

CAPÍTULO VII

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

A execução deste trabalho experimental permitiu acrescentar novos conhecimentos referentes à biodisposição do ESL e dos seus metabolitos farmacologicamente activos S-Lic, R-Lic e OXC e, indiscutivelmente, possibilitou o desenvolvimento e a disponibilidade de técnicas analíticas que irão suportar, certamente num futuro próximo, muitos estudos farmacocinéticos que envolvam estes compostos. Como síntese, apresentam-se as conclusões mais relevantes de todo este trabalho:

- Desenvolveu-se e validou-se a primeira técnica quiral de LC-UV para a determinação quantitativa e simultânea do ESL e dos seus principais metabolitos (S-Lic, R-Lic e OXC) em plasma humano. Em termos práticos, as condições cromatográficas requeridas são simples e pouco dispendiosas e a técnica mostrou ser selectiva, sensível, precisa e exacta numa gama de concentrações alargada. A disponibilidade de uma técnica analítica deste tipo permitirá apoiar futuros estudos farmacocinéticos que envolvam a administração do ESL ou da OXC ao homem.
- Desenvolveu-se e validou-se um método quiral de LC-UV para a determinação quantitativa e simultânea do ESL e dos seus principais metabolitos (S-Lic, R-Lic e OXC) nas matrizes biológicas de plasma e de sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim de murganho. Este método cromatográfico foi a ferramenta analítica que serviu de suporte aos estudos farmacocinéticos apresentados nesta Dissertação e a sua disponibilidade permitirá apoiar futuros estudos farmacocinéticos não-clínicos com o ESL, a OXC e os enantiómeros S-Lic e R-Lic e, poderá ser adaptado, provavelmente, a outras matrizes biológicas para além das matrizes já consideradas.

- Pela administração do ESL aos murganhos, o enantiómero S-Lic é o principal metabolito responsável pela exposição hepática, sistémica e cerebral ao fármaco, surgindo a OXC como um metabolito *minor* e o enantiómero R-Lic em concentrações residuais. Ao considerar globalmente os dados hepáticos e plasmáticos, é muito provável que a OXC formada tenha origem na oxidação parcial do enantiómero S-Lic e não directamente a partir do ESL. O enantiómero S-Lic parece sofrer acumulação hepática, contrariamente à OXC, a qual parece ter maior afinidade para o plasma. Ao considerar os fenómenos de distribuição plasma-cérebro é notório que o enantiómero S-Lic tem maior dificuldade que a OXC na travessia da BHE.
- Pela administração separada de doses equivalentes dos enantiómeros puros S-Lic e R-Lic em murganhos, a exposição sistémica é similar para ambos os enantiómeros. Todavia, os dois enantiómeros não podem ser considerados bioequivalentes, pois as concentrações plasmáticas máximas para o enantiómero R-Lic são largamente superiores àquelas encontradas para o enantiómero S-Lic. De um ponto de vista metabólico, a OXC é um metabolito comum a ambos os enantiómeros Lic e ficou demonstrada a existência de inversão enantiomérica bidireccional, embora a conversão de R-Lic em S-Lic esteja favorecida. Considerar ainda que apenas o enantiómero R-Lic origina um metabolito adicional, o qual muito provavelmente corresponderá ao *trans*-diol. A distribuição dos enantiómeros S-Lic e R-Lic para o cérebro é estereoselectiva e favorável ao enantiómero S. Os tecidos hepático e renal funcionam como reservatórios do enantiómero S-Lic.