



REVISÃO SISTEMÁTICA DA FARMACOCINÉTICA DA FENITOÍNA EM MATRIZES BIOLÓGICAS

Systematic review of phenytoin pharmacokinetic in biologic samples

Inara D. da Silva^{1,1}, Rodrigo S. Diniz^{1,2}, Melina Gadelha Carvalho^{1,3}, Gerlane Coelho Bernardo Guerra^{1,4}, Aurigena A. A. Ferreira^{1,5*}, Túlio Flavio Accioly de Lima e Moura^{1,6}

^{1,1}Graduanda da Faculdade de Farmácia do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal - RN

^{1,2}Graduando da Faculdade de Farmácia do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal – RN

^{1,2}Graduanda da Faculdade de Farmácia do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal – RN

^{1,4}Profª Adjunta do Departamento de Biofísica e Farmacologia – UFRN- Natal - RN

^{1,5}Profª Adjunta do Departamento de Biofísica e Farmacologia –UFRN Natal - RN

^{1,6}Departamento de Farmácia – Diretor do NUPLAM (Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos), UFRN Natal - RN

Autor para correspondência: e-mail: aurigena@ufrnet.br

Recebido em 07/09/2007 -Aceito em 12/05/2007

RESUMO: A fenitoína é um dos anticonvulsivantes mais utilizados na clínica que tem apresentado variações quanto ao comportamento farmacocinético. O trabalho consiste na realização de uma revisão sistemática da farmacocinética da fenitoína em matrizes biológicas. Foi realizada uma busca na base de dados PUBMED utilizando as palavras-chaves “Phenytoin”, “Pharmacokinetic”, “Chromatography”, foram considerados aqueles cujo acesso ao periódico era livre aos textos completos de 1995 a 2006. Utilizou-se como critério de exclusão, os estudos realizados com a fenitoína *in vitro* e exclusivamente em animais. Foram coletadas as seguintes variáveis: autor(es), ano, objetivo, metodologia e conclusões. Foram relatados 16 artigos. Foi possível verificar que tem sido estudada a farmacocinética da fenitoína em diferentes matrizes biológicas, utilizando-se métodos espectroscópicos adequados para sua detecção. A revisão sistemática permitiu verificar que a CLAE foi o método mais utilizado e que existe uma grande variabilidade de estudos sendo realizados com a fenitoína, de forma que vários trabalhos buscam o melhoramento nos métodos de extração e detecção desta molécula em diferentes matrizes biológicas. As baixas concentrações de fenitoína no leite materno, plasma de cordão umbilical e cabelo limitam a detecção da fenitoína nestas matrizes biológicas. Pode-se verificar a existência de estudos de interações farmacológicas da fenitoína com a albumina humana, assim como variações no comportamento de eliminação da molécula entre homens e mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Fenitoína; cromatografia; farmacocinética;

ABSTRACT: Phenytoin is one of the most used anti-convulsivants in clinic that has presented more variation concerning its pharmacokinetic behaviour. The present work consists on a systematic review about the pharmacokinetics of phenytoin into biological matrices. A search in Pubmed database was carried out using “phenytoin”, “pharmacokinetic” and “chromatography” as keywords. Articles available in a free complete version and published from 1995 to 2006 were selected. Studies which were carried out exclusively in animals or those which performed just *in vitro* assays were excluded. The following parameters were considered: author(s), year of publication, aims, methodology and conclusion. Sixteen articles were reported. It was possible to verify that pharmacokinetic of phenytoin has been studied in different biological matrices using suitable spectroscopic methods for its detection. This systematic review proved that High Performance Liquid Chromatography was the most used method and also that there is a great variability of studies developed with phenytoin. This way, many studies have been carried out in order to improve the methods for extraction and detection of this molecule in different biological matrices. It is known that low concentrations of phenytoin in maternal milk, umbilical cord, plasma and hair limit the detection of this drug. Studies have comproved the existence of pharmacological interactions between phenytoin and human plasma as well as variations in its elimination between men and women.

