos pacientes do grupo ranitidina.

3. DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA CAFEÍNA NO PLASMA

3.1 Grupo controle

3.2 Grupo simetidin

Figura x – Curvas de concentração plasmática vs tempo da cafeína nos pacientes do grupo controle.

Figura xi – Curvas de concentração plasmática vs tempo da cafeína nos pacientes do grupo simetidin.

3.3 Grupo ranitidina

3.2 Grupo cimetidina

Figura xi – Curvas de concentração plasmática vs tempo da cafeína nos pacientes do grupo cimetidina.

4. DISPOSIÇÃO CINÉTICA DO ALFENDAZOL E DA CAFEÍNA NO

3.3 Grupo ranitidina

4.1 Grupo controle

Figura xii – Curvas de concentração plasmática vs tempo da cafeína nos pacientes do grupo ranitidina.

Figura xii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do alfendazol e da cafeína ranitidina na investigação do paciente MCCE

4. DISPOSIÇÃO CINÉTICA DO ALBENDAZOL E DA CAFEÍNA NO PLASMA (DADOS INDIVIDUAIS)

4.1 Grupo controle

Paciente MBS

Figura xiii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente MBS.

TABELA iii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente MBS

Parâmetros	MBS		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C _{max} (ng/mL)	277,60	47,90	33,00
t _{max} (h)	3,00	3,00	3,00
t _{1/2f} (h)	0,90	0,80	0,70
K _f (h ⁻¹)	0,77	0,87	0,99
t _{1/2} (h)	3,70	3,20	3,40
K _{el} (h ⁻¹)	0,19	0,22	0,20
AUC ^{SS} ₀₋₁₂ (µg.h/mL)	1,89	0,32	0,22
Cl/fm (L/h.Kg)	2,00	12,10	32,47

TABELA iv – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h.

Dados obtidos na investigação do paciente MBS.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,35	1,00	3,80

Paciente VBN

Figura xiv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente VBN.

TABELA v - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente VBN.

Parâmetros	VBN		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	193,80	38,00	23,80
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,90	1,00	0,80
K_f (h^{-1})	0,77	0,69	0,87
$t_{1/2}$ (h)	3,50	3,50	4,50
K_{el} (h^{-1})	0,20	0,20	0,15
Cl/fm (L/h.Kg)	2,60	12,77	44,48
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,42	0,28	0,17

TABELA vi – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h.
Dados obtidos na investigação do paciente VBN.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
VBN	0,34	0,90	5,20

Paciente JLM

Figura xv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JLM.

TABELA vii – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JLM.

Parâmetros	JLM		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	243,00	32,40	34,00
$t_{\max}$ (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2}$ (h)	0,60	0,60	0,60
K_f (h^{-1})	1,16	1,16	1,16
$t_{1/2}$ (h)	3,80	3,50	3,40
K_{el} (h^{-1})	0,18	0,20	0,20
Cl/fm (L/h.Kg)	2,30	18,10	39,80
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,60	0,21	0,20

TABELA viii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JLM.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,28	1,30	2,90

Paciente OJO

Figura xvi – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente OJO.

TABELA ix – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente OJO.

Parâmetros	OJO		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	136,00	18,40	17,20
$t_{\max}$ (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	1,30	0,80	1,10
K_f (h^{-1})	0,53	0,87	0,63
$t_{1/2}$ (h)	2,50	2,90	2,80
K_{el} (h^{-1})	0,28	0,24	0,25
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	0,76	0,09	0,09
Cl/fm (L/h.Kg)	5,50	42,88	97,22

TABELA x – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente OJO.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,65	1,80	9,80

Paciente JDS

Figura xvii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JDS.

TABELA xi – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JDS.

Parâmetros	JDS		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	286,00	32,10	27,70
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2}$ (h)	0,60	0,70	0,60
K_f (h^{-1})	1,16	0,99	1,16
$t_{1/2}$ (h)	3,00	2,90	2,80
K_{el} (h^{-1})	0,23	0,24	0,25
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,71	0,19	0,16
Cl/fm (L/h.Kg)	1,30	20,80	51,12

TABELA xii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JDS.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,38	0,80	4,00

TABELA xiii – Dispositivos
do paciente AMR

Paciente AMR

Parâmetros

C_{max} (ng/mL)

t_{max} (h)

$t_{1/2}$ (h)

kl (h^{-1})

$t_{1/2}$ (h)

kl (h^{-1})

AUC_{0-12}^{25} ($\mu g \cdot h/mL$)

Cl_{int} (L/h.Kg)

Figura xviii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente AMR.

