

RODRIGO AGUSTIN MAS ORTIZ

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA ACIDEZ GÁSTRICA NA  
FARMACOCINÉTICA DA FURAZOLIDONA: IMPLICAÇÕES  
TERAPÊUTICAS PARA A ERRADICAÇÃO DO  
*HELICOBACTER PYLORI*.**

20050549Z

*Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia do Farmacêutico Bioquímico – Rodrigo Agustin Mas Ortiz.*

*Campinas, 01 de março de 2001.*

*Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior  
- Orientador -*

**CAMPINAS  
2001**

**RODRIGO AGUSTIN MAS ORTIZ**

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA ACIDEZ GÁSTRICA NA  
FARMACOCINÉTICA DA FURAZOLIDONA: IMPLICAÇÕES  
TERAPÊUTICAS PARA A ERRADICAÇÃO DO  
*HELICOBACTER PYLORI.***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para obtenção do título de  
Mestre em Farmacologia.

**Orientador: Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior**

**CAMPINAS  
2001**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

Or8e

Ortiz, Rodrigo Agustin Mas

Estudo da influência da acidez gástrica na farmacocinética da furazolidona: implicações terapêuticas para a erradicação do *Helicobacter pylori* / Rodrigo Agustin Mas Ortiz. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : José Pedrazzoli Júnior

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Farmacocinética. 2. *Helicobacter pylori*. I. José Pedrazzoli Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	Unicamp
	078e
V	EX
TOMBO BCI	62282 = 62282
PROC.	16-06-05
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	27/02/05
Nº CPD	

Bibid: 341803



UNICAMP

---

## Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

---

---

**Orientador:**

**Prof. Dr. JOSE PEDRAZZOLI JUNIOR**

---

---

**Membros:**

---

**1. Prof. Dr. JOSE PEDRAZZOLI JUNIOR**

---

**2. Prof. Dr. ANTONIO FREDERICO MAGALHÃES**

---

**3. Prof. Dr. RICARDO BRANDT DE OLIVEIRA**

**Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data: 01/03/2001**

---

**“.... criamos a época da velocidade, mas nos sentimos enclausurados dentro da máquina.... nossos conhecimentos fizeram-nos céticos, nossa inteligência, empedernidos e cruéis, pensamos em demasia e sentimos bem pouco.... lutemos por um mundo de razão, um mundo onde a ciência e o progresso conduzam à ventura de todos nós, tornando a vida livre e bela tranformando-a em uma aventura maravilhosa...”**

Charles Chaplin

## **DEDICATÓRIA**

**À minha mãe Alicia Victória, por me ensinar a lutar sem parar, até conseguir os objetivos, sem desistir jamais, e à minha esposa Cleoneia Ritton pelo carinho, apoio e compreensão incondicionais.**

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Dr. Jose Pedrazzoli Júnior, pela orientação, apoio, paciência, perseverança, honestidade, seriedade e principalmente pelo espírito de “mestre-amigo”, durante o decorrer deste estudo.

À Profa. Dra. Silvana. A. Calafatti, pela amizade, co-orientação, colaboração, incentivo no desenvolvimento deste trabalho.

À FAPESPE, pelo apoio financeiro na realização deste estudo.

Aos colegas amigos da UNIFAG (Unidade integrada de farmacologia e Gastroenterologia), Silvana, Maristela, Christina, TIO, Dr. Pedrazzoli, Marco, Alex, Cynthia, Patricia, Fernanda, por terem colaborado, pela convivência amigável e produtiva, assim como pela ajuda em várias etapas possibilitando a realização desta obra.

Aos meus pais, Domingo Agustín Mas Gutierrez e Alicia Victoria Ortiz Ascencio.

Às minhas irmãs, Viviana e Paola.

Ao meu sobrinho Ericsson, pela demonstração de coragem e luta.

À todos os amigos e colegas da UNIFAG/USF

Às secretárias e secretários (Wanderlei), do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciência Médicas da UNICAMP, pela atenção, gentileza e eficiência.

## SUMÁRIO

---

	PÁG.
<b>RESUMO</b> .....	19
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	22
1.1. Conceitos básicos em farmacologia clínica.....	25
1.1.1. Farmacodinâmica.....	25
1.1.2. Farmacocinética.....	25
1.1.3. Absorção.....	26
1.1.3.1. Absorção gastrointestinal.....	26
1.1.4. Distribuição.....	27
1.1.5. Biotransformação.....	28
1.1.6. Excreção e as interações.....	29
1.1.7. Biodisponibilidade e bioequivalência.....	30
1.1.8. Medicamentos bioequivalentes.....	31
1.2. Interações medicamentosas e farmacocinéticas.....	31
1.2.1. Interações físico-químicas.....	33
1.3. <i>Helicobacter pylori</i> .....	35
1.4. Furazolidona.....	41
1.5. Omeprazol.....	46
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	53

<b>3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	57
3.1. Comitê de ética em Pesquisa .....	59
3.2. Voluntários e métodos.....	59
3.2.1. Seleção dos voluntários.....	59
3.2.2. Critérios de exclusão.....	59
3.2.3. Avaliação clínica.....	60
3.3. Protocolo clínico.....	60
3.4. Análise das concentrações séricas de furazolidona.....	61
3.4.1. Análise estatística e farmacocinética.....	63
3.5. Validação do método analítico.....	64
3.5.1. Tratamento das amostras.....	65
<b>4. RESULTADOS</b> .....	67
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	75
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	85
<b>7. SUMMARY</b> .....	89
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	93

<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>107</b>
<b>Anexo I. Concentrações individuais de furazolidona e seus parâmetros farmacocinéticos.....</b>	<b>109</b>
<b>Anexo II. CEP – USF.....</b>	<b>129</b>
<b>Anexo III. Termo de consentimento esclarecido.....</b>	<b>131</b>



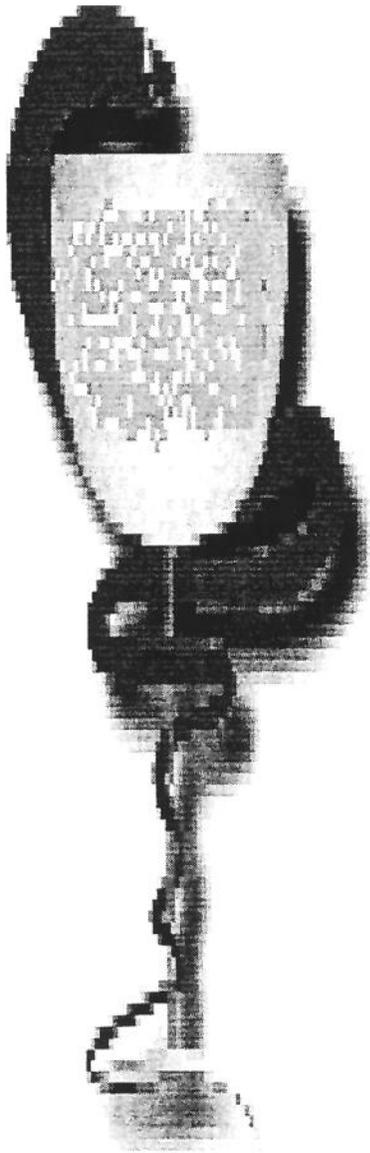
## **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da administração de cinco dias de omeprazol na farmacocinética da furazolidona.

Dezoito voluntários saudáveis (9 homens e 9 mulheres) foram selecionados. O estudo teve um perfil de dois períodos, com randomização aberta, e um período de washout de 21 dias entre as fases. As concentrações séricas de furazolidona foram medidas por HPLC de fase reversa, com detecção em ultravioleta.

A administração de omeprazol causou uma redução significativa de  $C_{max}$  ( $0.343 \pm 0.042$  vs.  $0.244 \pm 0.046$ ), e uma redução não significativa de  $T_{1/2}$  ( $4.87 \pm 1.06$  vs.  $3.90 \pm 0.85$ ).

A Furazolidona foi bem absorvida após a administração oral. O tratamento, a curto prazo, com omeprazol alterou a farmacocinética desta droga. A redução observada em sua biodisponibilidade, induzida pelo bloqueio ácido sugere uma interferência com a dinâmica de absorção ou com o metabolismo de primeira passagem da furazolidona.



## ***INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO.

A importância da terapêutica para a humanidade está relacionada com as funções essenciais da medicina em aliviar e curar doenças. Os modernos recursos tecnológicos disponíveis atualmente propiciam sobremaneira a busca de novos conhecimentos farmacológicos. O termo farmacologia originou-se da palavra grega *pharmakon* (droga ou veneno) e *logos* palavra ou discurso e representa a ciência que se dedica ao destino e as ações das drogas no organismo. Farmacologia é ciência básica, de aplicação clínica, abordando temas relacionados à cinética, aos mecanismos de ação e aos efeitos de drogas em organismos biológicos, pois a ação farmacológica de um determinado fármaco só ocorre quando ele atinge, em concentrações adequadas, o órgão no qual se espera obter atividade (Zanini & Oga, 1994).

As ações e efeitos das drogas dependem de todos os aspectos que envolvem o seu uso, desde a forma de apresentação até a eliminação, motivo pelo qual o percurso do medicamento no organismo pode subdividir-se em três fases: farmacêutica (é o produto que contém um ou mais fármacos manufaturados em processo industrial), farmacodinâmica e farmacocinética (Zanini & Oga, 1994).

Nas últimas décadas, com a evolução da terapêutica e com a origem da farmacologia, que inicialmente se ocupava em conhecer as características e ações dos medicamentos, passou também a preocupar-se com a eficácia e a segurança dos fármacos. As necessidades da humanidade e a própria terapêutica trouxeram uma nova versão da farmacologia. Em 1969, a 22ª Assembléia Mundial de Saúde solicitou à Organização Mundial de Saúde (OMS) a realização de estudos sobre testes de fármacos, o que resultou na instituição do Grupo Científico para os Princípios de Avaliação Clínica de Drogas (Silva, 1998).

Um grupo de estudos sobre Farmacologia Clínica reuniu-se em Genebra, ainda em 1969, sob os auspícios da OMS, dando origem à Farmacologia Clínica, que, trata do destino e das ações das drogas no organismo humano como um todo e em qualquer espécie animal. Assim, a OMS passou a definir Farmacologia Clínica como sendo o Estudo Científico de Drogas no Homem, que abordada como ciência aplicada, dedica-se, especificamente, ao uso de drogas à espécie humana para o tratamento de doenças (Silva, 1998).

Uma das enfermidades mais comuns que acometem a humanidade, é a infecção pelo *Helicobacter pylori*, bactéria descoberta há aproximadamente dezoito anos atrás por Robin Warren e Barry Marshall, e que se associa a uma gama variada de enfermidades gastrointestinais (Penston & McColl, 1997; Dooley, *et al*, 1989; Utyterlinde, *et al* 1995; Kuipers, 1997).

## **1.1. CONCEITOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA CLÍNICA.**

### **1.1.1. FARMACODINÂMICA.**

A farmacodinâmica estuda a forma quantitativa dos efeitos biológicos e terapêuticos das drogas. Estes estudos demonstram o efeito terapêutico esperado da droga e, quando possível, seu mecanismo de ação. Além disso, as investigações farmacodinâmicas, pesquisam as respostas dos principais sistemas do corpo, para revelar efeitos e respostas, visando, especialmente, os efeitos adversos potenciais, tecidos particularmente atingidos, e sistemas metabólicos de interesse em cada problema. A farmacodinâmica reúne os aspectos científicos que servem de base à farmacoterapia (Silva, 1998).

### **1.1.2. Farmacocinética.**

Em 1953, Dost propôs o termo farmacocinética para descrever o movimento da droga através do organismo. Até essa época, empregava-se a palavra farmacodinâmica para indicar não só o movimento da droga no organismo, mas também seu mecanismo de ação e seus efeitos terapêuticos ou tóxicos. Atualmente, o campo da farmacocinética está melhor definido didaticamente. A farmacocinética estuda quantitativamente a cronologia dos processos metabólicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (excreção), das drogas, permitindo estimar, com alta probabilidade de acerto, a quantidade do fármaco no local de ação, em diferentes tempos, após a aplicação do agente no sistema biológico (Zanini & Oga, 1979).

### **1.1.3. ABSORÇÃO.**

A absorção é a passagem de uma substância desde o local depositado até a corrente sangüínea (ou linfática). Esta passagem consiste no transporte da droga através de membranas biológicas. A passagem de substâncias através de membranas biológicas pode ocorrer por difusão passiva, transporte ativo, difusão facilitada e pinocitose. Qualquer que seja o tipo de transporte é condição necessária, que a substância esteja dissolvida no meio e em contato com a membrana (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996, Goddard, 1998).

#### **1.1.3.1. ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL.**

A velocidade de absorção de um fármaco relaciona-se estreitamente ao tempo necessário para que o mesmo atinja o seu nível plasmático efetivo. Quando a via de administração escolhida é a via oral, conforme a natureza da substância ingerida, a absorção se dá em diferentes locais do trato digestivo. As substâncias de natureza ácida, como o ácido acetilsalicílico, a fenilbutazona e barbitúricos começam sua absorção no estômago, onde o pH é baixo, embora, quantitativamente a maior absorção se verifique no intestino, pela grande extensão da área de superfície da sua parede, além de sua especialidade na absorção de nutrientes. As substâncias de natureza básica, como os alcalóides e aminas de modo geral (atropina, morfina e imipramina), são absorvidas no intestino, onde o pH é favorável à formação de sua forma não ionizada. A alteração do pH gástrico provocado pelos alimentos protéicos ou antiácidos pode exercer influência, também, na velocidade da passagem do conteúdo gástrico para o intestino, além de alterar o grau de ionização de eletrólitos fracos presentes

no estômago. O aumento da velocidade do esvaziamento gástrico, como, por exemplo, pela administração da metoclopramida pode propiciar o aparecimento mais precoce de concentrações máximas de drogas rapidamente absorvidas pela porção superior do intestino delgado. O óleo de rícino e outros catárticos aumentam a motilidade intestinal e podem diminuir o grau de absorção das drogas (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994).

Substâncias altamente lipossolúveis são absorvidas já pela mucosa bucal. Entre os fármacos mais utilizados, por esta via, citam-se os nitratos e os nitritos, em formulações sublinguais para o tratamento de angina do peito. É importante salientar que a absorção pode ter a sua velocidade reduzida, embora seja completa, visto que ela ocorre ao longo de todo o trato gastrointestinal. Os dois parâmetros farmacocinéticos mais utilizados para observar estas alterações são; a concentração máxima (C<sub>max.</sub>) e tempo decorrido para atingir a concentração máxima (T<sub>max.</sub>). O segmento terminal do intestino grosso, o reto, também pode servir como local útil para administração de drogas, particularmente quando a via oral é inadequada. Esta via protege sensivelmente as drogas não apenas de alterações, mas também das reações de biotransformação que ocorrem no fígado. Entretanto, a absorção por esta via é freqüentemente irregular e incompleta (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996, Goddard, 1998).

#### **1.1.4. DISTRIBUIÇÃO.**

Depois de ser absorvida e atingir a corrente sangüínea, a droga se subdivide em duas frações: uma ligada a proteínas plasmáticas, principalmente albumina e outra livre. É a concentração da fração livre, responsável pela resposta clínica (Silva, 1998), denominada de fração farmacologicamente ativa, que é distribuída e filtrada pelos glomérulos (Zanini & Oga, 1994).

### **1.1.5. BIOTRANSFORMAÇÃO.**

Biotransformação ou metabolismo de fármacos é a alteração química que o fármaco sofre no organismo, geralmente sob a ação de enzimas inespecíficas com funções catalíticas, sendo essencial para o término de sua atividade biológica e para a sua eliminação do organismo. Os sistemas enzimáticos participantes da biotransformação dos fármacos localizam-se no fígado, embora outros órgãos possuam capacidade metabólica significativa, como os rins, o trato gastrintestinal, a pele e os pulmões. Há duas reações de biotransformação, classificadas como reações de funcionalização (fase I), e reações biossintéticas (fase II). As reações da fase I introduzem ou expõem um grupo funcional no composto original, resultando na perda da atividade farmacológica, ou ainda na transformação da mesma em pró-droga, que são convertidas rapidamente em metabólitos com atividade biológica. Seus sistemas enzimáticos localizam-se, principalmente, no retículo endoplasmático, conjugados na fração cistólica da mesma célula. As reações da fase II determinam a formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional no composto original e o ácido glicurônico, o sulfato, o glutation, aminoácidos ou o acetato, formando conjugados altamente polares e os de alto peso molecular excretados na bile, os quais ficam sujeitos à clivagem enzimática pela microflora intestinal e à liberação do fármaco original na circulação sistêmica. Seus sistemas enzimáticos encontram-se no citoplasma celular (Goonman & Gilman, 1996).

A aceleração da biotransformação de um fármaco reduz sua concentração no sangue, diminuindo conseqüentemente sua ação farmacológica. Por outro lado, a inibição da biotransformação prolonga o tempo de permanência dessa substância no organismo, conferindo-lhe maior tempo de ação (Zanini & Oga, 1994).

### **1.1.6. EXCREÇÃO E INTERAÇÕES.**

As drogas inalteradas ou seus metabólitos são excretados por diferentes vias, conforme suas propriedades físico-químicas. Também podem ser excretadas juntamente com as secreções externas, tais como salivar, lacrimal, nasal e sudorípara, ou ainda através do leite. São encontradas nas fezes as drogas administradas por via oral e não absorvidas pelo trato gastrointestinal bem como as absorvidas e eliminadas juntamente com a bile.

As interações entre drogas podem alterar a velocidade de eliminação das mesmas por qualquer uma das vias excretoras (por exemplo, fezes, bile, suor, lágrimas e pulmões). Todavia, as únicas interações desse tipo que foram alvo de estudos cuidadosos são as que envolvem a excreção renal.

As unidades anatômicas funcionais do rim são os néfrons. O sangue arterial passa em primeiro lugar pelos glomérulos, que filtram parte da água plasmática e seu conteúdo. Muitas substâncias também são excretadas nos túbulos proximais. A maior parte da água é reabsorvida ao longo do néfron, seqüencialmente pelos túbulos proximais distais e coletores.

Numerosas substâncias também podem ser reabsorvidas pelo epitélio tubular e liberadas no líquido intersticial renal e, a seguir, no plasma. Conseqüentemente, a excreção renal de drogas resulta de três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. (Zanini & Oga, 1994).

### **1.1.7. BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA.**

O termo biodisponibilidade é usado para indicar a proporção geral da droga que passa à circulação sistêmica após administração endovenosa, levando em consideração a absorção e a degradação metabólica local. Assim sendo, indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma dosagem, a partir da curva concentração/tempo na circulação sistêmica (Rang, & Dale, 1993).

Segundo a FDA, biodisponibilidade é “a taxa e extensão com que a porção terapêutica é absorvida e se torna disponível em um local de ação”, não sendo uma característica apenas de preparação da droga, já que variações na atividade enzimática ou motilidade intestinal interferem com a mesma. Assim, quando se compara a biodisponibilidade de formulações diferentes ao mesmo fármaco, estuda-se a bioequivalência (Goodman & Gilman, 1996).

As formulações de uma droga denominam-se quimicamente equivalentes quando correspondem aos padrões químicos e físicos estabelecidos pelas repartições governamentais; são consideradas como biologicamente equivalentes se produzem concentração similar da droga no sangue e nos tecidos e são designadas terapeuticamente equivalentes, caso proporcionem um benefício terapêutico igual na experiência clínica. Quando duas ou mais formulações de um mesmo fármaco forem equivalentes em todos os aspectos acima, significa que são bioequivalentes ou que não diferem quanto às suas biodisponibilidades, (Goodman & Gilman, 1996).