KEYWORDS: Phenytoin; chromatography; pharmacokinetics

INTRODUÇÃO

A fenitoína é utilizada nas convulsões parciais e tônico-clônicas, sem, no entanto, causar depressão geral do Sistema Nervoso Central (SNC) (MACNAMARA, 2003). A sua farmacocinética é a mais complexa dentre os anticonvulsivantes. Após a administração oral, a absorção é lenta e, usualmente, completa, ocorrendo principalmente em nível de duodeno. Este fármaco liga-se, em cerca de 90%, às proteínas plasmáticas, sendo deslocado do seu sítio de ação quando associado a outros medicamentos (SILVA, 2006). A metabolização segue a cinética não linear. A maior parte dos metabólitos inativos são excretados na bile, podendo ser reabsorvidos no trato-intestinal e eliminados na urina. Os principais metabólitos são 5-(3-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (m-HPPH) e 5-(4 hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH) (OHNMACHT, 2006).

Os níveis plasmáticos terapêuticos variam de 10 a 20 µg/mL em adultos e de 5 a 20 µg/mL em crianças. Os níveis tóxicos variam de 30 a 50 µg/mL e os níveis letais estão em torno de 100 µg/mL (SILVA, 2006). A relação muito íngreme entre a dose e a concentração plasmática, e os muitos fatores interferentes, acarretam considerável variação individual na concentração plasmática alcançada com uma dada dose (RANG et al, 2003). Assim, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão sistemática de métodos bioanalíticos para o estudo da farmacocinética da fenitoína em matrizes biológicas humana.

METODOLOGIA

Foram investigados os artigos científicos publicados na base de dados da PUBMED. Utilizou-se as palavras-chave “Phenytoin”, “Pharmacokinetics” e “Chromatography”, sendo encontrados 183 artigos, destes apenas considerados aqueles cujo acesso ao periódico era livre aos textos completos de 1995 a 2006. Não foram incluídos estudos realizados com a fenitoína *in vitro* e exclusivamente em animais. Trabalhou-se com as seguintes variáveis: autor(es), ano, objetivo, metodologia e conclusões.

RESULTADOS

Foram selecionados 16 artigos publicados. Dez publicados de 2000 a 2006 conforme pode ser verificado na tabela 01, e 06 deles de 1995 a 1999 na tabela 02. Os estudos foram delineados da seguinte forma: 01 estudo de determinação da fenitoína, 04 estudos de determinação simultânea de anticonvulsivantes, 01 estudo de método de detecção simples e rápido no soro, 02 estudos de detecção da fenitoína extraída de cabelo, 01 método de detecção no leite materno e cordão umbilical, 01 de determinação em nível de córtex cerebral, 02 estudos de ligação à albumina, 02 estudos de metabolismo, 01 estudo de bioequivalência e biodisponibilidade e 01 estudo de interação farmacológica.

Tabela 01- Revisão sistemática artigos científicos com fenitoína de 2000 a 2006, Natal, RN, 2006.

Autor/Ano	Título	Objetivo, Metodologia e Conclusões
Ohnmacht, 2006	Studies by biointeraction chromatography of binding by phenytoin metabolites to human serum albumin.	Objetivo: Estudar a ligação de dois metabólitos (m-HPPH e p-HPPH) da fenitoína à albumina sérica humana usando HPLC. Metodologia: m-HPPH, p-HPPH, Albumina, HPLC. Conclusão: O experimento mostrou que os metabólitos tinham um sítio de ligação específico na albumina humana, sendo o sítio de ligação dos indol-benzodiazepínicos o local dessa ligação.
Patil, 2005	Simultaneous determination of lamotrigine, phenobarbitone, carbamazepine and phenytoin in human serum by high-performance liquid chromatography.	Objetivo: Realizar a determinação simultânea de fármacos antiepilépticos em plasma humano usando HPLC de fase reversa isocrático com detecção UV. Metodologia: Lamotrigina, Fenobarbitona, Carbamazepina e Fenitoína, Plasma, HPLC. Conclusão: O método pode quantificar os fármacos em baixas concentrações e foi avaliado em termos de linearidade, exatidão, precisão, restabelecimento, seletividade e especificidade.
Yamanaka, 2005	Urinary Excretion of Phenytoin Metabolites, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-Phenylhydantoin and its O-glucuronide in Humans and analyses of genetic	Objetivo: Avaliar a variação interindividual da glicuronidação do 4'-HPPH e polimorfismo genético das isoformas UGT1A. Metodologia: 4'-HPPH, UGT1A, Soro, Urina, Imunoensaio de Fluorescência por Polarização. Conclusão: Método indicado como rotina para monitorar as concentrações totais e livre com grande diferença

	Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases.	interindividual no índice molar da 4'-HPPH-O glucoronídeo/4'-HPPH.
Chen, 2004	Studies of phenytoin binding to human serum albumin by High-performance affinity chromatography.	Objetivo: Estudar a ligação da fenitoína a regiões específicas na albumina sérica humana utilizando HPAC. Metodologia: Fenitoína, albumina, (Lriptofano, varfarina, digoxina e cis-clomifeno), HPAC. Conclusão: Foi demonstrado que a fenitoína pode interagir com os sítios de ligação na albumina para varfarina-azapropiona, indol-benzodiazepínico, tamoxifeno e digoxina.
Dominguez, 2002	Therapeutic Drug Monitoring of Anticonvulsant Drugs by Micellar with Direction Injection of Serum Samples.	Objetivo: Determinar a cromatografia de 03 antiepiléticos através de um método rápido e simples utilizando MLC sem desproteção. Metodologia: Fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, MLC. Conclusão: MLC pode ser usado para análise dos 03 mais freqüentes anticonvulsantes no soro com tempo de análise <10 minutos.
Meyer, 2001	Variability in the Bioavailability of Phenytoin Capsules in Males and Females.	Objetivo: Estudo de Bioequivalência e biodisponibilidade da fenitoína entre homens e mulheres. Metodologia: Fenitoína Sódica 100mg (cápsulas), Coleta: Plasma, Análise: HPLC. Conclusão: A AUC foi maior para homens quando comparado as mulheres, possivelmente devido a eliminação maior para as mulheres.
Komatsu, 2001	Identification of catalase in human livers as a factor that enhances phenytoin dihydroxy metabolic formation by human liver microsomes.	Objetivo: Demonstrar que a catalase é um fator que aumenta a formação microsomal hepática de 3',4'-diHPPH (3',4'-dihidroxifenitoína). Metodologia: Fígado humano microsomal e citosólico, HPLC, Espectrometria de massa. Conclusão: A catalase ativou a oxidação da fenitoína catalisada pela P450s
Saisho, 2001	Effective Extraction and Detremination of Phenobarbital, Phenytoin and Their Major Metabolites in Rat and Human Hair.	Objetivo: Comparar 4 métodos de extração, verificando a eficácia, exatidão e reprodutibilidade, e a taxa de incorporação fenitoína e fenobarbital no cabelo. Metodologia: Incubação com proteinase K, Cabelo humano, Extração: ácido metanólico, GS-MS, Plasma. Conclusão: O melhor método foi a extração MeOH-acetona-amônia, pois fornece o melhor restabelecimento do fármaco e não interfere nos picos.
Browne, 2000	Absence of Pharmacokinetic Drug Interaction of Levetiracetam with Phenytoin in Patients with Epilepsy Determination by New Technique.	Objetivo: Determinar a presença ou ausência de efeitos de levetiracetam na concentração sérica de fenitoína e valores farmacocinéticos, e relatar a interação de fármaco usando um simplificado método investigador de isótopo estável desenvolvido para testar a interação farmacocinética de novos fármacos antiepiléticos com fenitoína ou carbamazepina. Metodologia: D10 fenitoína, levetiracetam, HPLC -UV, Soro. Conclusão: Foi concluído que levetiracetam não interfere na concentração sérica de fenitoína ou na sua farmacocinética.

Tabela 2- Revisão sistemática artigos científicos com fenitoína de 1995 a 1999, Natal, RN, 2006.