TABELA xiii – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente AMR.

Parâmetros	AMR		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	267,00	31,00	33,10
t_{max} (h)	4,00	4,00	4,00
$t_{1/2}$ (h)	1,30	1,30	1,00
K_f (h^{-1})	0,53	0,53	0,69
$t_{1/2}$ (h)	4,20	3,80	4,90
K_{el} (h^{-1})	0,17	0,18	0,14
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,26	0,26	0,26
Cl/fm (L/h.Kg)	1,80	15,51	32,46

TABELA xiv – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente AMR.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,40	0,80	4,00

Paciente ARB

Figura xix – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente ARB.

TABELA xv – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente ARB.

Parâmetros	ARB		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	298,00	28,80	36,30
$t_{\max}$ (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	0,80	1,00	1,00
K_f (h^{-1})	0,87	0,69	0,69
$t_{1/2}$ (h)	5,00	4,90	5,60
K_{el} (h^{-1})	0,14	0,14	0,12
AUC_{0-12}^{ss} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,23	0,22	0,29
Cl/fm (L/h.Kg)	2,30	23,42	32,27

TABELA xvi – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente ARB.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,30	1,10	2,30

Paciente JAFF

Figura xx – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JAFF.

TABELA xvii – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JAFF.

Parâmetros	JAFF		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	243,00	26,40	29,30
$t_{\max}$ (h)	4,00	4,00	5,00
$t_{1/2f}$ (h)	1,10	1,30	1,30
K_f (h^{-1})	0,63	0,53	0,53
$t_{1/2}$ (h)	4,90	5,00	5,50
K_{el} (h^{-1})	0,14	0,14	0,13
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,15	0,23	0,25
Cl/fm (L/h.Kg)	1,70	15,94	31,53

TABELA xviii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JAFF.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,20	0,40	4,10

4.2 Grupo cimetidina

TABELA xix – Disposição

do paciente JGR

Paciente JGR

Parâmetros

C_{max} (ng/mL)

t_{max} (h)

$t_{1/2}$ (h)

K_t (h⁻¹)

$t_{1/2}$ (h)

K_{el} (h⁻¹)

$AUC_{0-12}^{(0)} (ng \cdot h/mL)$

Cl_{int} (L/h Kg)

Figura xxi – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JGR.

TABELA xix – Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JGR.

Parâmetros	JGR		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	528,70	40,40	34,40
t_{max} (h)	4,00	4,00	4,00
$t_{1/2f}$ (h)	2,00	1,10	0,90
K_f (h^{-1})	0,35	0,63	0,77
$t_{1/2}$ (h)	6,40	5,90	3,90
K_{el} (h^{-1})	0,11	0,12	0,18
AUC_{0-12}^{SS} (ng.h/mL)	4,29	0,33	0,23
Cl/fm (L/h.Kg)	0,98	12,83	39,30

TABELA xx – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JGR.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,09	0,29	1,00

Paciente JLU

TABELA xxi - Dados farmacocinéticos obtidos na investigação do paciente JLU.

Parâmetros

C_{max} (ng/mL)

t_{max} (h)

$t_{1/2}$ (h)

k_e (h^{-1})

$t_{1/2}$ (h)

k_{el} (h^{-1})

$AUC_{0-12}^{(0)}$ ($\mu g \cdot h/mL$)

Cl_{int} (L/h/kg)

Figura xxii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JLU.

TABELA xxi - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JLU

Parâmetros	JLU		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	340,50	27,20	19,80
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,50	1,10	0,60
K_f (h^{-1})	1,39	0,63	1,16
$t_{1/2}$ (h)	8,00	7,60	6,30
K_{el} (h^{-1})	0,09	0,09	0,11
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,70	0,69	0,16
Cl/fm (L/h.Kg)	1,96	7,44	70,50

TABELA xxii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JLU.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,22	0,68	2,80

Paciente LDO

Figura xxiii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente LDO.

TABELA xxiii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente LDO.