### **1.1.8. MEDICAMENTOS BIOEQUIVALENTES.**

São equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas medicamentos que contém o mesmo fármaco, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade. O conceito de bioequivalência pode ser utilizado ainda na, avaliação de interação medicamentosa entre drogas (Goodman & Gilman, 1996; Rang & Dale, 1993).

### **1.2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E FARMACOCINÉTICA.**

A absorção, o local de administração, a distribuição, incluindo os sítios de ação, biotransformação e eliminação determinam o tempo em que a droga começa a agir, sua intensidade e duração. Em geral, a intensidade de ação está mais diretamente relacionada à concentração da droga no sítio de ação ou receptor, enquanto que a duração da ação se relaciona à velocidade de biotransformação e eliminação da droga e conseqüentemente, à sua remoção do local de ação. Portanto, qualquer agente que interfira nestes processos irá influenciar o tempo ou a intensidade de ação de um medicamento (Michelson & Pontes, 1994).

As interações farmacocinéticas são as mais freqüentes e possuem, muitas vezes, influência significativa sobre a terapêutica medicamentosa. Ao contrário das interações farmacodinâmicas, que são quase sempre previsíveis, as alterações na farmacocinética de uma droga, induzida por outra, não costumam

ser intuitivamente óbvias. A redução no grau de absorção ou a aceleração da biotransformação de um fármaco pode ocasionar a redução do seu nível plasmático e prejudicar a eficácia terapêutica. Inversamente, a inibição da transformação de um fármaco resulta quase sempre na exacerbação de seus efeitos, inclusive a toxicidade. Estas variações têm grande significado, principalmente para aqueles fármacos de pequena margem de segurança, em que as doses terapêuticas e tóxicas estão bastante próximas (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996).

As doses necessárias desses agentes para promover efeitos terapêuticos ótimos diferem largamente entre os pacientes. Quando uma dose convencional é utilizada, pode ser insuficiente para alguns, enquanto que para outros, pode ser excessiva, com manifestação de toxicidade. A concentração sérica de fármacos está em equilíbrio dinâmico com os receptores desses fármacos. Portanto, o nível sérico de um fármaco é, geralmente, excelente indicador para os efeitos tóxicos e farmacológicos. Os parâmetros farmacológicos que representam a absorção, distribuição e eliminação são obtidos do perfil de concentração plasmática do fármaco. Estudos laboratoriais mostram a estreita correlação entre o nível sanguíneo de droga e a intensidade de seus efeitos. O efeito de um fármaco geralmente aparece quando a concentração deste no sangue, atinge um certo valor. A elevação de nível plasmático efetivo pode causar sérios problemas ao aproximar-se do nível plasmático tóxico. A relação entre o nível plasmático efetivo e o nível plasmático tóxico é denominada índice terapêutico (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996).

As drogas podem interagir com o alimento, com substâncias químicas do ambiente e com outras drogas. No tratamento clínico, usam-se muitas associações de drogas visando-se a um efeito benéfico. A probenecida, por exemplo, prolonga a atividade das penicilinas, os diuréticos tiazídicos aumentam a ação de outras drogas anti-hipertensivas, os esquemas de tratamento da tuberculose sempre utilizam mais de uma droga. Algumas drogas são usadas

como antídotos no tratamento de intoxicação causada por outras, como, por exemplo, protamina no tratamento de superdosagem de heparina; agentes quelantes contra metais pesados; a leucovorina contra a intoxicação pelo metotrexato. Ao lado dessas interações úteis existem outras que podem provocar reações adversas graves (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996). Os mecanismos das interações droga-droga são classificados, habitualmente, de acordo com os critérios, físico-químicos (uma droga é física ou quimicamente incompatível com outra).

### **1.2.1. INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS**

Existem várias propriedades físico-químicas que podem interferir no transporte de drogas, como os fatores relacionados a hidrossolubilidade e a lipossolubilidade, à estabilidade, ao peso molecular, à carga elétrica, à forma farmacêutica, à velocidade de dissolução e a concentração da droga no local da absorção (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996, Goddard, 1998).

As interações físico-químicas de medicamentos, cujos efeitos são nocivos são chamadas "incompatibilidade farmacêutica", e devem ser observadas durante o preparo dos medicamentos. Como exemplo, tem-se o aparecimento de coloração diferente, turvação ou precipitação de uma solução, ao se misturar com outra na seringa de injeção. Há interações farmacocinéticas (quando uma droga interfere na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de outra droga), e, farmacodinâmicas (uma droga modifica a atividade de uma segunda droga, atuando em diferente local de ação, ao nível ou perto do receptor farmacológico). Não obstante as tentativas, de longa data, da OMS, de reduzir as associações medicamentosas e instituir o uso de monofármacos, a prescrição concomitante de

vários medicamentos a um mesmo paciente continua sendo uma prática médica comum e, muitas vezes, necessária. A modificação dos efeitos farmacológicos por interação entre fármacos, pode ser quanto ao aumento ou diminuição da eficácia terapêutica, da mesma maneira que pode acentuar ou atenuar os efeitos indesejáveis. Podem ainda, surgir efeitos totalmente novos, diferentes dos observados com quaisquer das drogas utilizadas isoladamente ou pode não ocorrer nenhuma modificação no efeito final, apesar da cinética e do metabolismo de uma ou ambas as drogas terem sido alterados (Goodman & Gilman, 1996).

### 1.3. *HELICOBACTER PYLORI*.

Espiroquetas aderentes à mucosa gástrica são descritas desde o século passado, mas apenas em meados de dos anos oitenta, suspeitou-se que elas estariam associadas a enfermidades gástricas e duodenais, pois, notaram a presença de pequenos bacilos curvados em forma de “S” encontrados em biópsias de mucosa gástrica, bem como para o fato de sua presença estar continuamente associada a um tipo de inflamação classificada como gastrite crônica ativa. Não se sabia, naquela, época, se esta bactéria seria um comensal ou um patógeno, mas, em 1983 Barry Marshall e Robin Warren, isolaram tal bactéria das biópsias de mucosa gástrica retirada de portadores de úlcera péptica e gastrite (Marshall, 1983; Warrem, 1983).

A sugestão de Marshall de que esta bactéria poderia, de alguma maneira, ser um agente etiológico nas ulcerações pépticas, foi recebida com ceticismo pela comunidade científica. Tal bactéria, semelhante ao *Campylobacter*, tem sido verificada em diferentes partes do mundo, em 50% ou mais dos indivíduos submetidos à endoscopia digestiva alta. Inicialmente, foi denominada *Campylobacter pyloridis*, posteriormente *Campylobacter pylori*, hoje é conhecida oficialmente por *Helicobacter pylori*, pois sua caracterização genética e bioquímica mostrou não pertencer ao gênero *Campylobacter* (Marshall, 1983; Warrem, 1983).

O *Helicobacter pylori* é uma espiroqueta gram negativa, não esporulada, microaeróbica, móvel, flagelada de espiral curva que se encontra na mucosa e nas criptas gástricas do estômago humano, tendo como maior característica uma alta produção de urease. É atualmente bem descrito tanto em microscopia óptica como em microscopia eletrônica, com dimensões entre 0,5µm de largura e 3,0µm de comprimento, apresentando uma superfície lisa com 4 ou 6 flagelos unipolares, reproduzindo-se bem em atmosferas com baixos índices de oxigênio, aproximadamente entre 5 a 15% (Marshall, 1983; Warrem, 1983).

Atualmente, há um consenso de que a infecção por *Helicobacter pylori* é a principal causa da gastrite crônica (Erah, *et al*, 1997), podendo ser considerada como uma das infecções mais comuns do ser humano, estando, ainda, associada a uma gama de enfermidades gastrointestinais desde a úlcera péptica até o adenocarcinoma gástrico (Penston & McColl, 1997; Dooley *et al*, 1989; Utyterlinde *et al* 1995; Kuipers 1995,1997).

Assim sendo, a partir de 1994, a Agência Internacional para pesquisa do Câncer e a Organização Mundial de Saúde, classificaram o *Helicobacter pylori* como agente carcinogênico do grupo I para o câncer gástrico, por promover as condições adequadas para o desenvolvimento do mesmo (Coelho 1997; Boccio & Zubillaga 1997).

O *Helicobacter pylori* poderia ser descrito, então, como um patógeno invasivo, com limitada virulência, sendo capaz de causar perturbações tanto na estrutura como, por exemplo, inflamação com liberação de citocinas e radicais livres, infiltração de leucócitos na mucosa, destruição das células de superfície, metaplasia, quanto na função gastroduodenal como hipergrastrinemia, elevação dos níveis de pepsinogênio e na diminuição na produção de bicarbonato (Graham, 1993).

O mecanismo postulado para o desenvolvimento destas perturbações, envolve a adesão à mucosa gástrica, multiplicação, invasão, resposta inflamatória aguda local, resposta inflamatória celular crônica, resposta imune humoral até finalmente o desenvolvimento de padrão imunológico de doença crônica (Graham, 1993).

Como esta infecção é o maior fator patogênico em doenças gastrointestinais, incluindo gastrite crônica ativa, úlceras pépticas e neoplasias gástricas, os regimes de tratamento que objetivam a erradicação bacteriana são agora recomendados para pacientes com infecção sintomática por *Helicobacter pylori* (NIH, 1994).

O diagnóstico da presença do *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica pode ser feito, utilizando-se fragmentos retirados durante a endoscopia, que posteriormente, são utilizados para estudos histopatológicos, microbiológicos e bioquímicos. Para a identificação da bactéria são utilizados os métodos de coloração como o Giemsa Hematoxilina-Eosina (HE), cultura e o teste da urease ou, ainda, testes utilizando radioisótopos C13 e C14 e técnicas de biologia molecular nas quais não são utilizados procedimentos invasivos como as endoscópicas (Coelho, 1997).

Estudos realizados em diferentes regiões do mundo têm demonstrado que, nos países em desenvolvimento, a infecção do *Helicobacter pylori* é adquirida precocemente na infância e que a maioria dos indivíduos, na fase adulta, está infectada, enquanto que, em países desenvolvidos, há um pequeno aumento da prevalência da infecção com a idade, acometendo cerca de 50% da população na velhice e sendo pouco freqüente na infância (Dooley *et al*, 1989; Graham *et al*, 1991; Megraud, 1993).

O nível sócio-econômico e suas conseqüências como; más condições de saneamento básico, habitação e higiene são hoje as principais razões da alta prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* (Coelho, 1997).

A contaminação através da via fecal-oral seria dominante em populações com alta prevalência da infecção na infância e baixo nível sócio-econômico, enquanto que a via oral-oral predomina nas populações com indicador sócio-econômico mais elevado, portanto com reduzidas possibilidades de contaminação fecal. Nestas circunstâncias, a colonização mesmo que transitória, da cavidade oral, seria um estágio obrigatório e explicaria por que a infecção pelo *Helicobacter pylori* vem se reduzindo progressivamente nos países desenvolvidos (Drumm *et al*, 1990; Malaty *et al*, 1991; Banford *et al*, 1993; Malpstone *et al*, 1993; Thomas *et al*, 1992; Kelly *et al*, 1994).

A rápida evolução dos conhecimentos a respeito deste microorganismo fez com que o Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, em fevereiro de 1994, o reconhecesse como diretamente envolvido na úlcera péptica, recomendando sua erradicação em todos os pacientes com úlcera gástrica ou duodenal por ele infectados (NIH, 1994; Peura & Graham, 1994). Para atingir este objetivo, todos os pacientes portadores de *Helicobacter pylori* deveriam receber antibióticos além de medicação específica para úlcera péptica. Além disso, a erradicação do microorganismo é capaz de alterar a história natural da doença péptica, reduzindo significativamente as recidivas ulcerosas (Scheiman ; Cutler, 1999).

O American College of Gastroenterology, em 1996, através de "Practice Guidelines", avaliou alguns dos esquemas propostos para a erradicação bacteriana, mostrando as taxas de erradicação de diferentes combinações entre Subsalicilato de Bismuto e Amoxicilina ou Tetraciclina mais Metronidazol ou Omeprazol com Metronidazol e/ou Claritromicina e/ou Amoxicilina. Fez ainda uma importante ressalva à resistência bacteriana como fator de falha terapêutica (Soll, 1996; Jama, 1996). Hoje é preconizada a erradicação da bactéria não só nos pacientes de úlcera péptica gástrica ou duodenal como também nos portadores de linfoma MALT.

Diversos esquemas terapêuticos têm sido propostos para a erradicação do *Helicobacter pylori*, desde os tríplexes clássicos (sal de bismuto e dois antibióticos, ou um antibiótico e um quimioterápico), um bloqueador de secreção ácida (de bomba protônica) e um antibiótico (amoxicilina ou claritromicina), bloqueador de bomba protônica e dois antibióticos, ou um antibiótico e um quimioterápico até a associação de um bloqueador de secreção ácida (antagonista H<sub>2</sub> ou de bomba protônica) associado ao esquema tríplex (Penston & McColl, 1997; Pounder, 1997; Walsh & Peterson, 1995).

O comitê organizador da Primeira Semana Européia de Gastroenterologia em Atenas (1992), propôs a utilização de três esquemas terapêuticos para a erradicação do *H. pylori*: terapia tripla com bismuto, metronidazol e tetraciclina; terapia tripla com bismuto, metronidazol e amoxicilina e terapia dupla com omeprazol e amoxicilina (Lee, 1993).

Apesar do *Helicobacter pylori* ser sensível *in vitro*, a uma ampla variedade de antimicrobianos, a sua real erradicação, ou seja, a total ausência do microorganismo em exames realizados, pelo menos um mês após o final do tratamento é muito difícil. Pode-se dizer que, praticamente, todos os antimicrobianos foram testados em monoterapia contra o *Helicobacter pylori*, com resultados insatisfatórios e índices de erradicação, na maior parte das vezes, entre 20 e 40% dos casos. Vários fatores têm sido implicados na discrepância entre os resultados obtidos *in vitro* com aqueles observados *in vivo* (Coelho, 1997).

Existem muitos problemas com relação à distribuição dos agentes antimicrobianos, se um mecanismo direto de ação é postulado, uma interferência com a estabilidade química das drogas ou mesmo com sua distribuição intragástrica pela redução de volume de suco gástrico poderia interferir com o resultado da terapia. Por outro lado, se o mecanismo responsável pela erradicação é indireto, qualquer interferência com a absorção intestinal deve ser levada em consideração quando um esquema terapêutico de erradicação é indicado. A absorção intestinal pode sofrer influência do pH gástrico, e a passagem de drogas da corrente sangüínea para o suco gástrico ainda pode ser influenciada pela capacidade de ligação da droga à proteínas plasmáticas, sua lipofilicidade, existência ou não de mecanismos de transporte, bem como pela presença ou não de alterações da mucosa. Deve ser salientado que, a existência de um mecanismo indireto de ação reduziria a possibilidade do chamado "santuário", onde o microorganismo poderia escapar da ação dos antimicrobianos empregados como já foi sugerido (Goddard, 1998; Pedrazzoli, 2000).

A atividade intragástrica de antimicrobianos desempenha papel importante na erradicação do *Helicobacter pylori*. Faz-se necessário que os antimicrobianos possuam uma dissolução rápida, uma boa dispersão no estômago e sejam ativos em uma faixa ampla de pH, especialmente, em meio ácido. É necessário que as partículas do composto, biologicamente ativo, possuam carga iônica adequada para penetrar na camada de muco que reveste o estômago. Neste caso, muitos dos insucessos dos tratamentos para a erradicação do *Helicobacter pylori* se devem às concentrações subinibitórias de agentes na mucosa gástrica (Coelho, 1997).

O *Helicobacter pylori* é possuidor de um glicocálice espesso que se apresenta como uma barreira parcial aos antimicrobianos. Além do que, por estar, firmemente, aderido ao epitélio gástrico, limita a ação dos antimicrobianos. Isto associado a alguns fatores que levam o microorganismo a adquirir resistência a vários antimicrobianos, e à sua capacidade natural de resistência a um determinado agente ou à capacidade de resistência adquirida onde as cepas do microorganismo são habitualmente resistentes facilitando a reincidência da infecção (Coelho, 1997).

Os nitroimidazóis (metronidazol ou tinidazol) ocupavam um lugar de destaque nestas terapias (Chiba, *et al* 1992) e, embora continuem sendo largamente utilizados, cepas resistentes ao metronidazol têm sido descritas nos pacientes com úlcera péptica em vários países (Liu, *et al*, 1998). A principal razão do fracasso das terapias utilizadas para a erradicação do *Helicobacter pylori* deve-se à resistência observada em alguns antibióticos (Mégraud, 1997).

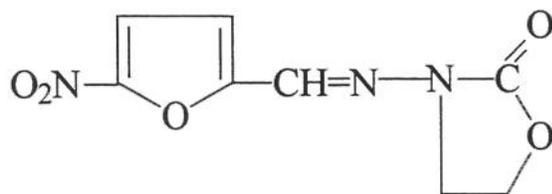
No Brasil, demonstrou-se cerca de 64,7% de resistência primária ao metronidazol do total das amostras de *Helicobacter pylori* obtidas em Belo Horizonte (Glupczynski, *et al*, 1990; Banatvala, *et al*, 1994; Queiroz, *et al*, 1993), e, em nosso serviço 54% dos pacientes submetidos à endoscopia apresentaram resistência. Assim sendo, a alta taxa de resistência observada, sugere que o

metronidazol não deve ser utilizado na erradicação do *Helicobacter pylori* (Mendonça, *et al*, 1999).

Alguns esquemas terapêuticos têm contornado estas dificuldades, utilizando em vez de um nitroimidazólico, a furazolidona (Coelho, *et al* 1991, 1992; Magalhães, *et al* 1998).

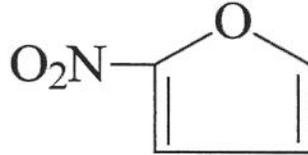
#### 1.4. FURAZOLIDONA.

A furazolidona é uma droga sintética, correspondente a oxazolidinona derivado do 5-nitrofurano, ativo contra uma ampla gama de bactérias gram positivas e negativas, e também contra alguns protozoários, como *Giardia lamblia* (Korolkovas, 1999). Na Figura 1, está representada a estrutura química da droga.



**Figura 1.** [3-(5-Nitrofurfurilidenoamino)-2-oxazolidona; Furoxone]]

Os nitrofuranos são substâncias que contêm um agrupamento nitroso na posição 5 do anel do furano (Figura 2), apresentando propriedades antibacterianas e exercendo atividade contra certos protozoários e fungos (Tavares, 1996).



**Figura 2.** Estrutura química do nitrofurano

Em 1832 Dobereiner comunicou a obtenção do precursor do grupo, o furfural, durante um processo de destilação de açúcar. Gilman e Wright (1930), descreveram os primeiros nitrofuranos, mas suas ações antimicrobianas tornaram-se conhecidas somente quando, Dodd e Stilman (1944) publicaram tais propriedades (Tavares, 1996).

Os nitrofuranos possuem atividade bacteriostática e bactericida, sendo a primeira decorrente da habilidade em inibir a acetilcoenzima A do ciclo de Krebs, bloqueando o metabolismo de glicídios. São também inibidores das desidrogenases e outras enzimas envolvidas no metabolismo aeróbio e anaeróbio da glicose na síntese das proteínas por alterarem a síntese de RNA mensageiro. Na atividade bactericida exercem tal efeito em concentrações mais elevadas, provavelmente, por alterações no DNA (Tavares, 1996).

A ação terapêutica na doença de Chagas dos nitrofuranos é conhecida desde 1957, quando Packchain demonstrou a atividade de vários compostos do grupo contra os tripanossomas circulantes, empregando-se o nifurtimox como uma das alternativas para sua terapêutica. Em relação às protozooses, a furazolidona

foi durante longo tempo a droga de escolha para o tratamento da giardíase e da tricomoniase (Tavares, 1996).