Autor/Ano	Título	Objetivo, Metodologia e Conclusões
Matar, 1999	Liquid chromatographic determination of six antiepileptic drugs and two metabolites in microsamples of human plasma.	Objetivo: Descrever um novo método para determinação simultânea da Lamotrigina com etossuximida, primidona, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. Metodologia: Lamotrigina com etossuximida, primidona, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, Coleta de Plasma, Análise: HPLC detector UV. Conclusão: Dos solventes testados apenas o diclorometano e o éter dietílico produzem uma cromatografia limpa. O éter dietílico foi selecionado pela sua capacidade de evaporação rapidamente a temperatura ambiente.
Bhatti, 1998	Simultaneous determination of Phenytoin, carbamazepine and 10,11-carbamazepine epoxide in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection.	Objetivo: Descreve a sensibilidade, especificidade e reprodução de um método de determinação simultânea da fenitoína, carbamazepina e 10,11-carbamazepina epoxide. Metodologia: Fenitoína, carbamazepina e 10,11-carbamazepina epoxide. Plasma, HPLC detector UV Método de extração fase sólida com acetonitrila evaporada em bomba de nitrogênio a 40 C. Conclusão: O método apresenta aceitável linearidade, precisão e exatidão a uma concentração mínima de 0,05µg/ml no plasma humano.
Shimoyama, 1998	Monitoring of phenytoin in human breast milk, maternal plasma and cord blood plasma by solid-phase extraction and liquid chromatography	Objetivo: Desenvolvimento de um método rápido e simples usando HPLC para a determinação de fenitoína no leite materno e plasma de cinco pacientes. Também medir a concentração no plasma do sangue do cordão em dois pacientes. Metodologia: Fenitoína, Plasma, Leite, HPLC – UV. Conclusão: Em seu estudo, a concentração de fenitoína no leite é mais baixa do que a dose terapêutica, portanto os efeitos farmacológicos são insignificantes em lactentes.
Cwik, 1997	Simultaneous rapid high-performance liquid chromatographic determination of phenytoin and its prodrug, fosphenytoin in human plasma and ultrafiltrate.	Objetivo: Determinação simultânea da fenitoína e fos-fenitoína no plasma humano e plasma ultrafiltrado. Metodologia: Fenitoína, Fosfenitoína, Plasma humano/plasma ultrafiltrado, HPLC, FPIA. Conclusão: A concentração da fenitoína quando realizada por imunoensaio foi maior que com o HPLC até duas horas após a descontinua administração da fosfenitoína.
Schanabel, 1996	Relationship between ischemic damage and concentrations of phenytoin and phenobarbital in the brain cortex of epileptic patients in vegetative state at death.	Objetivo: Investigar a lesão cortical e correlacionar com a redução da concentração de fenitoína e fenobarbital e investigar a ligação desses anticonvulsivantes no cérebro. Metodologia: Fenitoína, Fenobarbital, Histológico, Exame morfométrico, Plasma/áreas cerebrais, HPLC. Conclusão: Não encontrou diferença significativa entre a concentração de fenitoína e fenobarbital nos indivíduos com e sem isquemia cerebral.
Johansen, 1995	Automated analysis of free and total concentrations of three antiepileptic drugs in plasma with on-line dialysis and high-performance liquid chromatography.	Objetivo: Método automático de determinação da concentração total e livre dos anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina e fenobarbital. Metodologia: Fenitoína, carbamazepina e fenobarbital. Pacientes epiléticos. Plasma, Sistema ASTED/HPLC. Conclusão: Método indicado como rotina para monitorar a concentração plasmática total e livre dos medicamentos nos pacientes.

DISCUSSÃO

A fenitoína tem um mecanismo de ação bem elucidado, no qual retarda o tempo de recuperação dos canais de sódio ativados por voltagem, aumentando o período refratário. Os grandes problemas em torno da fenitoína envolvem a sua farmacocinética, visto que o aumento da dose da fenitoína causa saturação de enzimas que realizam o metabolismo e que conseqüentemente, prolonga a meia-vida de eliminação. A biodisponibilidade aumenta desproporcionalmente ao aumento da dose, pois uma pequena concentração da droga está sendo eliminada (SHARGEL & YU, 1999).

Para os estudos em farmacocinética são necessárias matrizes biológicas que possibilitem verificar o comportamento do medicamento e seus metabólicos com alto grau de seletividade. Em sua grande maioria, o método utilizado para detecção se faz através da utilização da CLAE (Cromatografia a Líquida de Alta Eficiência), que a partir de 1966, através do estudo de Píer, permitiu efetuar as separações cromatográficas com grande eficácia e eficiência (PIEL, 1966).