Parâmetros	LDO		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	721,00	76,90	31,40
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,60	0,50	1,39
K_f (h^{-1})	1,16	1,39	0,50
$t_{1/2}$ (h)	8,00	7,00	4,50
K_{el} (h^{-1})	0,09	0,10	0,08
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	6,37	0,21	0,21
Cl/fm (L/h.Kg)	0,81	24,48	50,30

TABELA xxiv – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente LDO.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,07	0,43	2,10

Paciente AS

Figura xxiv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente AS.

TABELA xxv - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente AS

AS			
Parâmetros	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	562,90	44,70	32,00
t_{max} (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	0,90	1,10	0,70
K_f (h^{-1})	0,77	1,16	0,99
$t_{1/2}$ (h)	9,00	5,30	4,00
K_{el} (h^{-1})	0,08	0,13	0,17
AUC_{0-12}^{ss} ($\mu g \cdot h/mL$)	4,87	0,37	0,21
Cl/fm (L/h.Kg)	1,13	15,10	55,48

TABELA xxvi – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente AS.

Razão metabólica			
Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,10	0,52	2,00

TABELA xxvii - Disposição dos dados de concentração plasmática dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente AEM.

Paciente AEM

Figura xxv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente AEM.

TABELA xxvii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente AEM.

Parâmetros	AEM		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	682,00	65,00	29,80
t_{max} (h)	2,00	2,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	0,50	0,60	1,40
K_f (h^{-1})	1,39	0,77	0,50
$t_{1/2}$ (h)	7,00	5,20	3,60
K_{el} (h^{-1})	0,10	0,13	0,20
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	5,56	0,50	0,19
Cl/fm (L/h.Kg)	0,76	8,49	46,70

TABELA xxviii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente AEM.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,10	0,51	1,70

Paciente FPF

Figura xxvi – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente FPF.

TABELA xxix - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente FPF.

Parâmetros	FPF		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	392,00	32,70	15,90
$t_{\max}$ (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	0,90	0,90	1,10
K_f (h^{-1})	0,77	0,77	0,63
$t_{1/2}$ (h)	6,70	4,60	6,20
K_{el} (h^{-1})	0,10	0,15	0,11
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,91	0,24	0,22
Cl/fm (L/h.Kg)	1,45	17,39	39,60

TABELA xxx – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente FPF.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,08	0,32	0,90

Paciente JCL

Figura xxvii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JCL.

TABELA xxxi - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JCL.

Parâmetros	JCL		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	673,30	51,80	37,50
t_{max} (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,80	0,90	0,80
K_f (h^{-1})	0,86	0,77	0,87
$t_{1/2}$ (h)	6,60	5,70	3,90
K_{el} (h^{-1})	0,10	0,12	0,18
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	5,10	0,40	0,23
Cl/fm (L/h.Kg)	0,77	9,80	35,87

TABELA xxxii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JCL.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,06	0,19	1,10

4.3 Grupo ranitidina

Paciente RPA

Figura xxviii - Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente RPA.

TABELA xxxiii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente RPA.

Parâmetros	RPA		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	281,40	31,30	29,30
t_{max} (h)	5,00	5,00	4,00
$t_{1/2}$ (h)	1,70	1,40	1,30
K_f (h^{-1})	0,41	0,50	0,53
$t_{1/2}$ (h)	4,70	4,10	5,10
K_{el} (h^{-1})	0,15	0,17	0,14
AUC_{0-12}^{ss} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,24	0,23	0,24
Cl/fm (L/h.Kg)	1,79	17,70	35,20

TABELA xxxiv -- Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente RPA.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,40	0,37	3,78

Paciente GFC

Figura xxix – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente GFC.

TABELA xxxv - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente GFC.

Parâmetros	GFC		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	229,00	35,20	26,80
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,70	0,70	0,80
K_f (h^{-1})	0,99	0,99	0,87
$t_{1/2}$ (h)	4,10	3,80	3,30
K_{el} (h^{-1})	0,17	0,18	0,21
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,50	0,21	0,17
Cl/fm (L/h.Kg)	2,85	20,50	52,57

TABELA xxxvi – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente GFC.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,48	0,96	8,61

Paciente RMPA

Figura xxx – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente RMPA.

TABELA xxxvii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente RMPA.