O mecanismo de ação da furazolidona, assim como os quimioterápicos 5-nitrofurânicos, está ligado à formação de intermediários de radicais livres quimicamente reativos, que são deletérios às células dos parasitas, mas menos danosos às células dos mamíferos (Korolkovas, 1999).

Trata-se de um composto antimicrobiano empregado principalmente por sua ação local no intestino e na vagina, tendo sido introduzido na terapêutica em 1958 e também empregado no tratamento da criptosporidiose, mas seu valor em pacientes com AIDS ainda não está bem estabelecido. A furazolidona é absorvida por via oral, mas é rapidamente degradada nos tecidos. É uma droga bactericida de amplo espectro, utilizada para a maioria dos patógenos do trato gastrointestinal, como *Escherichia coli*, *Stafilococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, assim como na giardíase, isosporíase e balantidíase, sendo também ativa na tricomoniase vaginal em uso tópico (Tavares, 1996).

A furazolidona pode ser também uma alternativa para o tratamento da cólera, especialmente, quando o vibrião colérico é resistente às tetraciclinas. Neste caso a dose empregada em adultos é de 100mg de 6/6 horas durante três dias e de 5mg/kg/dia em crianças. Na giardíase e balantidíase é ainda empregada na dose de 7mg/kg/dia, com dose máxima de 400 mg fracionada em duas, três ou quatro tomadas, durante sete dias (Tavares, 1996).

Várias preparações comerciais contêm este quimioterápico em associação com outras substâncias para o tratamento de diarreias infecciosas bacterianas (Tavares, 1996).

As poucas informações disponíveis sobre a farmacocinética da furazolidona em humanos indicam que a droga ao contrário do inicialmente sugerido, é absorvida após administração oral, sofrendo intensa metabolização *in vivo*, possivelmente no trato gastrointestinal. O primeiro passo metabólico é uma redução para nitrofurano sendo que quantidades variáveis da droga são eliminadas pela urina e pelas fezes (White, 1989). Sabe-se também que a sua biotransformação e inativação ocorrem no intestino, sendo também excretados cerca de 5% pela urina, juntamente com metabólitos coloridos, e aproximadamente 2% pelas fezes, na forma inalterada (Korolkovas, 1999).

A maioria das reações adversas descritas com o uso de furazolidona são leves, tais como náuseas, vômitos, vertigens e anorexia; levando raramente à descontinuação do tratamento (Xiao, et al, 1999; Altamiro & Bondai, 1989).

Outros efeitos adversos podem aparecer com o uso da furazolidona como, por exemplo, hipotensão, urticária, febre, artralgia, exantema, angioedema, sonolência, colite, proctite, prurido anal, hemólise intravascular reversível nos deficientes de G-6-PD, manifestados em doses mais elevadas causando polineurites (Korolkovas, 1999).

A furazolidona, combinada com outras drogas pode ocasionar interações medicamentosas como a redução do efeito anti-hipertensivo da guanetidina, elevação do efeito hipoglicêmico da insulina e sulfoniluréias, as aminas simpatomiméticas de ação indireta (efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina), alimentos contendo tiramina (chocolate, ovos, queijos), inibidores da MAO e levodopa podem causar crises hipertensivas, que podem ocorrer até semanas após a suspensão da furazolidona; anti-histamínicos, hipnoanalgésicos, sedativos, tranquilizantes, podem causar hipotensão ortostática e hipoglicemia; antidepressivos tricíclicos podem aumentar os efeitos terapêuticos tóxicos dos mesmos e da furazolidona (Korolkovas, 1999).

A droga não deve ser administrada juntamente com bebidas alcoólicas, pois pode causar reações do tipo “Antabuse” (congestão facial, cefaléia pulsátil, náusea, vômitos intensos, sensação de mal-estar, alterações respiratórias, vertigens e, eventualmente, arritmia cardíaca e choque), (Tavares, 1996).

Embora relatos esparsos de hipersensibilidade pulmonar e doença do soro tenham sido descritos com o uso da droga, tais reações podem estar relacionadas com o excipiente utilizado (tartrazida), (Wolfe & Moede, 1978; Cortez & Pankey, 1972).

A furazolidona tem sido utilizada por mais de 30 anos para o tratamento de infecções gastrointestinais, incluindo febre tifóide, shigelose e gastroenterite bacteriana. Até então não foram encontrados relatos em literatura de resistência do *Helicobacter pylori* para a furazolidona (Altamiro, *et al*, 1989; Haas, *et al*, 1990).

Estudos chineses desenvolvidos antes do isolamento do *Helicobacter pylori* demonstraram que a furazolidona cicatriza a úlcera péptica e diminui os índices de recidiva após tratamento. Posteriormente estudos em *in vitro* provaram que o *Helicobacter pylori* é muito sensível a furazolidona. Em 1987 Gilman e colab., empregando 100mg por dia de furazolidona, durante duas semanas, conseguiram suprimir a presença do microorganismo após o término do tratamento em 13 de 14 indivíduos adultos com gastrite antral (Coelho *et al*, 1991).

Desta forma, a furazolidona destaca-se com relação ao tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori*, sendo uma opção interessante devido a sua efetividade, potencial bactericida e baixo preço. Relata-se ainda que após muitas exposições à furazolidona, não foi detectada resistência ao mesmo (Segura, *et al*, 1997; Liu, *et al*, 1998).

Em vários países é usada em esquemas tríplexes associados a um sal de bismuto, ou mesmo, a um bloqueador de bomba protônica, encontrando índices

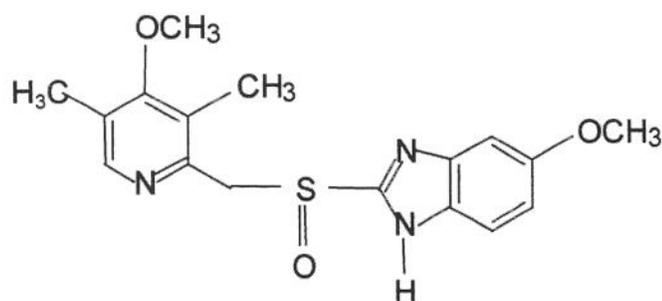
de erradicação superiores a 85% (Xiao, *et al*, 1999; Liu, *et al*, 1999; David, *et al*, 1998).

No Brasil, em 1997 o Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter pylori* recomendou dois esquemas terapêuticos para erradicação do *H.pylori* : terapia tripla com omeprazol, claritromicina e amoxicilina, e uma opção mais econômica com subcitrato de bismuto, tetraciclina e furazolidona. Este último esquema apresentou erradicação de 84%, sendo esta porcentagem aumentada para 90% quando associado com ranitidina (Magalhães, *et al*, 1998). Assim, embora a furazolidona esteja conquistando grande importância no tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori*, os dados de literatura com relação à farmacocinética desta droga são ainda escassos.

## 1.5. OMEPRAZOL.

Além de antiácidos e antagonistas de receptores anti-histaminicos (H<sub>2</sub>), e antidepressivos tricíclicos, outra classe de drogas tem sido usada no tratamento de doenças pépticas. Estes agentes incluem inibidores da adenosina trifosfato Hidrogênio-Potássio (H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase), tais como o omeprazol, antagonista de receptores colinérgicos e muscarínicos. Dessa classe de agentes antissecretórios, somente os inibidores de (H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase) são largamente usados. Estes compostos tem a função de inibir a atividade da (H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase) em células parietais, na última etapa da secreção ácida (Maton, & Jensen, 1997).

O omeprazol é uma base fraca lipofílica, 5-metoxi-2[[[4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridinil) metil]Sulfinil]1H - benzimidazo, com fórmula molecular  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , uma droga quimicamente estável, apresentando-se como um sólido cristalino e destituído de atividade inibitória em pH neutro, mas rapidamente ativado em meio ácido (Regardh, *et al*, 1985; Dollery, 1991). Na Figura 3, está representada a estrutura química da droga.



**Figura 3 - Omeprazol**

Atualmente, nos Estados Unidos, o omeprazol é um dos agentes desta classe aprovados para o uso clínico, a curto prazo, em pacientes com moderado e grave refluxo esofágico, e, para o tratamento a longo prazo em pacientes com síndrome Zollinger-Ellison (ZES). O omeprazol é indicado para o tratamento de úlceras pépticas benignas, tanto gástricas como duodenais, bem como para aquelas resistentes a outros tratamentos com agentes antiulcerogênicos. A escolha deste fármaco deve-se ao seu alto grau de eficácia (Ferner & Allison, 1993).

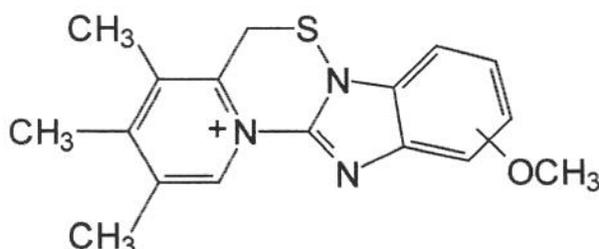
A secreção do ácido hidrocloreico através da célula parietal gástrica depende da atividade da bomba de prótons (ion hidrogênio). Esta bomba é uma ( $H^+ / K^+$  ATPase), que usa energia liberada pelo metabolismo da ATP para mover

os prótons através das membranas, na troca por íons  $K^+$ . Quando o ácido não está sendo secretado ( $H^+ / K^+$  ATPase), está situado em membranas dentro de tubovesículas citoplasmáticas, como as vesículas não contêm  $K^+$  e as membranas vesiculares são impermeáveis a ele, a bomba é inativa. No início da secreção pela célula parietal a ( $H^+ / K^+$  ATPase), muda-se das vesículas citoplasmáticas para a parte apical da membrana do plasma (Maton, & Jensen, 1997).

A parte extracelular da ( $H^+ / K^+$  ATPase) é agora exposta para íons  $K^+$  no lúmen da glândula gástrica, e, porque está associada ao aumento da permeabilidade ao íon  $K^+$ , a célula é capaz de trocar íons  $K^+$  por íons  $H^+$  e secreta ácido com pH aproximadamente igual a 1.0, com um aumento de um milhão de vezes na concentração de íon  $H^+$  sobre a concentração citoplasmática. Todos os dados obtidos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o omeprazol inibe a produção ácida através da inibição da ( $H^+ / K^+$  ATPase), (Maton, & Jensen, 1997).

O omeprazol é absorvido no intestino delgado atingindo a célula parietal gástrica através da corrente sanguínea. Como o omeprazol é descarregado em pH fisiológico, pode atravessar as membranas celulares. Entretanto, no ambiente ácido do canalículo da célula parietal gástrica, o composto é exposto a um pH menor que dois, e protonizado, deixa de ser lipofílico e é retido e concentrado. O omeprazol não inibe a ( $H^+ / K^+$  ATPase), mas em pH baixo na forma protonizada converte-se na sufenamida catiônica, a forma ativa da droga. A sufenamida reage com a cisteína na superfície extracelular de ( $H^+ / K^+$  ATPase), e inativa a enzima. Esta ligação é covalente, e irreversível *in vivo*. Assim a secreção ácida só recomeça unicamente com a síntese de uma nova proteína ( $H^+ / K^+$  ATPase). Em humanos, a meia vida da ( $H^+ / K^+$  ATPase), parece ser aproximadamente de dezoito horas. Assim, o omeprazol é uma prodroga altamente específica, que após a absorção é enviada para a célula parietal gástrica, e por ser uma base fraca é convertida em droga ativa somente pelas células secretoras de ácido. Apesar do omeprazol ser ativado, em condições ácidas, ele é também instável em meio ácido e quando administrado via oral, a exposição ao ácido gástrico o inativa (Lindberg,

*et al*, 1986), o que conduz a uma pobre biodisponibilidade oral (Maton, & Jensen, 1997). Na Figura 4, esta representada a estrutura do metabólito ativo.



**Figura 4** - metabólito do Omeprazol

O omeprazol administrado isoladamente suprime o *Helicobacter pylori*, *in vitro*, mas não sustenta o efeito antibacteriano *in vivo*. Teoricamente, o tratamento combinado pode potencializar a concentração de antibióticos na mucosa gástrica, porque o omeprazol induz a hipocloridria podendo aumentar o poder bactericida dos antibióticos.

Borody, *et al*, mostraram que as taxas de cura foram maiores quando o omeprazol foi administrado em terapia tripla de 12 dias em cerca de 97% dos pacientes, sobrepondo os 89% da famotidina no mesmo regime de tratamento, sugerindo que os inibidores da bomba de prótons têm uma vantagem sobre os antagonistas de receptores H<sub>2</sub>. Outros estudos também têm mostrado taxas de cura superiores a 95% pela adição do omeprazol à terapias triplas de 7 e 14 dias, tendo uma boa tolerância. Por essa razão, acredita-se ser este o melhor tratamento para úlcera associada ao *Helicobacter pylori* (Boer, 1995).

O omeprazol é um potente bloqueador da bomba protônica, sendo um importante componente nas terapias anti *H. pylori*, mas a sua ação antibacteriana

ainda não é bem conhecida. Possui influência indireta na estabilidade química das drogas, devido ao aumento do pH (Erah, *et al*, 1997), com conseqüente aumento da concentração intragástrica das mesmas, devido ao aumento da viscosidade e redução do volume do suco gástrico, (Goddard, *et al*, 1996).

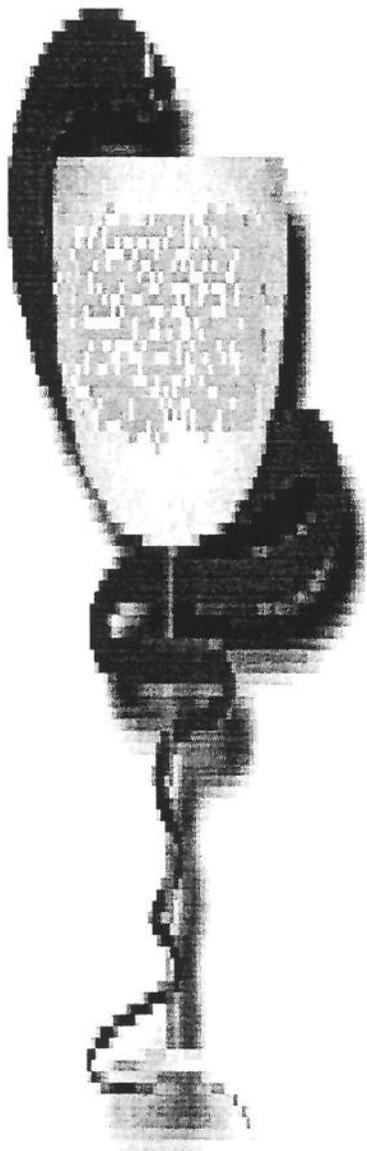
Os resultados descritos na literatura sugerem interações medicamentosas do omeprazol com os antibióticos utilizados. O omeprazol quando usado, simultaneamente, com o metronidazol leva a uma diminuição da concentração do metronidazol no suco gástrico, principalmente em voluntários *Helicobacter pylori* positivos. Já quando utilizado com claritromicina, a concentração no suco gástrico apresentou-se muito elevada em voluntários *Helicobacter pylori* positivos (Calafatti, *et al*; Pedrazzoli, *et al*, 2000).

Quando utilizado com amoxicilina também provocou aumento da concentração intragástrica da mesma, não havendo detecção desta na saliva (Goddard, *et al*, 1996).

Mais de 19.000 pacientes foram estudados em estudos clínicos com o omeprazol, a maioria, em comparação, com a ranitidina e acima de vinte e cinco milhões de pacientes foram tratados no mundo inteiro. A incidência de efeitos colaterais relatados pelos pacientes que receberam omeprazol foi muito baixa, com relação à gravidade e amplitude, comparada aos pacientes que receberam a ranitidina e o placebo. Isto indicou que a incidência de efeitos colaterais severos, nesta avaliação, foi de 1,1% para a ranitidina, 4% em relação ao placebo e nenhum efeito colateral sério foi atribuído ao omeprazol (Nicholas, 1992).

Existem cerca de 500.000 novos casos de úlcera péptica, por ano, somente nos Estados Unidos e 4.000.000 de recidivas. O custo direto anual estimado, com diagnóstico e tratamento é de 3 a 4 bilhões de dólares (Kurata, 1989).

Neste contexto, a preocupação em se estudar o mecanismo de interação entre drogas que são usadas associadas, se faz necessário. Assim, neste estudo investigou-se a influência da acidez gástrica na farmacocinética da Furazolidona e suas implicações terapêuticas na erradicação do *Helicobacter pylori*, já que a mesma tem sido utilizada por mais de 30 anos para o tratamento de infecções gastrintestinais (Altamiro, *et al*, 1989; Haas, *et al*, 1990).

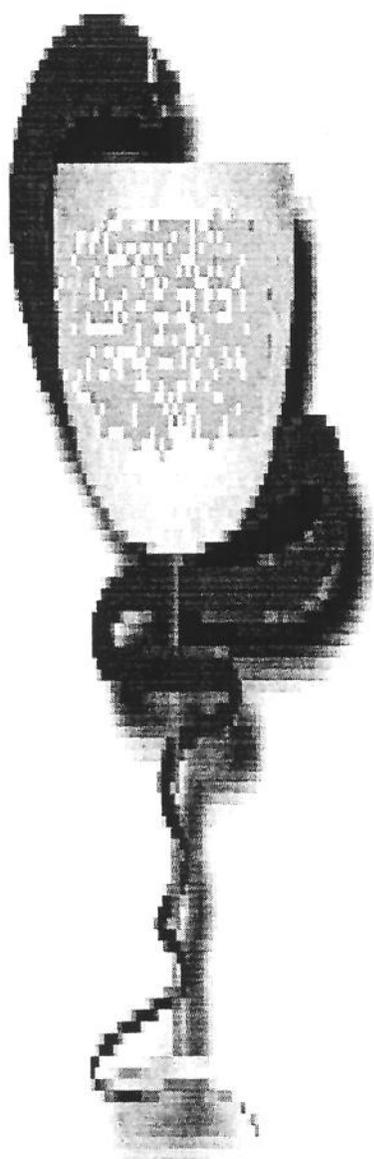


## **OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS.**

A escassez de dados em literatura com relação à farmacocinética da furazolidona motivou a realização deste estudo preliminar, cujos objetivos principais foram:

Avaliar parâmetros farmacocinéticos da Furazolidona, administrada em dose única, precedida ou não da administração de um bloqueador de secreção ácida, já que os esquemas de erradicação recomendados têm feito uso da associação de antibióticos e bloqueio de secreção ácida.



## ***PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL***

### **3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL**

#### **3.1. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco – CEP-USF. (ver anexo II).

#### **3.2. VOLUNTÁRIOS E MÉTODOS.**

##### **3.2.1. SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS.**

Para este estudo foram escolhidos vinte voluntários sadios de ambos os sexos, de classe média baixa, com idade entre 19 e 40 anos, peso entre 55 e 100 Kg e dentro do 15% do peso corporal ideal.

Todos os voluntários participantes deste estudo foram informados a respeito da natureza do mesmo, e assinaram termo de consentimento esclarecido (ver anexo III), que foi avaliado e aprovado, previamente, pelo CEP-USF (Universidade São Francisco)

##### **3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.**

Foram considerados critérios de exclusão a presença de sinais ou sintomas evidentes de doenças: cardíacas, hepáticas, renais, pulmonares, neurológicas, gastrintestinais, hematológicas ou psiquiátricas, com base na história clínica, nos exames físico e psiquiátrico, bem como a manifestação por parte dos voluntários, da vontade de abandonar o estudo.