JOHANSEN, et al., (1995) associaram, ao HPLC (High Performance Liquid Chromatography), o Sistema ASTED (Automated Seqüencial Trace Enrichment of Dialysate) que permite detectar a fenitoína após 10 minutos de diálise, aperfeiçoando a detecção a ponto de permitir que vários anticonvulsivantes, entre eles Lamotrigina e fenitoína, sejam analisados simultaneamente. Com o mesmo propósito, MATAR 1999 realizou a extração dos anticonvulsivantes com o éter dietílico uma vez que o mesmo é favoravelmente volátil, sendo considerado pelos autores como um método simples para aplicação na clínica.

PATIL & BODHANKAR (2005) propõem um método de monitorização para 200 pacientes que faziam uso de anticonvulsivantes (lamotrigina, fenobarbitona, carbamazepina e fenitoína). Na concentração mínima de 0,1 µg/ml, os anticonvulsivantes puderam ser detectados, confirmando-se a sensibilidade do método.

CWIK, et al., (1997) verificaram que o HPLC proporciona precisão, exatidão e especificidade para a determinação simultânea da fenitoína e do pró-fármaco fos-fenitoína no plasma humano e plasma ultra-filtrado. Por sua vez, a técnica de imunoensaio foi considerada inapropriada, pois a estrutura similar da fenitoína e fos-fenitoína produz uma falsa elevação nos níveis plasmáticos da fenitoína.

A metodologia de detecção da fenitoína se estende não apenas para o sangue, mas também para cabelo, leite materno, cordão umbilical e córtex cerebral. SAISHO, et al., (2001) testaram quatro métodos para a extração do fármaco no cabelo: incubação com proteinase K; extração metanólica básica (MeOH-acetona-NH₄OH); digestão NaOH 1M e extração metanólica ácida (MeOH-acetona-TFA), do qual o melhor método foi a extração metanólica básica. Embora o método seja aplicável, as concentrações de fenitoína e fenobarbital são baixas no cabelo, sendo possível detectá-las desde que a biodisponibilidade no plasma seja relativamente alta.

SHIMOYAMA, et al., (1998) utiliza HPLC para a determinação da fenitoína no leite materno e plasma do sangue do cordão umbilical através da extração de fase sólida. O autor aconselha a monitorização dos níveis do fármaco no leite para mães que amamentam e que estejam recebendo a fenitoína, a fim de prevenir efeitos adversos nos lactentes.

SCHANABEL, et al., (1996) assumiu que a concentração de fenitoína e fenobarbital não diminuiu no córtex severamente danificado dos pacientes comatosos. Estes anticonvulsivantes se ligam a outros componentes lipídicos e protéicos do córtex motor.

O comportamento não linear da fenitoína demonstra que a mesma pode sofrer variações que independem da sua concentração, mas que estão relacionadas a fatores intrínsecos aos indivíduos como eliminação, ligação à albumina, metabolismo e interações farmacológicas.

MEYER, et al., (2001) chama atenção para o regime posológico da fenitoína entre homens e mulheres indicando um não ajuste de dose para o peso das mulheres, uma vez que a maior biodisponibilidade nas mulheres pode ser contra balanceada pela maior velocidade de eliminação.

BROWNE et al (2000) sugere a utilização de isótopo estável de maior peso molecular do que a fenitoína padrão para estudos farmacocinéticos. Os autores concluem que levetiracetam não influencia na farmacocinética da fenitoína, portanto não é necessário fazer ajuste de dose e ambos os fármacos podem ser usados simultaneamente.

OHNMACHT, et al., (2006) fez um estudo de competição com *m*-HPPH (5-(3-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína) e *p*-HPPH (5-(4 hidroxifenil)-5-fenilhidantoína) para determinar o número de regiões ligantes na albumina humana. O local da região dessas ligações foi identificado através de estudos usando varfarina, L-triptofano, digoxina e cis-clomifeno. Foi demonstrado que a fenitoína tinha interação alostérica negativa na ligação desses metabólitos à albumina humana. O estudo também mostrou a importância da posição dos grupos hidroxila desses metabólitos na forte ligação a esta proteína.