Parâmetros	RMPA		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	223,10	37,60	28,40
t_{max} (h)	1,00	1,00	1,00
$t_{1/2}$ (h)	0,40	0,90	0,50
K_f (h^{-1})	1,73	0,77	1,39
$t_{1/2}$ (h)	4,00	3,20	4,00
K_{el} (h^{-1})	0,17	0,22	0,17
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,43	0,21	0,17
Cl/fm (L/h.Kg)	3,25	22,00	57,28

TABELA xxxviii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente RMPA.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,70	1,46	6,38

TABELA xxxix – Disposição

Paciente JJRR

Parâmetros

C_{max} (ng/mL)

t_{max} (h)

$t_{1/2}$ (h)

k_s (h⁻¹)

$t_{1/2}$ (h)

k_{el} (h⁻¹)

$AUC_{0-12}^{(0)}$ (ng h/mL)

Cl_{int} (L/h.Kg)

Figura xxxi – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JJRR.

TABELA xxxix - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JJRR.

Parâmetros	JJRR		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	231,80	29,50	25,50
t_{max} (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,60	0,60	0,50
K_f (h^{-1})	1,16	1,16	1,39
$t_{1/2}$ (h)	3,20	3,40	3,30
K_{el} (h^{-1})	0,22	0,20	0,21
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,39	0,18	0,15
Cl/fm (L/h.Kg)	2,82	22,10	53,90

TABELA xl – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JJRR.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,50	0,93	4,70

TABELA xii - Disposição cinética do albendazol e dos seus metabólitos no plasma do paciente JAO.

Paciente JAO

Parâmetros

(+)-ASOX

(-)-ASOX

ASON

C_{max} (ng/mL)

307,10

25,30

27,40

t_{max} (h)

3,10

3,00

1,30

$t_{1/2}$ (h)

5,20

5,00

4,00

k_2 (h⁻¹)

0,13

0,14

0,17

T_4 (h)

2,30

1,10

2,00

k_{el} (h⁻¹)

0,13

0,14

0,17

$AUC_{0-12}^{(90)}$ (ng.N/h.mL)

1230

125,00

127,00

Cl_{int} (L/h.Kg)

1,20

0,20

0,20

Figura xxxii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente JAO.

TABELA xli - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente JAO.

Parâmetros	JAO		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	307,10	29,80	37,40
t_{max} (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,90	1,10	1,00
K_f (h^{-1})	0,77	0,63	0,69
$t_{1/2}$ (h)	3,30	2,90	3,50
K_{el} (h^{-1})	0,21	0,24	0,20
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,98	0,20	0,21
Cl/fm (L/h.Kg)	1,92	18,50	37,70

TABELA xlii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente JAO.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,42	0,61	2,37

Paciente SGB

Figura xxxiii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente SGB.

TABELA xliii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente SGB.

Parâmetros	SGB		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	208,60	23,20	20,30
t_{max} (h)	4,00	4,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	1,20	1,60	1,60
K_f (h^{-1})	0,58	0,43	0,43
$t_{1/2}$ (h)	4,30	3,00	4,00
K_{el} (h^{-1})	0,16	0,23	0,17
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,60	0,18	0,18
Cl/fm (L/h.Kg)	2,57	22,20	47,90

TABELA xliv – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente SGB.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,53	1,03	6,90

Paciente DC

Figura xxxiv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente DC.

TABELA xlv - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente DC.

Parâmetros	DC		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	302,00	31,50	28,10
t_{max} (h)	3,00	4,00	2,00
$t_{1/2}$ (h)	0,90	0,90	0,70
K_f (h^{-1})	0,77	0,77	0,99
$t_{1/2}$ (h)	2,40	2,40	2,80
K_{el} (h^{-1})	0,29	0,29	0,25
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,71	0,20	0,18
Cl/fm (L/h.Kg)	3,17	26,90	65,00

TABELA xlvI – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente DC.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,60	1,20	9,70

Paciente AFS

TABELA XXXV –

Parâmetros

C_{max} (ng/mL)

t_{max} (h)

$t_{1/2}$ (h)

k_t (h⁻¹)

$t_{1/2}$ (h)

k_{el} (h⁻¹)

AUC_{0-12h} (ng·h/mL)

Cl_{CR} (L/h)

Figura xxxv – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente AFS.

TABELA xlvii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente AFS.