### **3.2.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA.**

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica, exame físico completo e investigação de antecedentes familiares. Esses indivíduos foram inicialmente cadastrados, através de um questionário, em que constavam idade, peso, altura, tabagismo, e resultados dos seguintes exames laboratoriais e bioquímicos: glicemia, uréia, creatinina, SGOT, SGPT, fosfatase alcalina, gamma GT, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas, urina, protoparasitológico, HBC, HCV, HIV.

Os participantes não receberam qualquer medicação nos últimos sete dias e não ingeriram bebidas alcoólicas nas 24 horas anteriores ao estudo.

### **3.3. PROTOCOLO CLÍNICO.**

O estudo foi conduzido, segundo um delineamento de dois períodos, com um período de vinte e um dias entre cada uma das doses ("washout").

Ao longo de cada período, os voluntários foram hospitalizados no Hospital Universitário São Francisco (HUSF), às 23:00 h após um jantar padrão. Depois de uma noite de jejum, receberam (às 8:00 h) uma dose única de furazolidona (comprimido) Giarlam® 200 mg com 200 ml de água potável. Quatro horas após a administração da furazolidona, um almoço padrão foi servido, seguido de um jantar padrão 10 h após a dose. Não foi permitida a ingestão de outros alimentos durante o período de internação. Após o almoço, a ingestão de líquidos foi *ad libitum*, mas bebidas contendo xantinas (incluindo chá, café e coca-cola) foram proibidas.

Três semanas após, o mesmo procedimento foi utilizado, porém, os voluntários receberam, nos 5 dias anteriores, 2 comprimidos de Omeprazol (Losec® - Astra), 20 mg de 12/12 horas. Dois voluntários (um do sexo masculino e outro do sexo feminino desistiram de participar do estudo e não se realizou a segunda coleta).

### **3.4. ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FURAZOLIDONA.**

Inicialmente, para que as quantificações da furazolidona fossem feitas, foi necessário o desenvolvimento de um método analítico preciso, rápido e reprodutivo. Desenvolveu-se então um método novo utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

O método novo de detecção foi validado e mostrou ser reprodutível e sensível, o que permitiu a determinação dos parâmetros farmacocinéticos propostos para este estudo. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados para os dezoito (18), voluntários que completaram o estudo, como se pôde observar na Tabela 1. Para que os parâmetros farmacocinéticos fossem gerados, as concentrações séricas da furazolidona foram determinadas em cinco (5), meias-vida, ou seja, a meia-vida ( $t_{1/2}$ ) é o tempo gasto para que a concentração plasmática ou a quantidade de um fármaco no organismo diminua em 50%; assim sendo, houve coleta das amostras num período total de vinte e quatro (24) horas de ensaio em cada fase.

Este mesmo protocolo foi utilizado com e sem o uso de um supressor ácido, no caso, o omeprazol. Estes parâmetros foram comparados levando-se em consideração, as suas razões (altura do analito dividido pela altura do padrão interno), precedido e não precedido do omeprazol.

Para a quantificação da furazolidona utilizou-se o método do padrão interno. O padrão interno é uma substância pura de concentração conhecida que deve ser adicionado às amostras padrão, usadas na curva de calibração e nas amostras dos analitos. O padrão interno é um composto, não necessariamente similar ao analisado, mas com retenção próxima e boa resolução em relação a este, de alta pureza e estabilidade. É o método de escolha para amostras que requerem muita manipulação.

As amostras de sangue (10 ml) foram coletadas através de "butterfly" heparinizado, colocado em veia antecubital cateterizada e colocadas em tubos sem anticoagulante 0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 6, 8, 12 e 24h após a administração da furazolidona. As amostras de sangue foram centrifugadas a 5000 rpm durante 5 min., e os soros separados e guardados a  $-20^{\circ}\text{C}$  até serem analisados.

Todas as amostras, pertencentes ao mesmo voluntário, foram analisadas no mesmo dia. A curva padrão foi construída a partir de um soro branco ao qual foram adicionadas quantidades conhecidas de furazolidona.

As concentrações séricas foram medidas por HPLC de fase reversa com detecção por absorção no ultravioleta, segundo a descrição adaptada de Valadez-Salazar, e colab.

As análises cromatográficas foram feitas utilizando-se um cromatógrafo líquido Shimadzu modelo LC-6AD acoplado a um detector ultravioleta variável modelo SPD-10A VP, acoplado a um forno modelo CTO-10AS VP e a um auto injetor modelo SIL-10AD VP. Todos os equipamentos foram ligados a uma interface SCL-10A VP e os cromatogramas foram registrados através do software CLASS VP. Foram utilizadas colunas analíticas LUNA<sup>®</sup> C18 10 $\mu\text{m}$  (4,6 x 250 mm) e uma pré coluna SECURITYGUARD<sup>™</sup> C18 10 $\mu\text{m}$  (4 x 3,0 mm). Para extração da furazolidona, foram utilizados cartuchos de Extração Fase Sólida

Supelclean™ LC-18 (SUPELCO, USA) e um extrator a vácuo manual Manifold (13 x 75 mm) VARIAN.

### **3.4.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA E FARMACOCINÉTICA**

Para os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos utilizaram-se os softwares Winonlin®; Microsoft Excel Version 7.0.; Graph Pad Prism Version 3.02.

A concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) e o tempo tomado para alcançar esta concentração ( $t_{max}$ ) foram obtidos diretamente da concentração individual versus curvas de tempo. Uma taxa constante de eliminação terminal de primeira ordem ( $k_e$ ) para furazolidona foi derivada de regressão log-linear de dados selecionados da concentração versus curvas de tempo descrevendo uma fase terminal log-linear decadente. A meia vida ( $t_{1/2}$ ) desta taxa constante foi estimada ( $t_{1/2} = \ln(2) / k_e$ ).

A área respectiva abaixo das curvas tempo-concentração de zero a 24 horas para furazolidona ( $AUC_{0-24h}$ ) foi calculada pelo método trapezoidal linear (Hauschke, *et al*, 1990) Todas as variáveis foram avaliadas por testes paramétricos e não-paramétricos, realizados pela análise de variância (one way ANOVA) (Schall, *et al*, 1994). Testes paramétricos e não-paramétricos foram também utilizados para comparar os dados  $AUC_{0-24h}$  e  $C_{max}$ . Relação  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $K_e$  e  $t_{max}$ . Os intervalos de confiança (IC) para relações individuais foram calculados e sua inclusão no intervalo de bioequivalência (80 - 125%) foi avaliado.

Além disso, o intervalo de confiança (IC), 95% para diferenças individuais de  $t_{max}$  também foi calculado e a inclusão do valor zero analisado neste espaço. A estimativa de bioequivalência foi utilizada para determinar se uma interação

farmacocinética havia ocorrido. O valor  $p$  de 0.05 foi tomado como o mais baixo limite de significância em todos os testes estatísticos.

### **3.5. VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO.**

Ensaio foram realizados para determinar os limites de detecção e quantificação da furazolidona em água e em soro; para o limite de detecção, foram encontradas concentrações de 0,006 e 0,01 $\mu$ g/mL para água e soro respectivamente, enquanto que, em ambas as amostras, as concentrações encontradas para o limite de quantificação, foram dez vezes o valor dos respectivos limites de detecção, ou seja, 0,06  $\mu$ g/mL para a água e 0,1  $\mu$ g/mL para o soro.

Pelo fato de as amostras por sofrerem um processo de extração realizou-se uma verificação da eficiência da extração das mesmas e, a seguir, foram feitos estudos de adição e recuperação, encontrando-se um percentual de recuperação que variou entre 85-110%.

Para minimizar os erros, as quantificações analíticas foram feitas sob as mesmas condições, ou seja, dia de realização das análises, fase móvel e analista. Na Figura 5, estão representados três cromatogramas obtidos a partir de três diferentes concentrações de furazolidona analisadas ( 0,1, 0,5 e 1,5  $\mu$ mL), utilizadas para a construção da curva de calibração.

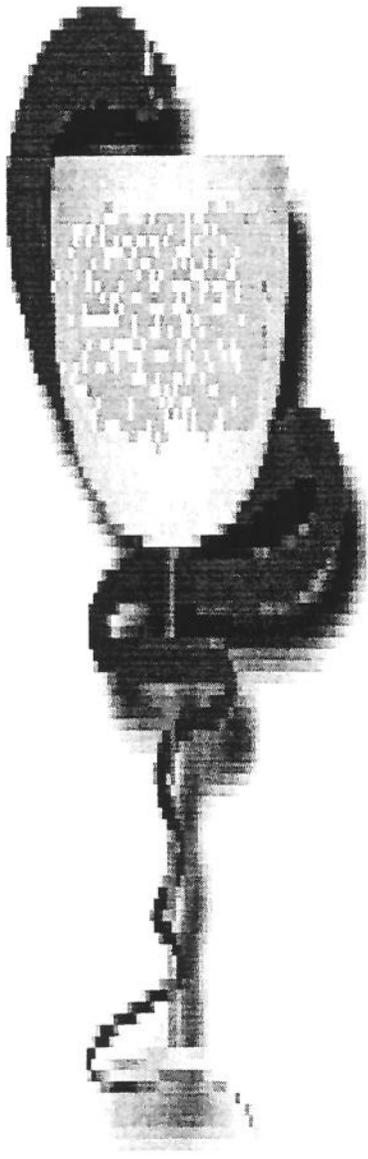
As análises foram feitas à temperatura ambiente utilizando-se a fase móvel metanol: água: ácido acético (40: 59,5: 0,5 v/v), a um fluxo de 1mL/min e detecção em 362 nm.

Para a validação do método analítico proposto, inicialmente a curva de calibração da furazolidona foi feita em água e em soro na faixa de 0,1-1,5 µ/mL adicionando-se também a cada ponto da curva 30 µL de 3-nitroanilina (padrão interno, 80µ/mL). Depois, para verificação da precisão do método foram feitos os limites de detecção e quantificação. Posteriormente, dando continuidade aos estudos de validação do método foram realizados os testes de repetibilidade e reprodutibilidade em amostras de soro fortificadas com a furazolidona em concentrações baixas, médias e altas.

### **3.5.1. TRATAMENTO DAS AMOSTRAS.**

À furazolidona, solução padrão ou soro (1mL), foram adicionados 30 µL da 3-nitroanilina (80 µg/mL, preparada na fase móvel), sendo esta mistura transferida para um cartucho de extração Supelclean™ LC-18, que sofreu pressão negativa por uma bomba-vácuo. Após a passagem do soro, o cartucho foi lavado três vezes com água MQ (MiliQ), e, somente depois da realização deste procedimento a droga foi eluída do cartucho com 1 mL de metanol e este evaporado totalmente com gás nitrogênio à 15ml/min. à 40 °C. em banho-maria.

O resíduo da amostra foi então ressuspendido com 250 µL da fase móvel e uma alíquota de 50 µ foi injetada no sistema. A resposta foi diretamente relacionada entre altura do pico e concentração da furazolidona, sendo a furazolidona determinada pelo método quantitativo do padrão interno.



## **RESULTADOS**

#### 4. RESULTADOS

Dois voluntários desistiram de participar do estudo um do sexo masculino e outro do sexo feminino.

Assim, dezoito (18), voluntários foram submetidos ao tratamento da furazolidona recebendo dose única, Giarlam® (200mg /comprimido), precedido e não precedido de tratamento prévio com o inibidor gástrico Omeprazol realizado três semanas após a administração da furazolidona, sendo que, os voluntários receberam nos cinco (5), dias anteriores dois (2), comprimidos/dia (20 mg de 12/12 horas).

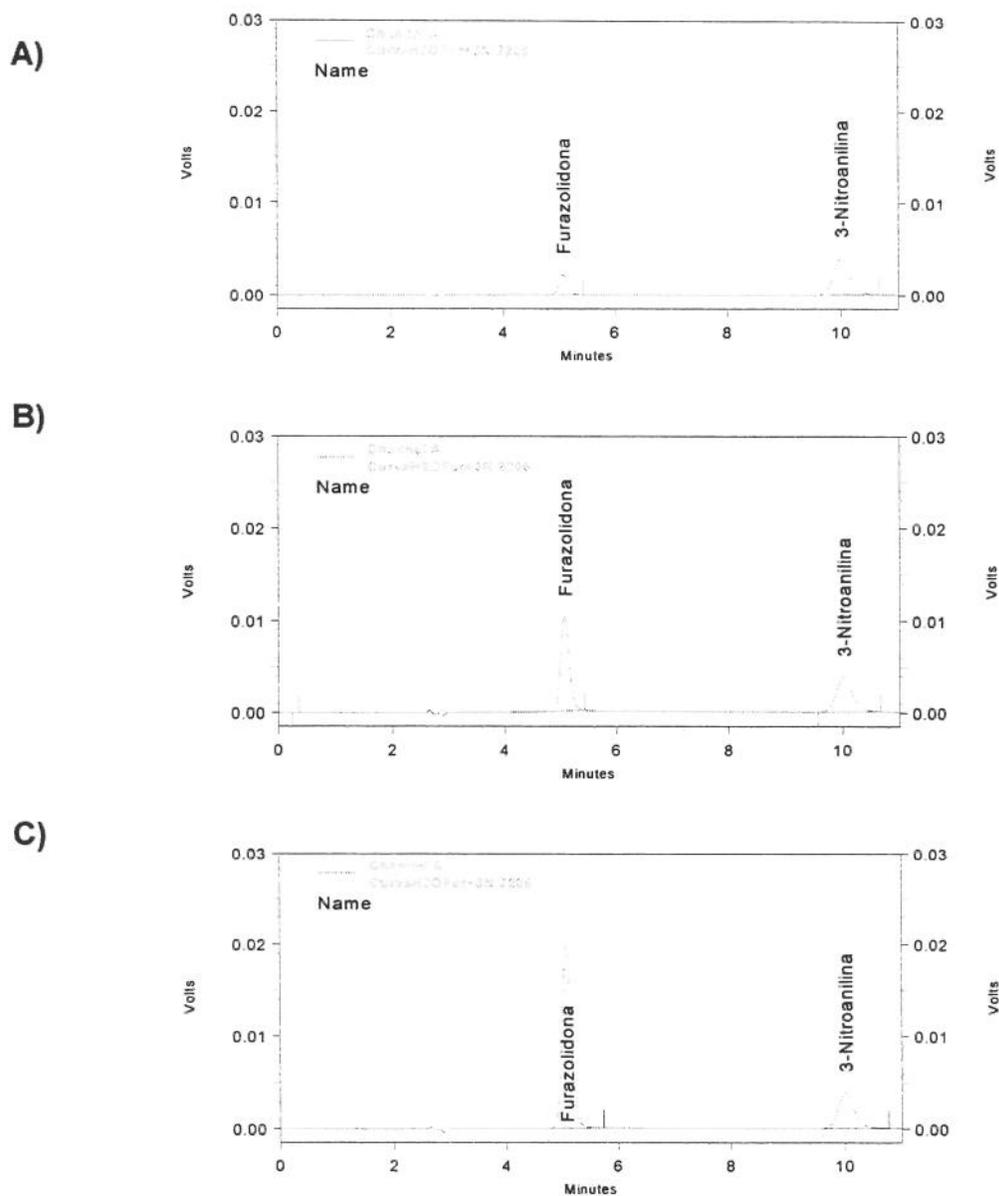
A altura do pico da furazolidona obtida diretamente do cromatograma (Figura 5), dividida pela altura do pico do padrão interno (3-nitroanilina 80µg/mL), adicionada em todas as amostras, resultou em uma razão, que foi interpolada em uma curva de calibração.

Na Figura 5, estão representados três cromatogramas obtidos a partir de três diferentes concentrações de furazolidona analisadas ( 0,1, 0,5 e 1,5 µg/mL), usadas para a construção da curva de calibração.

A razão entre a altura do analito que, no caso foi a furazolidona e o padrão interno adicionado, 3-nitroanilina, determina a concentração do analito, obtida pela interpolação destas na curva de calibração. As curvas de calibração da furazolidona foram feitas em triplicata, em água e em soro, construídas numa faixa de trabalho entre 0,1 - 1,5 µg/mL, encontrando-se linearidade entre concentração e altura dos picos na faixa de trabalho escolhida, com o coeficiente de correlação linear igual a 0,9997. Para minimizar os erros, as quantificações analíticas foram feitas sob as mesmas condições, ou seja, dia da realização das análises, fase móvel e analista.

Nenhum efeito adverso foi relatado por qualquer um dos voluntários após a administração tanto do omeprazol quanto da furazolidona. Os teste clínicos e bioquímicos não foram afetados pela administração da droga e permaneceram com os valores referenciais.

A furazolidona foi absorvida após administração oral, sendo detectada no soro 30 minutos após a administração e alcançando uma concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ), de 0,343  $\mu\text{g/mL}$  nas primeiras três (3), horas, não precedida de tratamento com o supressor ácido (omeprazol). No entanto, após o tratamento com o omeprazol observou-se uma redução acentuada e significativa na concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ), atingindo 0,244  $\mu\text{g/mL}$  obtendo  $p < 0,05$  no valor de 0,023, conforme é demonstrado na Tabela 1.



**Figura 5** - Cromatogramas obtidos da furazolidona (A) 0,1µg/mL,(B) 0,5µg/mL e (C) 1,5µg/mL. Coluna LUNA<sup>®</sup> C18 10 µm (4,6 x 250 mm). Fase móvel metanol: água: ácido acético (40: 59,5: 0,5% v/v). Fluxo 1mL/min, detecção 362 nm.

Num período de cinco dias, os dezoito (18), voluntários foram submetidos a um tratamento prévio com o supressor ácido (omeprazol 20 mg/dia), que afetou adversamente a absorção de furazolidona como indicado na Figura 6, Tabela 1, sendo que houve uma redução do pico de concentração sérica ( $C_{max}$ ) da furazolidona.

Ocorreu também uma interação medicamentosa com o tempo meia-vida da droga ( $t_{1/2}$ ), que, precedido do tratamento com o supressor ácido (omeprazol), foi de 4.87 horas, e após o tratamento com o supressor ácido, teve um decréscimo acentuado, mas, não significativo para 3.90 horas.

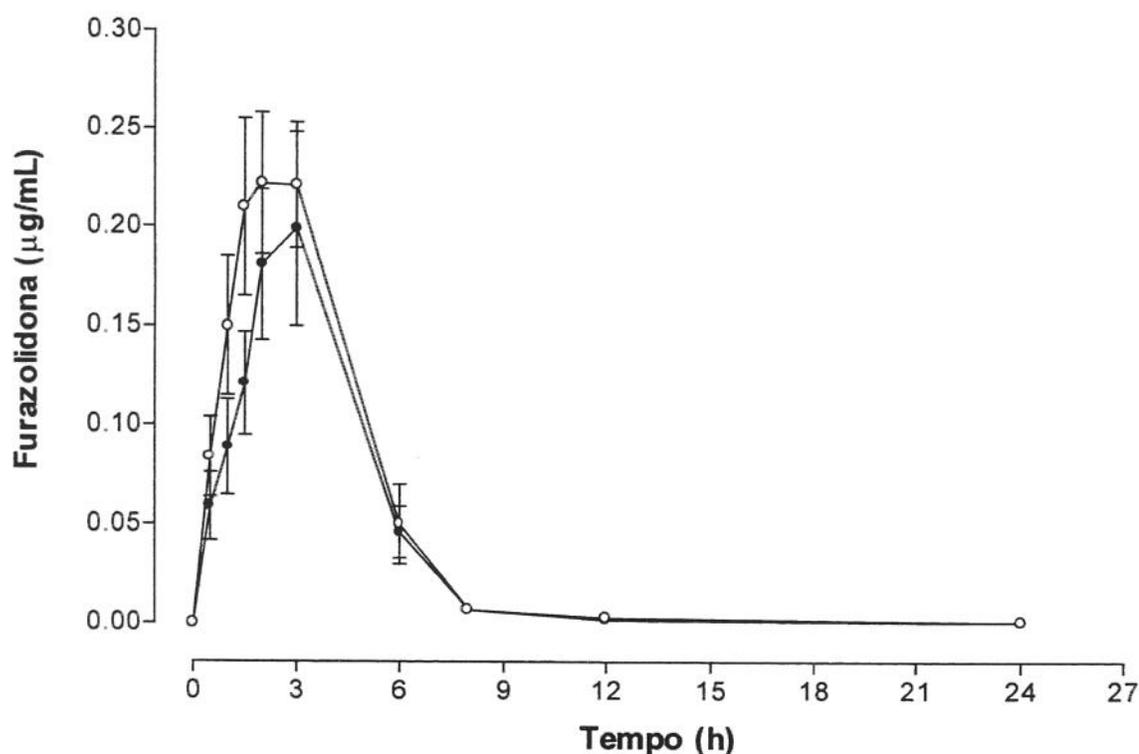
O tratamento com omeprazol diminuiu a absorção de furazolidona, quando comparados os parâmetros farmacocinéticos, como se pode observar pela inclusão de 95% CI para  $ASC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$  e os valores individuais  $ASC_{0-\infty}$  na variação de 80-125%, demonstrados na Tabela 1, onde tais parâmetros determinam a bioequivalência da droga. Os demais parâmetros farmacocinéticos não tiveram alteração significativa, após o tratamento com o supressor ácido (omeprazol), embora os mesmos não sejam determinantes quanto à bioequivalência da droga.

**Tabela 1:** Parâmetros farmacocinéticos da Furazolidona sérica após uma dose oral simples de (200 mg), em dezoito (18) voluntários sadios, com tratamento prévio de um supressor ácido [OME (+)] e sem o supressor [OME (-)].

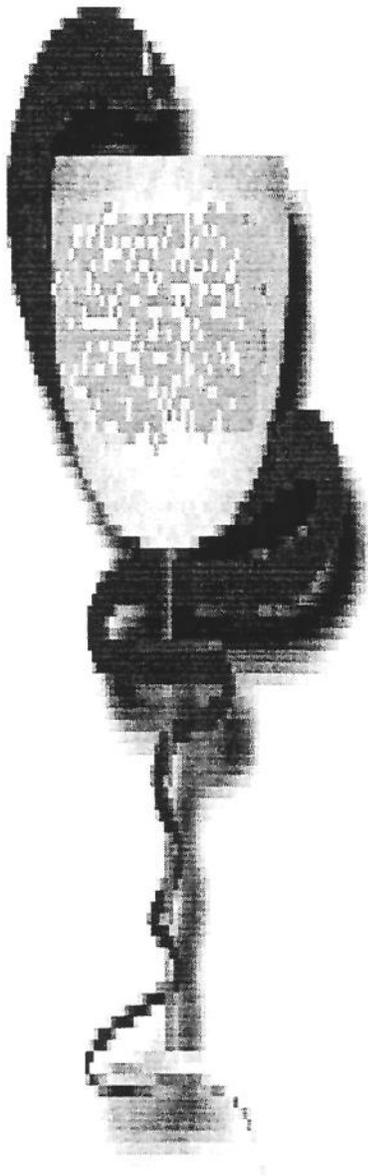
Parâmetros Farmacocinéticos	OME (-)	OME (+)	OME (+) / OME (-) % razão	P valor
<b>ASC<sub>0-24</sub> (µg.h.mL<sup>-1</sup>)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	0.89 (0.67 - 1.10)	0.73 (0.43 -1.03)	82.02 (64.20 – 93.64)	0.150
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (µg.h.ml<sup>-1</sup>)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	0.90 (0.68 – 1.11)	0.74 (0.44 – 1.04)	82.2 (64.71 – 93.69)	0.133
<b>C<sub>max</sub> (µg.ml<sup>-1</sup>)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	0.34 (0.25 – 0.43)	0.24 (0.15 – 0.35)	70.6 (41.2 – 110.9)	<b>0.023*</b>
<b>K<sub>e</sub> (h<sup>-1</sup>)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	0.21 (0.15 – 0.27)	0.36 (0.22 – 0.50)	171.43 (40.7 – 185.2)	0.164
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	4.87 (2.63 – 7.11)	3.90 (2.10 – 5.71)	80.10 (48.68 – 131.6)	0.077
<b>T<sub>max</sub> (h)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(IC 95%)</b>	2.44 (1.85 – 3.04)	2.39 (2.06 – 2.71)	97.95 (77.23 – 129.4)	0.946
<b>Clearance (µg.ml)</b> <b>Media geométrica</b> <b>(CI 95%)</b>	0.28 (0.18 – 0.39)	0.32 (0.19 – 0.45)	114.30 (94.74 - 115.4)	0.660

Na Figura 6, estão apresentados, graficamente, os resultados obtidos das concentrações da furazolidona dos 18 (dezoito) voluntários estudados, precedidos e não precedidos com o tratamento do inibidor gástrico Omeprazol (Losec® - Astra).

Como demonstra o gráfico, o monitoramento da farmacocinética da droga foi feito durante 24h, tendo no tempo zero ausência da droga, com aumento significativo da primeira hora até três horas, e, posteriormente, o decaimento da mesma até concentrações muito baixas.



**Figura 6:** Gráfico dos dezoito (18), voluntários saudáveis, da concentração de furazolidona (200mg), vs. Tempo (Media  $\pm$  E.P.M.), obtidas no soro, precedido (●), e não precedido de omeprazol (○).



## ***DISCUSSÃO***

## 5. DISCUSSÃO

Com o conhecimento relativo ao papel da infecção pelo *Helicobacter pylori*, em enfermidades humanas, crescendo continuamente, surgiram várias orientações quanto à indicação de tratamento. Por exemplo, sua erradicação é fortemente indicada para o tratamento de doença ulcerosa péptica com ou sem hemorragia, linfoma gástrico de baixo grau de malignidade, gastrite severa e após ressecção de câncer gástrico precoce (de Boer, 2000). Recentemente, o uso de antibióticos em todos pacientes com sintomas dispépticos e portadores do *Helicobacter pylori* em áreas com elevada prevalência da bactéria foi considerado como tendo melhor relação custo benefício que a investigação em todos os pacientes com esta sintomatologia para identificar os portadores de úlceras pépticas (Lee; O'Morain, 1997).

O desenvolvimento de uma terapia simples, segura e eficaz requer o domínio da farmacologia dos agentes a serem empregados, sua capacidade de atingir concentrações adequadas no local de atuação, bem como características do microorganismo e do hospedeiro (Lambert, 1996).

Furazolidona é considerada altamente efetiva contra o *Helicobacter pylori*, e baixo ou nenhum nível de resistência para este agente tem sido relatado até então (Mendonça, *et al*, 2000). Contudo, a dupla terapia usando, este agente e omeprazol, tem conseguido apenas uma modesta taxa de erradicação (50%) (Van Zweet, *et al*, 1997).

A utilização de terapias triplas contendo furazolidona, um inibidor de bomba protônica e claritromicina tem, contudo, resultado em altas taxas de erradicação (Dani, *et al*, 1999; Graham, *et al*, 2000). Esta observação, aparentemente contraditória, pode ser explicada pela interação farmacocinética entre omeprazol e claritromicina. Certamente, o bloqueio ácido tem sido sugerido para aumentar

quantidade de claritromicina no suco gástrico (Lind, *et al*, 1999; Graham, *et al*, 2000).

Para as drogas agirem sistemicamente são, freqüentemente, administradas extravascularmente, portanto, a eficiência de absorção é um requisito para sua atividade. Como partículas sólidas não conseguem passar através das membranas, as drogas administradas, em preparações sólidas devem ser dissolvidas antes de serem absorvidas. A absorção é melhor no intestino delgado do que no estômago, e desta forma, a taxa de esvaziamento gástrico está relacionada com a velocidade de absorção da droga. Assim sendo, o estômago pode ser visto como um órgão repositório, de onde pulsos de drogas são ejetados para as áreas de absorção. Atrasos e perdas, durante este processo, podem contribuir na variabilidade da resposta da droga e na ocasional falha terapêutica (Rowland, & Tozer, 1995).

Drogas anti-secretoras podem alterar, potencialmente, a farmacocinética dos antibióticos pela redução da viscosidade e/ou volume do suco gástrico (Goddard, & Spiller, 1996), interferindo na estabilidade química das drogas (Erah, *et al*, 1997), diminuindo o esvaziamento gástrico (Benini, *et al*, 1996) e possibilitando a redução da dissolução de formulações sólidas.

A profunda supressão ácida induzida pelos inibidores de bomba protônica pode alterar a concentração de antimicrobianos no suco gástrico, a partir de uma redução no esvaziamento gástrico, diminuição do clareamento da droga do tecido pela secreção de suco gástrico, ou mesmo por uma redução de seu volume. Um aumento da estabilidade das drogas por uma redução em sua degradação ou mesmo um aumento de estabilidade química em um pH mais elevado também foram postulados (Peterson, 1997; Adamek, 1994).

Supondo-se que o omeprazol não altera a secreção intestinal, as mudanças farmacocinéticas observadas devem resultar de uma provável interação entre as

duas drogas antes de alcançar os locais de absorção da furazolidona, provavelmente pela redução da dissolução ou pelo aumento da degradação da furazolidona e a sua disponibilidade para absorção pelo intestino. Outra possível interferência farmacocinética poderia ser uma indução do metabolismo de primeira passagem da furazolidona pelo omeprazol, que, como outros derivados benzoimidazois, pode inibir ou induzir um metabolismo de oxidação de certas drogas (Gugler & Jensen, 1985; Henry, *et al*, 1984; Diaz, *et al*, 1990; Rost & Roots, 1994). A tendência da diminuição da meia-vida apóia tal possibilidade.

*Helicobacter pylori* vive junto da superfície epitelial gástrica e pode estar associado ao gel mucoso aderente (abaixo ou dentro dele), portanto, os agentes utilizados para eliminar estes microorganismos devem atingir, com concentração bactericida, estes sítios (Ota, & Genta, 1997), por mecanismos diretos, pela dissolução e distribuição dentro da cavidade gástrica imediatamente após a ingestão ou indiretos, pela secreção no suco gástrico, após a absorção intestinal.

Antes da descoberta do *Helicobacter pylori*, existia pouco interesse na transferência de antibióticos do sangue para o lúmen gástrico. Com o reconhecimento da importante função etiológica do *Helicobacter pylori*, em úlcera duodenal, gastrite crônica e neoplasia gástrica, houve uma renovação de interesses na descoberta de agentes antimicrobianos para o ambiente gastroduodenal. No entanto, os mecanismos básicos de transferência de drogas através da barreira gástrica permanecem obscuros. Várias hipóteses têm sido propostas, incluindo a sua improvável atividade antimicrobiana em pH alto, aumento da estabilidade do antibiótico, a direta atividade do omeprazol anti-*Helicobacter pylori*, o crescimento em excesso de outras bactérias e alta toxicidade do *Helicobacter pylori* em pH neutro. Explicações adicionais incluem a possibilidade do omeprazol poder alterar a distribuição dos antibióticos através do epitélio gástrico (Goddard, 1996).

Existem muitos problemas com relação à distribuição dos agentes antimicrobianos que devem ser eficazes no microambiente residencial protetor na mucosa gástrica, bem como nos chamados “santuários” para *Helicobacter pylori*, tais como, locais extra-gástricos, regiões do estômago inacessíveis a antimicrobianos e o efeito direto do omeprazol no pH gástrico e, conseqüentemente, sobre os valores de MIC e a estabilidade química de agentes antibacterianos (Erah, 1997).

A secreção de drogas e outros compostos para o suco gástrico é uma via da disposição de drogas, que tem sido ignorada pelos farmacologistas e toxicologistas. Vários investigadores relataram a presença de bases orgânicas, após uma administração parenteral e inúmeros trabalhos têm demonstrado que corantes básicos são secretados pela mucosa gástrica de cães, enquanto que colorações ácidas não são. Estudos envolvendo drogas ácidas e básicas com estruturas químicas heterogêneas de classes farmacológicas variadas relataram que a secreção gástrica de eletrólitos orgânicos fracos é dependente da ionização constante do componente.

Por serem drogas ácidas e básicas com estruturas químicas heterogêneas de classes farmacológicas, possuindo constante de ionização variadas, torna-se evidente que compostos secretados dentro do suco gástrico não sejam resultados de mecanismos de transportes ativos, envolvendo reações químicas específicas, exceto as bases mais fortes com pKa maior que 5,0 pois o aumento do pKa de bases e ácidos resultam num aumento proporcional da concentração (Zanini & Oga, 1994; Michelson & Pontes, 1994; Goodman & Gilman, 1996; Goddard, 1998).

Esta dependência do pKa pode ser explicada pelo conceito que o plasma e o suco gástrico são separados por uma membrana, tendo como característica uma barreira lipídica, através da qual uma única molécula não dissociada pode atravessar.

Se o suco gástrico tem um pH de 1,0 e o plasma tem um pH de 7,0 com uma camada lipídica entre os dois, bases administradas parenteralmente poderiam ser concentradas no lado do suco gástrico enquanto ácidos deveriam permanecer concentrados no lado do plasma. Qualquer droga, quando modifica o fluxo de sangue na mucosa gástrica relativa ao fluxo do suco gástrico, poderá mudar o quociente da taxa de concentração média (R), acima de um valor crítico de pKa. É provável, também, que a concentração de plasma de bases indissociáveis será tão baixa que a taxa de passagem através da mucosa será lenta demais para liberar o plasma e, finalmente, se a constante de equilíbrio para a ligação da proteína do plasma é marcadamente a favor da ligação, a liberação do plasma pode ser incompleta (Parkhurst, 1957).

Uma consequência lógica do conceito de barreira lipídica é que drogas ácidas poderiam ser, rapidamente, absorvidas diretamente do estômago, enquanto que drogas básicas poderiam ser absorvidas apenas lentamente. Drogas administradas parenteralmente são secretadas diretamente no suco gástrico e o quociente de concentração depende da dissociação de drogas. Deste modo, ácidos mais fortes aparecem no suco gástrico em concentrações negligenciáveis, ácidos fracos e bases fracas em quantias mensuráveis e bases mais fortes nas mais altas concentrações (Parkhurst, 1957).

A capacidade de agentes antimicrobianos em exibir um efeito antibacteriano sobre o *Helicobacter pylori* é dependente de várias determinantes como, por exemplo, o caminho pelo qual estes agentes chegam até a bactéria, a forma de inibir seu crescimento através de concentrações bactericidas disponíveis ao redor da camada de muco aderente nas células epiteliais gástricas onde reside o *Helicobacter pylori*, além da manutenção das concentrações inibitórias no meio gástrico, da habilidade destas drogas em ser transferidas do meio gástrico para a circulação sanguínea e da sua facilidade em se difundir para o muco gástrico em quantidades suficientes para gerar atividade antibacteriana após administração oral.

Além dos dados sobre a concentração de antibióticos no suco gástrico serem escassos, pouco se sabe sobre o efeito do bloqueio da secreção ácida, causado por medicamentos, habitualmente, utilizados em doenças pépticas, na biodisponibilidade de antibióticos no suco gástrico (Westblom, *et al*, 1991).

Se um mecanismo indireto da ação antibiótica é responsável pela erradicação do *Helicobacter pylori*, alguma interferência com a absorção intestinal da droga pode mudar o resultado do tratamento, esta interferência deve ser quantificada para estimar se terapia de erradicação é indicada.

Os resultados encontrados neste estudo sugerem que as duas fases, precedida e não precedida com o omeprazol, não são bioequivalentes, ou seja, uma interação medicamentosa ocorreu entre as duas fases do tratamento com a utilização do omeprazol, e que este, pode interferir na farmacocinética da furazolidona, interferindo portanto na biodisponibilidade da mesma. Estes resultados enfatizam a necessidade de um profundo conhecimento da farmacologia das drogas a serem utilizadas nas terapias de erradicação do *Helicobacter pylori* e de possíveis interações, que podem ocorrer entre as drogas, normalmente, utilizadas nos esquemas multi-drogas.

A pesquisa biológica vive uma fase explosiva de conhecimentos, guiadas pelas constantes descobertas. Este estudo foi idealizado com o intuito de poder contribuir de alguma maneira para o desenvolvimento científico na área de farmacologia clínica, podendo, talvez, contribuir para um uso racional e seguro dos medicamentos, assim como também despertar incentivo para continuar o estudo neste campo, já, que o *Helicobacter pylori* é descrito como sendo um patógeno invasivo capaz de causar perturbações tanto na estrutura, quanto na função gastroduodenal (Graham, 1993), e a furazolidona é usada em vários países em esquemas tríplexes encontrando índices de erradicação acima dos 85% (Xiao, *et al*, 1999; Liu, *et al*, 1999; David, *et al*, 1998; Magalhães, *et al*, 1998).

Sugere-se, talvez em um trabalho futuro, a associação da furazolidona com outro tipo de supressor ácido ou, ainda, a quantificação da concentração da furazolidona em suco gástrico, pois, possivelmente, a alteração da furazolidona possa ter ocorrido em virtude de uma interação medicamentosa, pela alteração do pH intra-gástrico influenciando na dinâmica de absorção ou com o metabolismo de primeira passagem da furazolidona, assim, aprimorando uma investigação mais precisa do mecanismo de interação medicamentosa da droga.



**CONCLUSÃO**

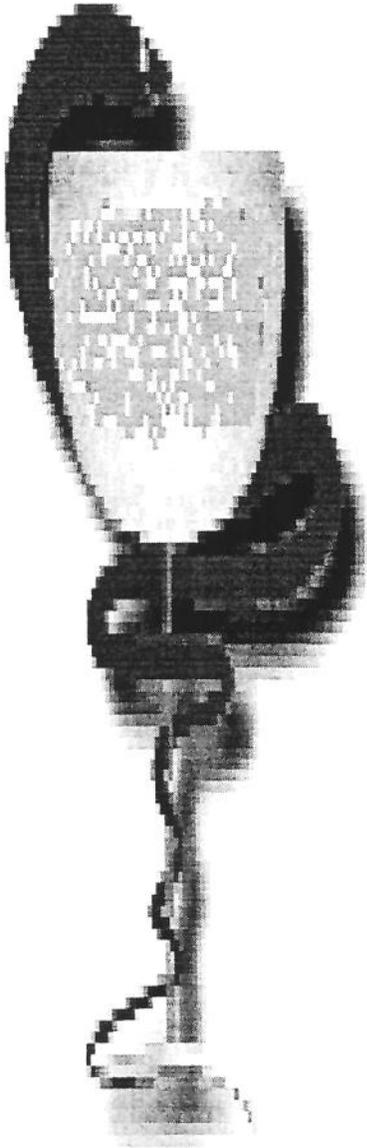
## 6. CONCLUSÃO

A furazolidona foi absorvida após a administração oral. O tratamento a curto prazo com omeprazol alterou a biodisponibilidade desta droga.

A administração de omeprazol pode interferir com a absorção de drogas administradas, oralmente.

A administração de omeprazol causou uma redução significativa de  $C_{max}$  ( $0.3426 \pm 0.042$  vs.  $0.2440 \pm 0.046$ ) e uma redução não significativa de  $T_{1/2}$  ( $4.869 \pm 1.06$  vs.  $3.904 \pm 0.85$ ).

A redução observada em sua biodisponibilidade induzida pelo bloqueio ácido sugere uma interferência com a dinâmica de absorção ou com o metabolismo de primeira passagem da furazolidona.