Parâmetros	AFS		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	278,00	53,50	28,80
$t_{\max}$ (h)	3,00	3,00	3,00
$t_{1/2}$ (h)	0,80	0,90	1,00
K_f (h^{-1})	0,87	0,77	0,69
$t_{1/2}$ (h)	2,80	3,10	2,90
K_{el} (h^{-1})	0,25	0,22	0,24
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,03	0,35	0,20
Cl/fm (L/h.Kg)	2,06	11,96	43,32

TABELA xlviii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente AFS.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,35	0,72	5,20

Paciente WR

Figura xxxvi – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente WR.

TABELA xlix - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente WR.

Parâmetros	WR		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	234,00	22,90	24,20
$t_{\max}$ (h)	2,00	2,00	2,00
$t_{1/2}$ (h)	0,60	1,10	0,70
K_f (h^{-1})	1,16	0,63	0,99
$t_{1/2}$ (h)	4,70	5,10	4,40
K_{el} (h^{-1})	0,15	0,14	0,16
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,64	0,16	0,18
Cl/fm (L/h.Kg)	2,57	25,92	48,50

TABELA I – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente WR.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,32	0,63	4,50

TABELA II - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol em investigação do paciente MLO

Paciente MLO

Parâmetros	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
C_{max} (ng/mL)	207,48	21,26	21,60
t_{max} (h)	2,40	2,70	2,10
$t_{1/2}$ (h)	8,78	8,78	8,78
K_t (h ⁻¹)	0,08	0,08	0,08
α (h)	0,24	0,24	0,24
K_{el} (h ⁻¹)	0,12	0,12	0,12
AUC_{0-12} (µg.h/mL)	0,18	0,18	0,18
Cl_{int} (L/h.Kg)	0,05	0,05	0,05

Figura xxxvii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente MLO.

TABELA li - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente MLO.

Parâmetros	MLO		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	207,00	31,20	21,60
$t_{\max}$ (h)	2,00	3,00	3,00
$t_{1/2f}$ (h)	0,70	0,80	0,90
K_f (h^{-1})	0,99	0,87	0,77
$t_{1/2}$ (h)	3,00	2,90	2,20
K_{el} (h^{-1})	0,23	0,24	0,32
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	1,39	0,19	0,15
Cl/fm (L/h.Kg)	3,96	29,23	78,94

TABELA lii – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente MLO.

Paciente	Razão metabólica		
	Clearance total (mL/min.Kg)	Plasma	Urina
MBS	0,65	0,84	9,30

Paciente NC

Figura xxxviii – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente NC.

TABELA liii - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente NC.

Parâmetros	NC		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	307,50	34,20	33,00
$t_{\max}$ (h)	4,00	4,00	6,00
$t_{1/2}$ (h)	1,20	1,40	1,30
K_f (h^{-1})	0,58	0,50	0,53
$t_{1/2}$ (h)	6,20	6,00	4,80
K_{el} (h^{-1})	0,11	0,12	0,14
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,71	0,29	0,28
Cl/fm (L/h.Kg)	1,49	13,72	29,96

TABELA liv – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente NC.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,24	0,52	2,54

Paciente MCCE

Figura xxxix – Curvas de concentração plasmática vs tempo dos metabólitos do albendazol e da cafeína obtidas na investigação do paciente MCCE.

TABELA Iv - Disposição cinética dos metabólitos do albendazol, obtidos na investigação do paciente MCCE.

Parâmetros	MCCE		
	(+)-ASOX	(-)-ASOX	ASON
$C_{\max}$ (ng/mL)	251,50	44,80	33,00
$t_{\max}$ (h)	3,00	7,00	4,00
$t_{1/2}$ (h)	1,00	1,20	1,20
K_f (h^{-1})	0,69	0,58	0,58
$t_{1/2}$ (h)	8,50	5,80	5,40
K_{el} (h^{-1})	0,08	0,12	0,13
AUC_{0-12}^{SS} ($\mu g \cdot h/mL$)	2,30	0,31	0,27
Cl/fm (L/h.Kg)	1,83	13,46	32,72

TABELA Ivi – Clearance total da cafeína e razões das concentrações molares da 137X e da 17X em plasma e dos metabólitos da cafeína em urina de 8 – 16 h. Dados obtidos na investigação do paciente MCCE.

Paciente	Clearance total (mL/min.Kg)	Razão metabólica	
		Plasma	Urina
MBS	0,30	0,43	1,80