## **SUMMARY**

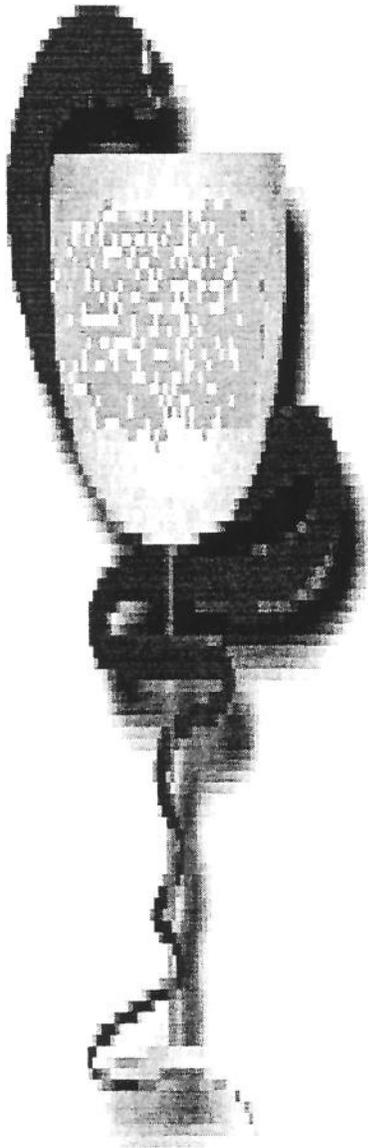
## SUMMARY

**Background:** The administration of omeprazole may interfere with the absorption of orally administered drugs by reducing gastric pH and thus tablets dissolution. The aim of this study was to investigate the effects of a five day administration of omeprazole on furazolidone pharmacokinetics.

**Methods:** Eighteen healthy (male, female) volunteers were selected. The study had an open randomized two-period crossover design with a 21 day washout period between the phases. Plasma concentrations of furazolidone were measured by reversed-phase HPLC with ultraviolet detection.

**Results:** Administration of omeprazole caused a significant reduction of  $C_{max}$  ( $0.3426 \pm 0.042$  vs.  $0.2440 \pm 0.046$ ) and a not significant reduction of  $T_{1/2}$  ( $4.869 \pm 1.06$  vs.  $3.904 \pm 0.85$ ) but did not interfere with other pharmacokinetic parameters of orally administered furazolidone.

**Conclusion:** Our results indicate that furazolidone is well absorbed after oral administration. Short-term treatment with omeprazole does not alter the bioavailability of furazolidone. The observed reduction in  $C_{max}$  and  $T_{1/2}$  induced by acid blockade suggests a possible interference with the absorption kinetics of the drug.



## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Adamek RJ, Freitag M, Opferkuch W, Rühl GH, Wegener M. Intravenous omeprazole/amoxicillin and omeprazole pretreatment in *Helicobacter pylori* acute peptic ulcer bleeding . A pilot study. Am J Gastroenterol 1994; 880-883.
- Altamirano A, Bondani A. Adverse reactions to furazolidone and other drugs. A comparative review. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 169), 70-80
- Banatvala N, Davies GR, Abdy Y, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* metronidazole resistance in migrants to east London: relation with previous nitroimidazole exposure and gastroduodenal disease. Gut 1994; 35: 1562-1566.
- Benini L, Castellani G, Bardelli E, et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals. Dig Dis Sci 1996; 41: 469-474
- Boccio, J. & Zubillaga, M. *Helicobacter pylori* Conceptos Actuales. Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam., 47(3): 194 –198, 1997.
- Borody, T. J.; Possibilities for *Helicobacter pylori* suppression eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol., 4: 37-40, 1992.
- Borody, T. J.; Andrews, P.; Fracchia, G.; Brandl, S.; Shortis N. P.; Bae H. - Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*, Gut., 37:477-481,1995.
- Calafatti, A. S.; Santos, A.; Da Silva, C.M.F.; et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole. Scand J Gastroenterol, in press.

- Carvalhoes A, Magalhães AFN, Cordeiro F, et al. Terapêutica e epidemiologia da infecção por "*H. pylori*": recomendações do primeiro seminário promovido pelo Núcleo Brasileiro para o Estudo do "*Helicobacter pylori*". GED 1997; 99-100.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt, RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992; 1716-1727.
- Ciola, Remolo.; Fundamentos da Cromatografia a Líquido de Alto Desempenho (HPLC). Primeira edição, 1998, São Paulo.; Editora: Edgard Blücher Ltda. Cap.,7, 125-152.
- Coelho LGV, Passos Chausson Y, et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 362-66.
- Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y, et al. Five-day bismuth-free triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse. Am J Gastroenterol 1991; 86: 971-975.
- Coelho, L. G. V. - *Helicobacter pylori* e doenças gastroduodenais. Moyses M. Gastroenterologia e hepatologia: diagnóstico e tratamento. São Paulo, Lemos Editorial, 313-333, 1997.
- Cortez, L.M.; Pankey, G.A.; Acute pulmonar hypersensitivity to furazolidone. Am Rev Repts Dis 1972; 105: 823-26
- Dani, R.; Queiroz, D.M.; Dias, M.G.M.; et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1647-52

- David, F.L.; da Silva, C.M.F.; Mendes, F.D.; Muscará, M.N.; de Nucci, G.; Pedrazzoli, J.J.; Basal gastric acid secretion blockade by omeprazole does not affect orally administered metronidazole bioavailability and metabolism in healthy male volunteers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1998; 12: 349-354
- De Boer, W.; Driesseen, W.; Jansz, A.; Tytgat, G. - Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet.*, 345:817-820, 1995.
- De Boer, W.A.; TYTGAT, N.J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. **BMJ** 2000; 320: 31-34.
- Diaz D, Fabrel D, Daujat M, Aubert BS, Bories P, Michel H, et al. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. *Gastroenterology* 1990; 99:737-40 23.
- Dooley, C.P., Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-66.
- Editorial. - *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet.*, (2): 1019-1020, 1989.
- Editorial. - *Helicobacter pylori*. *Conceptos Actuales. Acta Physiol Ther Latinoam.*, 47: 194 - 196, 1997.
- Erah, P. O.; Goddard, A. F.; Barrett, D. A.; Shaw, P. N.; Spillr, R. C. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Hlicobacter pylori* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 39: 5 – 12.

- Franco, J. M. M.; Castro, F. J.; Passos, M. C. F.; Vieira, W. L. S.; Chausson, Y.; Coelho, L. G. V.; Nogueira, M. L.; Castro, L. P. "Helicobacter pylori": erradicação em curto prazo com o esquema Belo Horizonte modificado. GED 1994; 13 (3): 81 – 84.
- Graham, D.Y. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: Implications for therapy. Gastroenterology 1998; 115: 1272-1277.
- Glupczynski Y, Burette A, De Koster E, et al. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* [letter]. Lancet 1990; 335: 976-977.
- Goddard AF, Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1175-1184.
- Goddard, A.F.; Jessa, M.J; Barrett, D.A.; Shaw, P.N.; Idstrom, J.; Cederberg, C.; Spiller, R.C. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. Gastroenterology, 111:358-367, 1996.
- Goddard, A. F. and Spiller R. C. - The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. Aliment Pharmacol Ther., 10: 105-109, 1995.
- Goodman, & Gilman, - As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª edição, México. Editora: Mcgraw Hill Interamericana, 663 – 690, 1996.
- Graham DY, Klein PD, Opekun AR, et al. in vivo susceptibility of *Campylobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 233-38.
- Graham, D. Y.; Go, M.F. - *Helicobacter pylori*. Current Status. Gastroenterology., 105: 272-82, 1993.

- Graham DY, Osato MS, Hoffman J, et al. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 211-5
- Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism *Gastroenterology* 1985; 89: 1235-41.
- Haas, C.E; Nix, D.E.; Schentag JJ. *In vitro* selection of resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1637-41.
- Hauschke D, Steinjans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 72-77.
- Henry DA, Somerville KW, Kitchingman G, et al. Omeprazole: effects on oxidative drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 195-200.
- Hopkins, R.J., Current, FDA- approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997; 113 (suppl): S126-S130.
- Holt, S.; Howden, C., W. Omeprazole. Overview and opinion. *Dig. Dis. Sci.* 36: 385-393, 1991.
- Kelly, S.M.; Picher, M.C.L.; Farmery, S.M.; Gibson, G.R. - Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology.*, 107: 1671-1674, 1994.
- Korolkovas, Andrejus *et al.*. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 1998/1999, Guanabara Koogan; 10;23

- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (suppl 2): 59-69.
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-28.
- Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl 1) 71-88.
- Kurata, J. H.; *Ulcer Epidemiology : An Overview and Proposed Research Framework; Gastroenterology*, 96, 1989, 569-580.
- Lambert JL. Pharmacology of the gastric mucosa: a rational approach to *Helicobacter* polytherapy. *Gastroenterology* 1996; 111:521-523.
- Lee, A. The evangelism of *Helicobacter pylori*: How to convince the non-believers and curb the believers. *Zbl. Bakt. V.* 280, p. 7-10, 1993.
- Lee, J. & Morain, C. O. - Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection? A review of Consensus Conferences and guidelines. *Gastroenterology*. 1997; 113: S99-S106.
- Lind T, Mégraud F, Unge P, et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-254
- Lindberg, P.; Nordberg, P.; Alminger, T.; Brändström, A. and Wallmark, B.; The Mechanism of Action of the Gastric Acid Secretion Inhibitor Omeprazol; *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 29, 8, 1986, 1327-1329.

Liu, WZ, Xiao SD, Shi Y, et al. Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 317-322.

Magalhães, A.F.N.; Macedo, C.; Hauck, JR.; Carvalhaes, A.; de Nucci, G.; Magna, L.A.; Pedrazzoli, J.J.; Acid suppression with ranitidine plus oral triple therapy improve ulcer healing but not *Helicobacter pylori* eradication. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 2161-64.

Malaty, H.M.; Grahan, D.Y.; Klein, P.D. - Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand. J. Gastroenterol.*, 26: 927-32, 1991.

Marshall, B.J. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.*, (1) : 1273-1275, 1983.

Marshall, B.J. - *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol.*, 89: 116-128, 1994.

Maton, P. N. & Jensen, R. T. - H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPASE Inibitors, anticholinergic agents, antidepressants, and gastrin receptor antagonists as gastric antisecretory agents. Wolfe M. M., M.D. *Gastrointestinal Pharmacotherapy*. Philadelphia, W.B. Saunders Company., 85-112, 1997.

Mégraud, F. Resistance of *Hlicobacter pylori* to antibiotics. *Alimnt. Pharmacol. Ther.* V. 11 (Suppl. 1), p. 43-53, 1997.

Mendonça, S.; Sartori, M. S.; Godoy, A. P. O.; Guerzoni, R. A.; Pedrazzoli, J. J. Susceptibility of *Helicobacter Pylori* to metronidazole in Brazil. *Gastroenterology* 1999; 116 (4): G1094.

- Mendonça S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy APO, Guerzoni RA, Degger M, Pedrazzoli JJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter*, 2000; 5:79-83.
- Michelsohn, N.; Pontes, S. J. - Farmacologia do aparelho digestivo e vitaminas. Silva, P.; Editora: Guanabara Koogan; Quarta edição; Rio de Janeiro; Farmacologia., 912-913, 1994.
- NIH Consensus Conference. - *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.*, 272: 65-69, 1994.
- Nicholas J. V.; Bell, M. A.; F.R.C.S. & Richard, H.; Hunt, F.R.C.P.-Progress with proton pump inhibition. *The Yale Journal of Biology and Medicine.*, 65: 649-657, 1992.
- Olbe, L.; Cederberg, C.; Lind, T.; Olausson, M., Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 166): 27-32
- Ota H, Genta RM. Morphological characterization of the gastric mucosa during infection with *H. pylori*. In Ernst PB, Michetti P, Smith PD, eds. *The immunobiology of H. pylori. From pathogenesis to prevention*. Lippincott-Raven, Philadelphia; 1997:15-28.
- Parkhurst, A. S.; Bernard, B. B.; C. Adrian M.; Hogben, C. A. - The gastric secretion of drugs: pH partition. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, 119: 361-369, 1956.

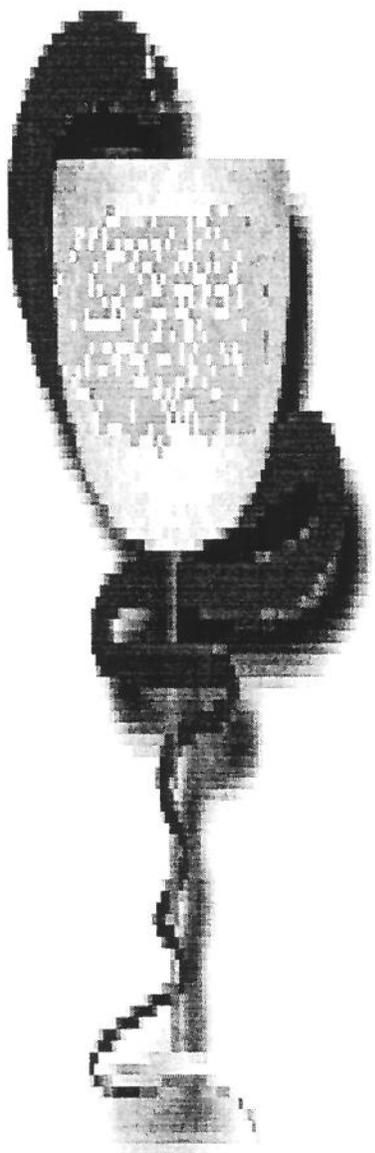
- Pedrazzoli JJ, Calafatti SA, Ortiz RAM, et al. Scand J Gastroenterol Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Gastroenterology* 2000; 118 (suppl 2):A500
- Penston JG, McColl KEL. Eradication of *Helicobacter pylori*: an objective assessment of current therapies. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 223-43.
- Peterson WL. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl. 1): 21-25.
- Peura, D.A.; Graham, D.Y. - *Helicobacter pylori*: consensus reached. Peptic ulcer is on the way to becoming an historic disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 89: 1137-1139, 1994.
- Pounder, R.E., Williams, M.P.; The treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl 1): 35-41.
- Pounder, R.E.; New developments in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (suppl 223): 43-45.
- Queiroz, D.M.M.; Coimbra RS, Mendes EN, et al. Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: :322-333.
- Rang, H.P., Dale, M. M. and Ritter, J. M. *Pharmacology*, Third Edition; p. 57-59; 1997.
- Rang, H. P., & Dale, M. M.; *Farmacologia*, 2ª edição, Editora: Guanabara Koogan, 1993.
- Regardh, C.G. - Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man-na

- overview. Scand. J. Gastroenterol., (suppl 118): 99-104. 1986.
- Rost KL, Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios-coincidence with plasma clearance and breath test. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 402-11
- Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and applications*. 3<sup>rd</sup> Ed; Williams & Wilkins, Baltimore, 1995; 119-136.
- Schall R, Hundt HT, Luus HG. Pharmacokinetic characteristics for extent of absorption and clearance in drug/drug interaction studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1994; 32: 633-637.
- Scheiman, JM; Cutler, AF. *Helicobacter pyloric* and gastric cancer. Am J. Med 1999; 106: 222-226.
- Silva, Penildo. – Farmacologia; 5<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro; Editora: Guanabara Koogan, 1998.
- Soll, AH. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice Guidelines. JAMA 1996; 275: 622-629
- Storpirtis, S.; Consiglieri, V. O. Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos: Aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Ver. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo, vol. 31, nº 2, p.63-70, jul/dez.,1995
- Tvares, Walter. - Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos; 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1996 612:613.

- Unge, P. What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113 (suppl): S131-148
- Valadez-Salazar A, Guiscafre-Gallardo H, Sanchez-Garcia, et al. Detection of furazolidone in human biological fluids by high performance liquid chromatography. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 589-95.
- Van Zweet AA, Thijs JC, Van der Wouden EJ, Kooy A. Low cure rate of *Helicobacter* infection with omeprazole and furazolidone dual therapy for one week. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 533-535.
- Verdú, E.F., Fraser, R., Armstrong, D., Blum, A. L., Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in *Helicobacter pylori*-positive volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1065-1069
- Wallmark, B.; Lorentzon, P.; Larsson, H. The mechanism of action of omeprazole - a survey of its inhibitory actions in vitro. *Scand. J Gastroenterol.* 20 (suppl 108): 37-51, 1985
- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991.
- Warren, J.R. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.*, (1):1273, 1983.
- White, A.H., Absorption, distribution, metabolism, and excretion of furazolidone. *Scand J Gastroenterol* 1989 24 (suppl 169): 4-10
- Wolfe, M.S., Moede AL. Serum sickness with furazolidone. *Am J Trop Med Hyg.* 1978; 27: 762-65

Xiao, S.D., Liu WZ, Hu PJ, et al. High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 311-315.

Zanini, A. C. & Oga, S. – Absorção e distribuição de fármacos. *Farmacologia Aplicada*. 5ª edição, São Paulo. Editora: Atheneu, 24 – 31, 1994.

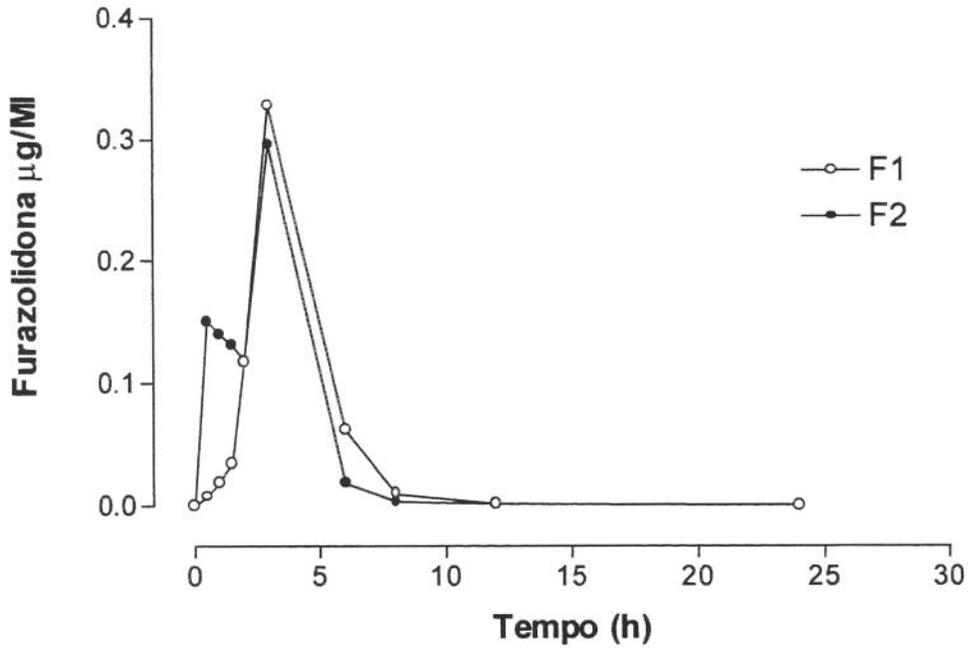


**ANEXOS**



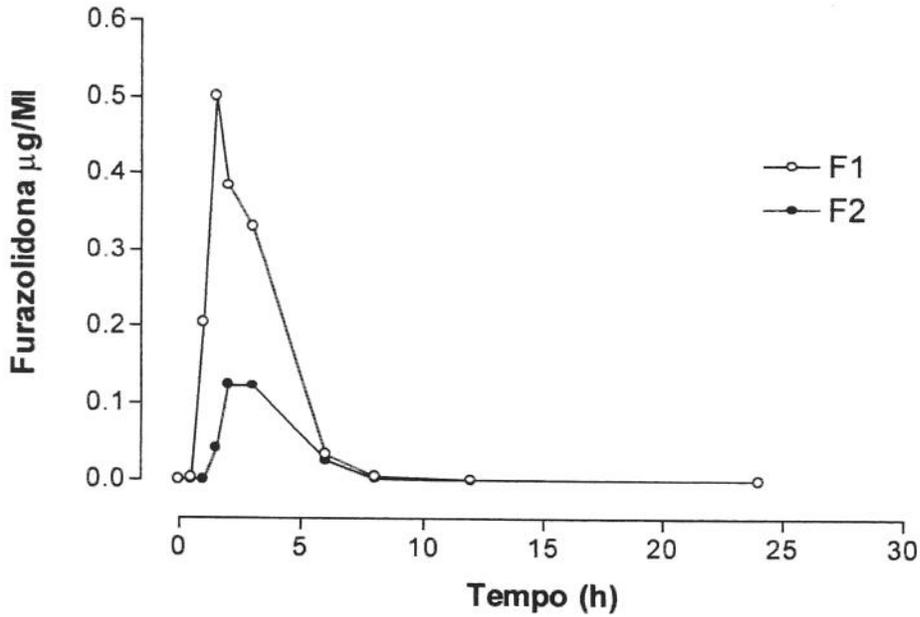
**CONCENTRAÇÕES INDIVIDUAIS DE FURAZOLIDONA E SEUS  
PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS**

**Voluntário 1.**



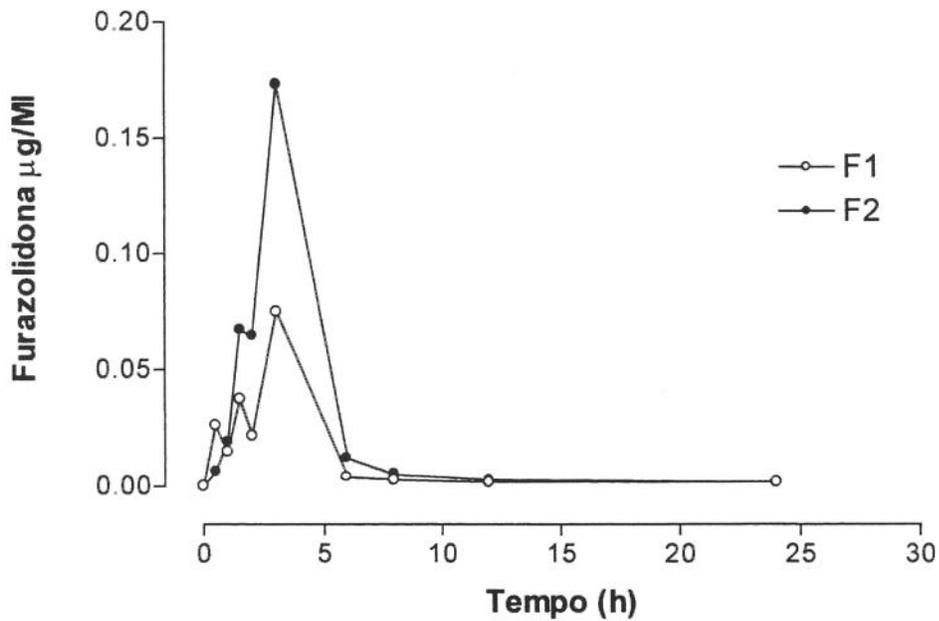
Volt. 1	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.862	0.811
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.858	0.798
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.329	0.296
Tmax (h)	3.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	2.722	8.667
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.255	0.080

## Voluntário 2.



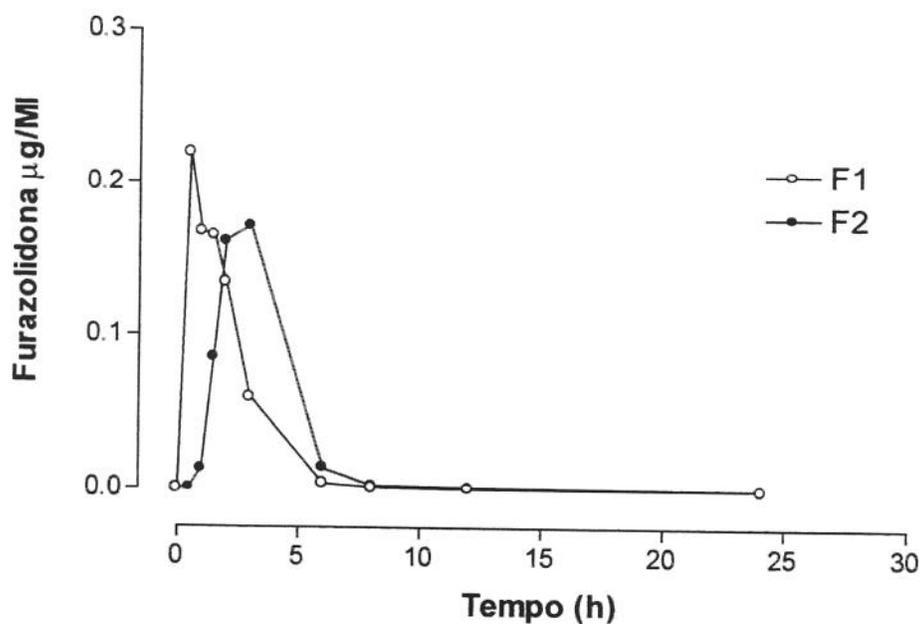
Volt. 2	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.264	0.397
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.260	0.401
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.501	0.124
T <sub>max</sub> (h)	1.500	2.000
T <sub>1/2</sub> (h)	2.366	1.309
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.293	0.530

**Voluntário 3.**



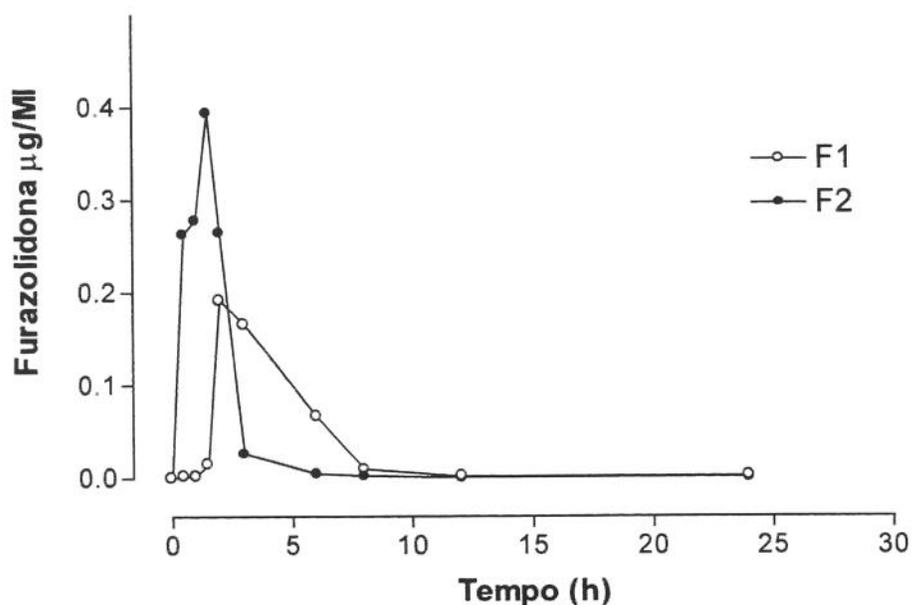
Volt. 3	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.268	0.462
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.206	0.424
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.075	0.173
T <sub>max</sub> (h)	3.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	21.353	13.368
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.032	0.052

## Voluntário 4.



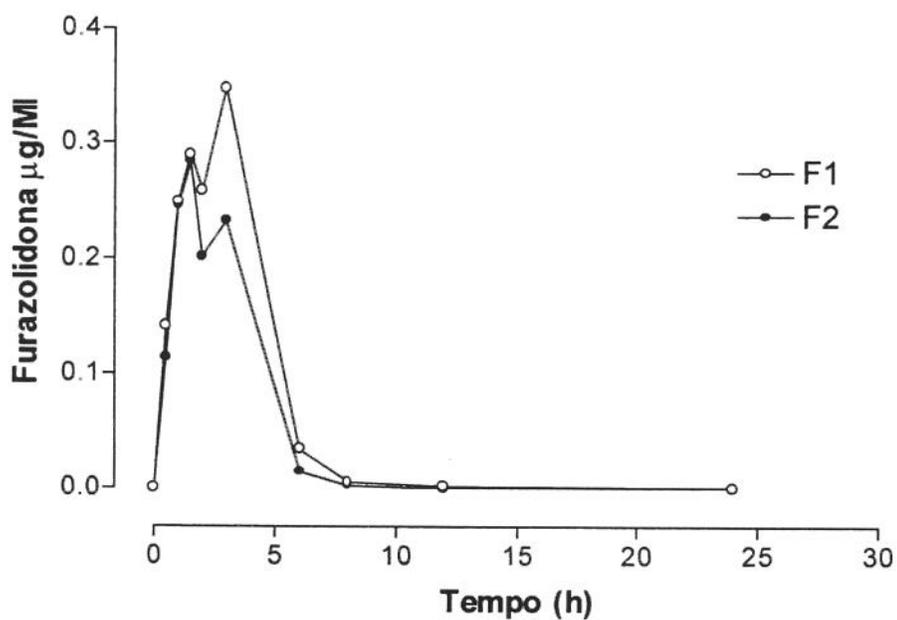
Volt. 4	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.480	0.503
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.481	0.488
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.220	0.172
T <sub>max</sub> (h)	0.500	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	3.111	10.479
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.223	0.066

## Voluntário 5.



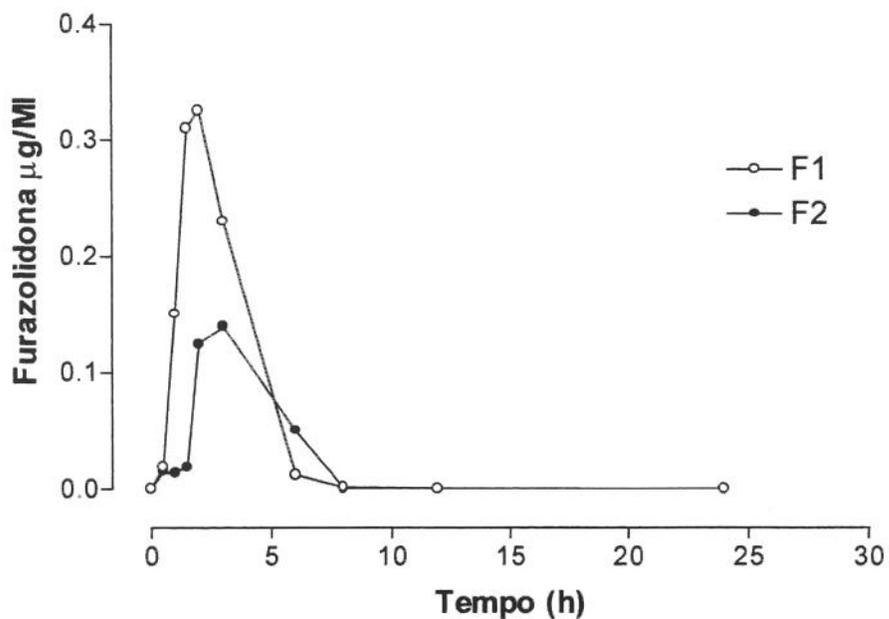
Volt. 5	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.677	0.706
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.668	0.702
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.192	0.394
T <sub>max</sub> (h)	2.000	1.500
T <sub>1/2</sub> (h)	3.124	2.818
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.222	0.246

**Voluntário 6.**



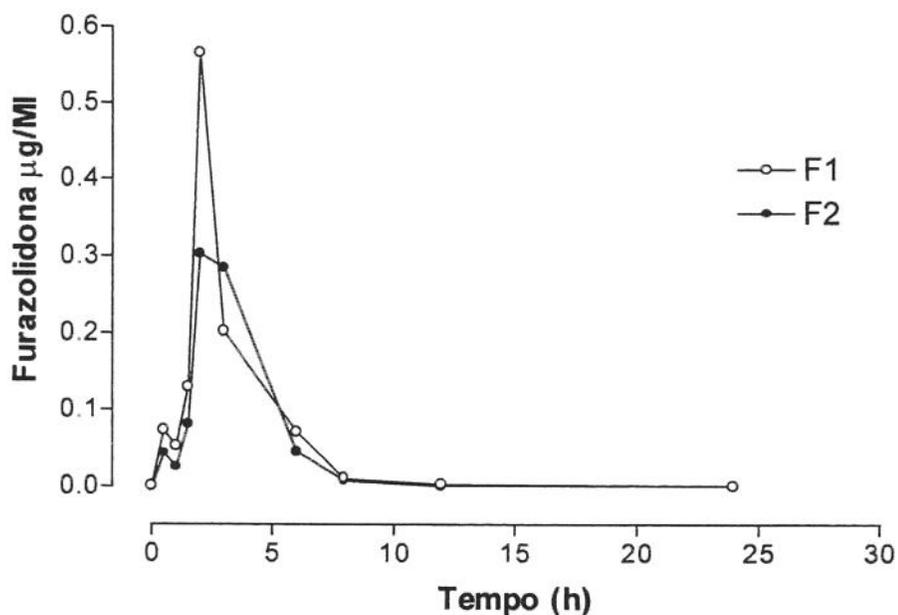
Volt. 6	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.187	0.844
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.177	0.847
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.348	0.284
T <sub>max</sub> (h)	3.000	1.500
T <sub>1/2</sub> (h)	6.968	0.794
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.099	0.873

## Voluntário 7.



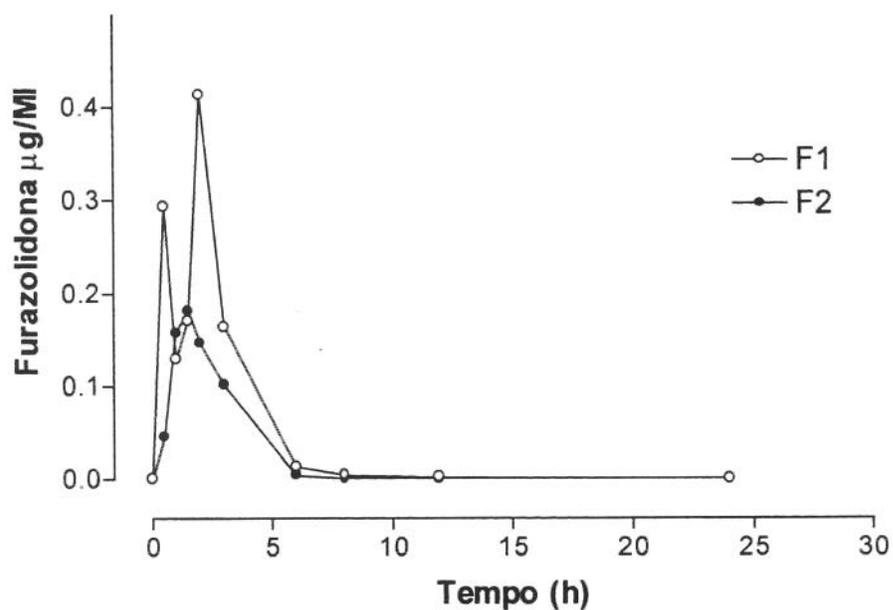
Volt. 7	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
$ASC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	0.842	0.478
$ASC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	0.847	0.478
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	0.139	0.139
$T_{\text{max}}$ (h)	2.000	3.000
$T_{1/2}$ (h)	1.096	0.741
$Ke$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0.632	0.935

## Voluntário 8.



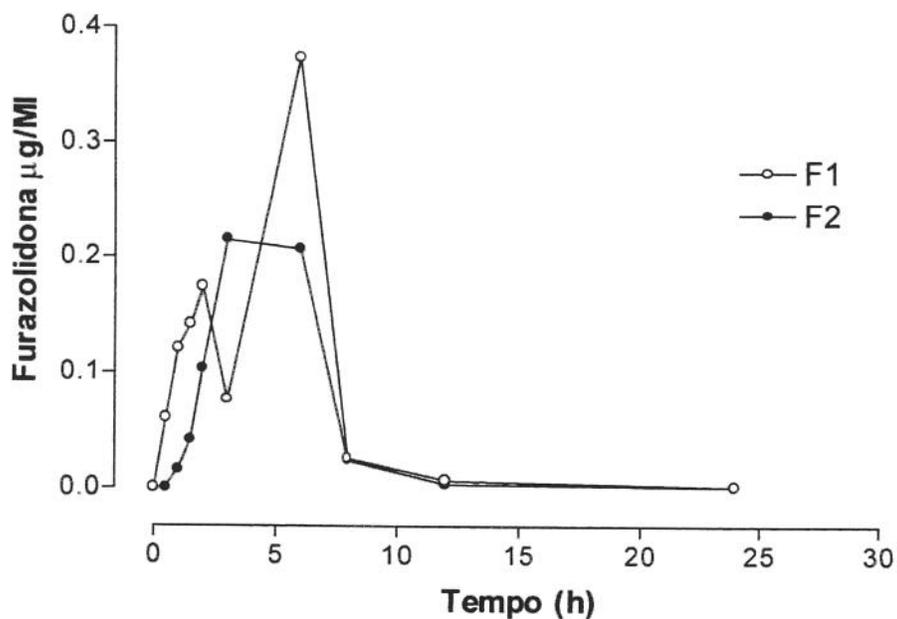
Volt. 8	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.112	0.916
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.105	0.908
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.565	0.303
T <sub>max</sub> (h)	2.000	2.000
T <sub>1/2</sub> (h)	5.258	2.849
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.132	0.243

## Voluntário 9.



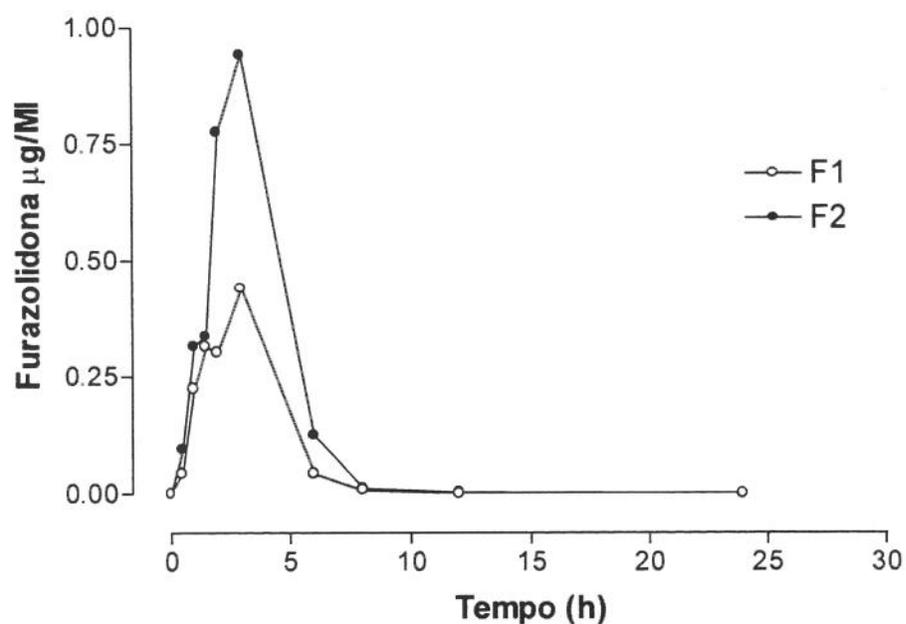
Volt. 9	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.912	0.465
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.900	0.461
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.414	0.181
T <sub>max</sub> (h)	2.000	1.500
T <sub>1/2</sub> (h)	8.667	2.897
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.080	0.239

## Voluntário 10.



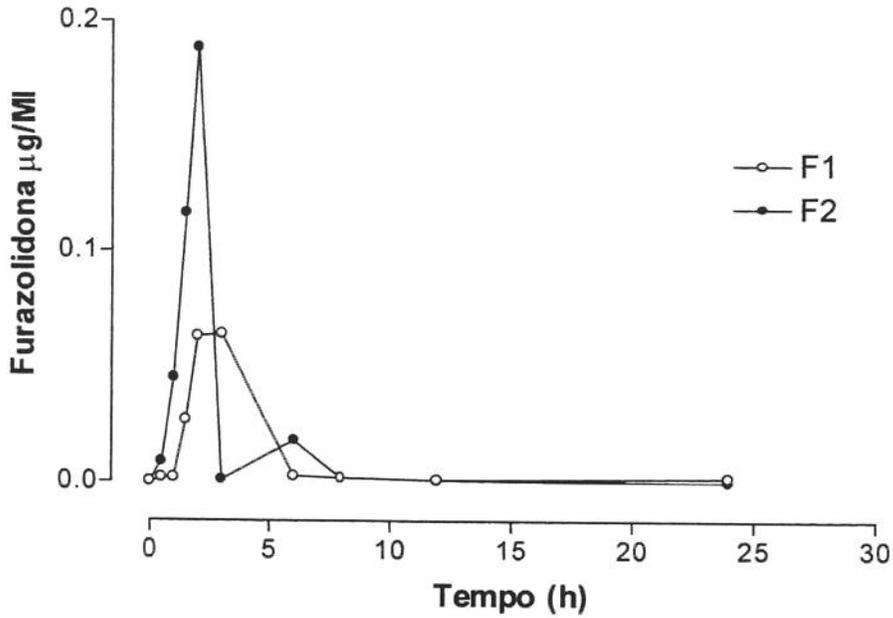
Volt. 10	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.387	1.106
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.374	1.097
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.374	0.215
T <sub>max</sub> (h)	6.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	4.702	2.969
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.147	0.233

## Voluntário 11.



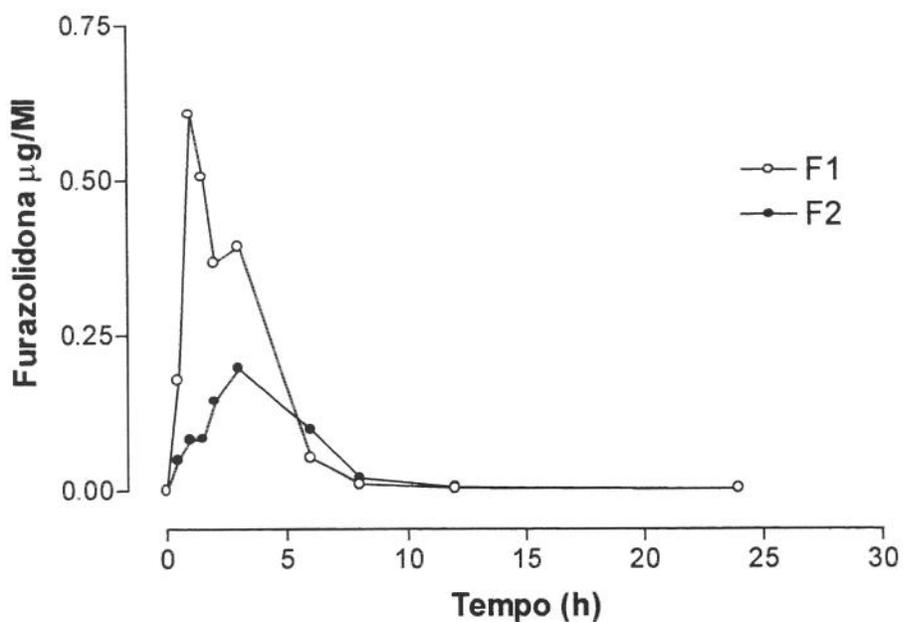
Volt. 11	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.350	2.824
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.341	2.805
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.442	0.945
T <sub>max</sub> (h)	3.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	3.147	6.709
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.220	0.103

**Voluntário 12.**



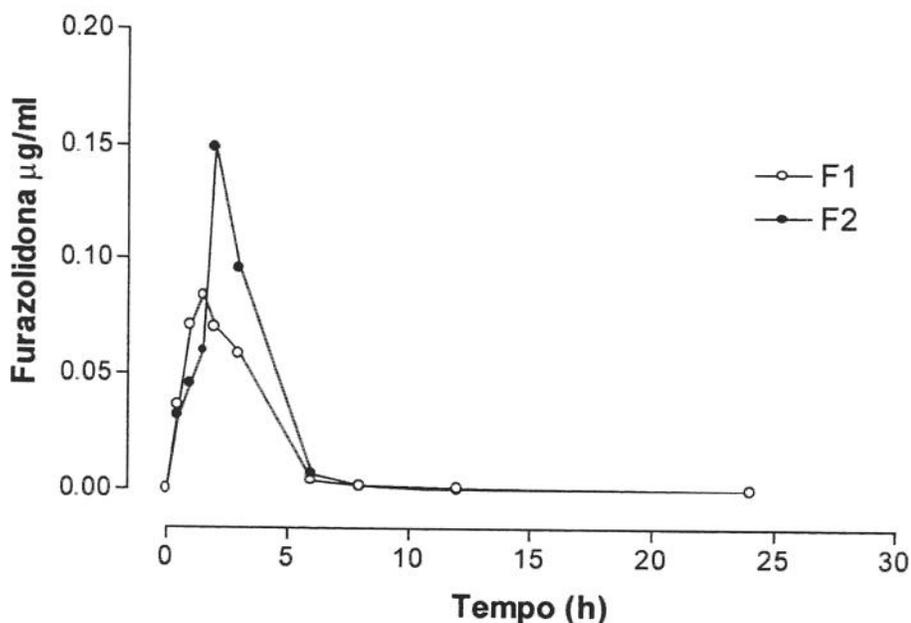
Volt. 12	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.201	0.208
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.183	0.212
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.064	0.189
Tmax (h)	3.000	2.000
T <sub>1/2</sub> (h)	6.348	1.584
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.109	0.438

## Voluntário 13.



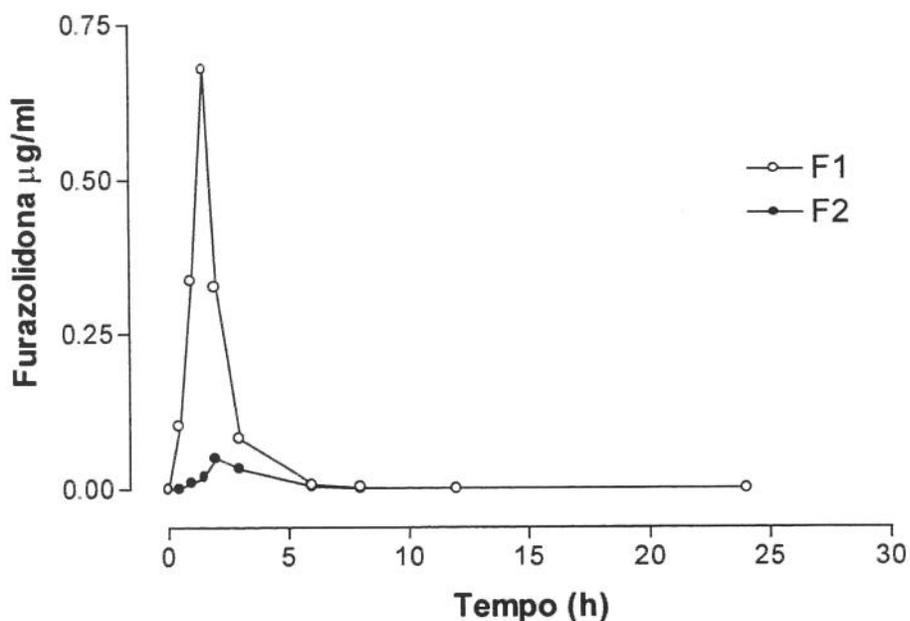
Volt. 13	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.765	0.951
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.753	0.936
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.606	0.197
Tmax (h)	1.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	2.733	3.570
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.254	0.194

## Voluntário 14.



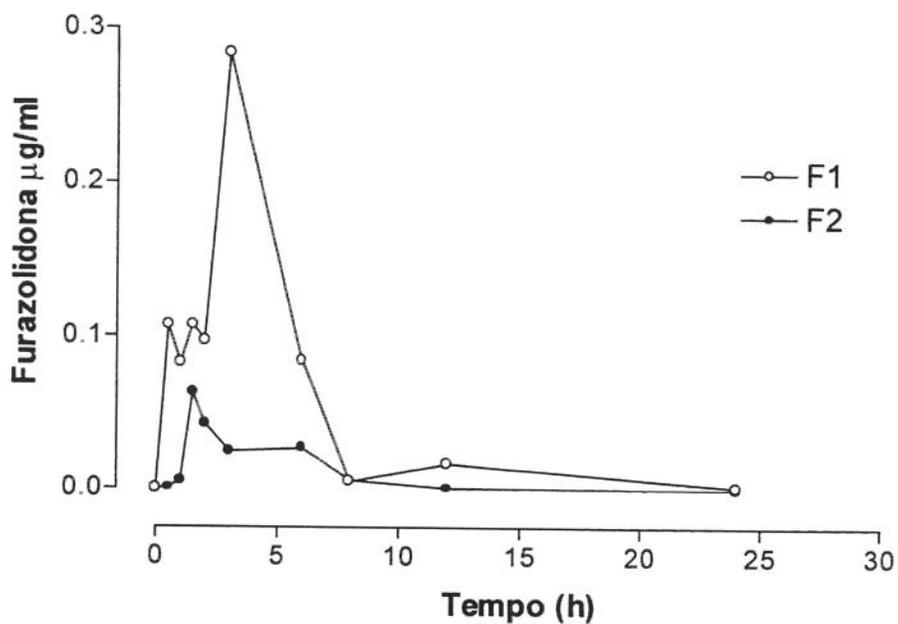
Volt. 14	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.255	0.339
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.256	0.341
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.084	0.149
T <sub>max</sub> (h)	1.500	2.000
T <sub>1/2</sub> (h)	3.111	0.924
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.223	0.750

## Voluntário 15.



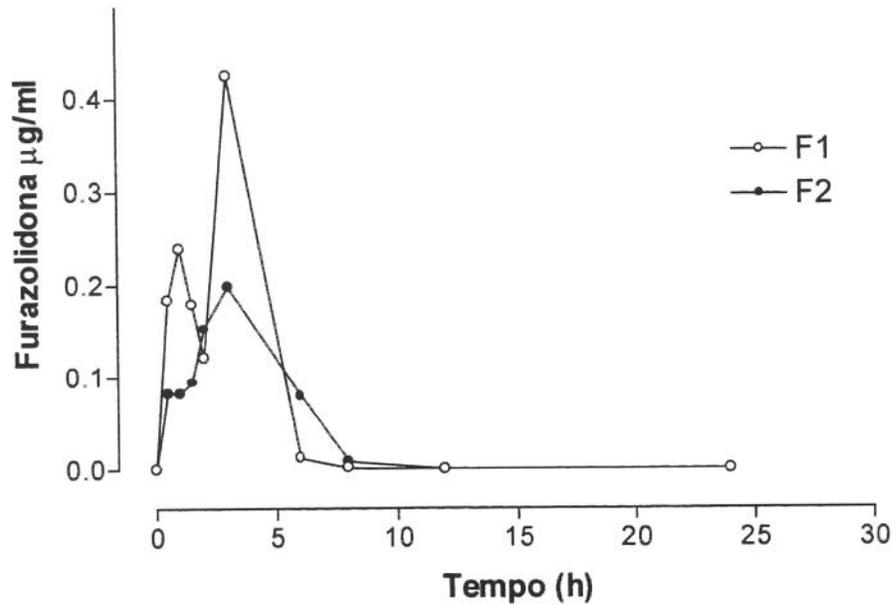
Volt. 15	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.951	0.157
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.943	0.142
C <sub>max</sub> (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.678	0.050
T <sub>max</sub> (h)	1.500	2.000
T <sub>1/2</sub> (h)	2.893	5.062
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.240	0.137

## Voluntário 16.



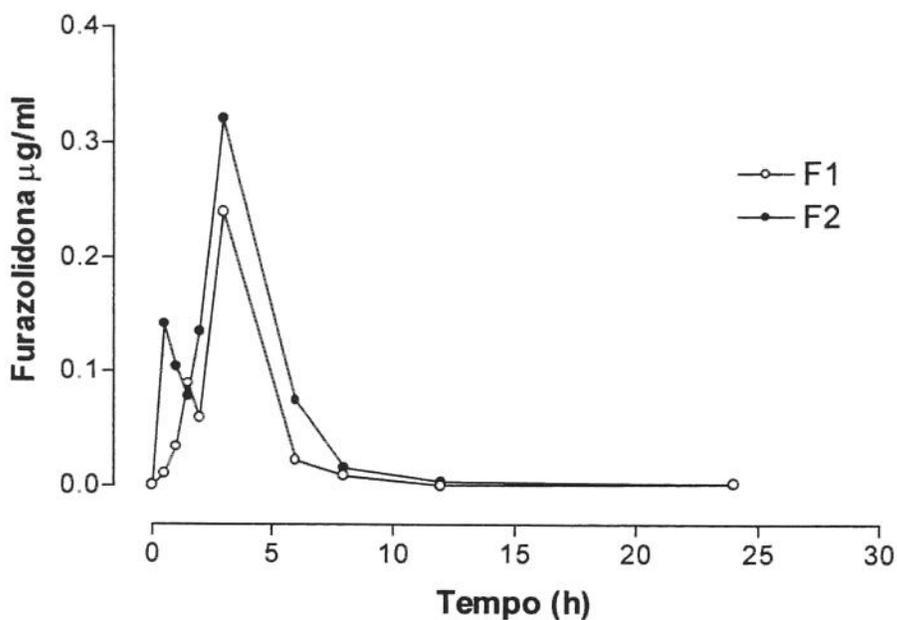
Volt. 16	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	1.045	0.197
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	1.036	0.201
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.284	0.063
Tmax (h)	3.000	1.500
T <sub>1/2</sub> (h)	3.414	1.296
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.203	0.535

**Voluntário 17.**

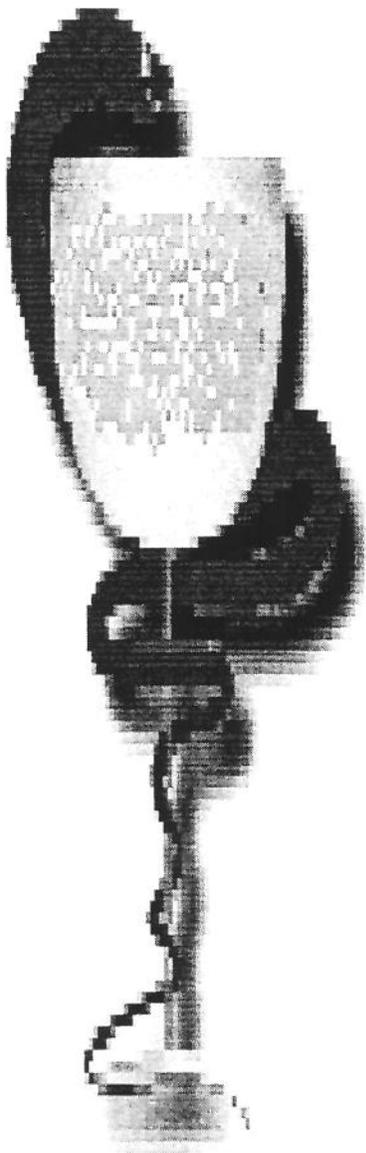


Volt. 17	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.992	0.817
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.988	0.822
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.424	0.198
Tmax (h)	3.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	3.109	1.126
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.223	0.616

## Voluntário 18.



Volt. 18	FURAZOLIDONA	
	(-) Omeprazol	(+) Omeprazol
ASC <sub>0-∞</sub> (µg.h.ml <sup>-1</sup> )	0.581	1.081
ASC <sub>0-24</sub> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	0.571	1.072
Cmax (µg.ml <sup>-1</sup> )	0.240	0.320
Tmax (h)	3.000	3.000
T <sub>1/2</sub> (h)	3.528	3.107
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.196	0.223



**ANEXO II – CEP – USF**

Bragança Paulista, 20 de outubro de 1997

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA -USF

**Estudo:** Estudo da influência da acidez gástrica na farmacocinética da furazolidona: implicações terapêuticas para a erradicação do *Helicobacter pylori*.

**Autores** Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior

O CEP-USF, em sua reunião ordinária realizada em 17 de outubro de 1997, analisou o projeto supra-citado, não encontrando nele qualquer infração dos códigos de ética em pesquisa

**Parecer:** o referido projeto está de acordo com as normas que regem a ética em pesquisa



Prof. Dr. Edson Rodrigues  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Universidade São Francisco

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA ACIDEZ GÁSTRICA NA FARMACOCINÉTICA  
DA FURAZOLIDONA: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A  
ERRADICAÇÃO DO HELYCOBACTER PYLORI**

Responsável: Dr. José Pedrazzoli Júnior

O abaixo-assinado (nome, idade, RG, endereço e HC) declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, de responsabilidade do médico José Pedrazzoli do HUSF. O abaixo-assinado está ciente que:

i - O objetivo da pesquisa é verificar se o omeprazol causa alterações na quantidade de furazolidona administrada por via oral que absorvida no intestino e atinge a corrente sanguínea.

ii - Durante o estudo, deverá permanecer dois períodos de 36 horas internado no HUSF, com intervalo de 21 dias. Nestas ocasiões será administrado 1 comprimido de 200 mg de furazolidona por via oral e coletadas várias amostras de sangue em cada período. Nos cinco dias anteriores a uma das fases, o voluntário fará uso de uma dose diária de 40 mg de omeprazol, um bloqueador de produção de ácido do estômago.

iii - A participação neste estudo não lhe acarretará nenhum benefício terapêutico.

iv - A administração oral de furazolidona poderá causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dor abdominal, em casos raros reações adversas severas têm sido descritas. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações idiossincráticas imprevisíveis.

v - Será submetido antes e após as duas fases do estudo aos seguintes exames laboratoriais: sorologia para *H. pylori*, hemograma, transaminases, fosfatase

alcalina, bilirrubina total, proteínas totais, uréia, creatinina, glicemia, urina rotina e protoparasitológico. Antes da primeira fase deverá ser submetido a uma endoscopia digestiva alta.

vi - Obteve todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação do referido ensaio clínico.

vii - Está livre para interromper a participação no ensaio clínico a qualquer momento, a não ser que esta interrupção seja contraindicada por motivo médico.

viii - A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do HUSF.

ix - Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, e o HUSF não identificará o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

x - Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar o serviço de Pronto Socorro do HUSF e solicitar que o mesmo contacte o médico responsável pelo ensaio clínico.

xi - Poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico (fone 7844-8388).

xii - É condição indispensável para participação no ensaio clínico que esteja em boa saúde, e portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações.

xiii - será ressarcido pelo tempo dispendido durante o estudo em R\$ 200,00 (duzentos)

xiv - durante e até seis meses após a realização deste estudo o voluntário está coberto por um seguro de vida, em relação a eventuais efeitos adversos que possam ter se originado da administração da furazolidona

xv. a coleta de sangue por tempos prolongados, por intermédio de uma única veia, pode levar à uma inflamação da mesma (tromboflebite) com dor e inchaço locais

xvi - poderá contactar o responsável pelo estudo, sempre que necessário pelo telefone 4034-8024

Bragança Paulista,        de                    de 199

Nome do Voluntário

Dr José Pedrazzoli Júnior