CHEN, et al., (2004) usa HPAC (High Performance Affinity Chromatography) para examinar a ligação da fenitoína a regiões específicas na albumina humana. HPAC é um método cromatográfico líquido que faz uso de um ligante imóvel (albumina humana) ligado a um suporte de HPLC semelhante à sílica. Foi encontrado um alto valor de *K_a* (constante de associação para albumina e fenitoína), indicando uma forte afinidade da fenitoína pelo sítio de ligação na proteína. A interação da fenitoína com o sítio de ligação de tamoxifeno na albumina foi examinada usando cis-clomifeno, uma molécula apolar que não interfere nas interações de substâncias com a albumina. Pacientes que receberam fenitoína e tamoxifeno, tiveram uma concentração plasmática mais alta de

tamoxifeno quando comparado à monoterapia do mesmo. A interação da fenitoína com o sítio de ligação de indol-benzodiazepínicos na albumina foi examinada usando L-triptofano. Os autores concluem que este complexo sistema de ligação é importante para identificar regiões de ligação na albumina sérica humana para fármacos específicos, compreendendo o transporte de substâncias no sangue e caracterizando o potencial de interação fármaco-fármaco.

A fenitoína apresenta extensa conversão metabólica no fígado com menos de 5% da dose administrada sendo eliminada na urina na forma inalterada. Embora tenha encontrado variações intra-individuais da glicuronidação da 4'-HPPH a mesma não pode ser relatada devido a mutação polimórfica dos genes UGT1A1, UGT1A6 e UGT1A9. A larga variabilidade interindividual da glicuronidação da 4'-HPPH pode contribuir para diferenças interindividuais nas reações tóxicas da fenitoína ou 4'-HPPH (YAMANAKA, et al., 2005).

KOMATSU, et al., (2002) não encontrou uma significativa correlação entre a ativação da catalase no citosol hepático, sugerindo que outros fatores no citosol aumentam a formação do metabólito 3',4'-diHPPH (3',4'-dihidroxifenitoína). Nesse estudo, quando a catalase foi inativada pelo calor, não aumentou a formação microssomal da 3',4'-diHPPH (3',4'-dihidroxifenitoína), sugerindo que existe outros fatores no citosol hepático que aumentam a formação microssomal do 3',4'-diHPPH (3',4'-dihidroxifenitoína).

A revisão sistemática permitiu verificar uma grande variabilidade de estudos realizados com a fenitoína, de forma que vários trabalhos buscam o melhoramento nos métodos de extração e detecção da mesma em diferentes matrizes biológicas. As baixas concentrações de fenitoína no leite materno, plasma de cordão umbilical e cabelo limitam a detecção da fenitoína nestas matrizes biológicas. Pode-se verificar a existência de estudos de interações farmacológicas da fenitoína com a albumina humana, assim como variações no comportamento de eliminação da molécula entre homens e mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHATTI, M. M.; HANSON, G. D.; SCHULTZ, L. Simultaneous determination of Phenytoin, carbamazepine and 10,11-carbamazepine epoxide in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyses*. v. 16, p. 1233- 1240, 1998.

BROWNW, T. R.; SZABO, FCP. G. K.; LEPIK, MPH. I. E.; JOSEPHS, MD. E.; PAZ, BS. J.; BALTES, RN; MS, C. M. JENSEN. Absence of Pharmacokinetic Drug Interaction of Levetiracetam with Phenytoin in Patients with Epilepsy Determination by New Technique. *Clin. Pharmacol.* v. 40, p. 590- 595, 2000.

CHEN, JIANZHONG, OHNMACHT, COREY, HAGE, DAVID, S. Studies of phenytoin binding to human serum albumin by High-performance affinity chromatography. *Journal of Chromatography B*. v. 809, p. 137- 145, 2004.

CWIK, MICHAEL, J; LIANG, MAOZHI; DEYO, KELLY; ANDREWS, CARLOTTA; FISCHER, JAMES. Simultaneous rapid high-performance liquid chromatographic determination of phenytoin and its prodrug, fosphenytoin in human plasma and ultrafiltrate. *Journal of Chromatography B*. v. 693, p. 407- 414, 1997

DOMINGUEZ, A. M. VARRO; PEIRÓ, M. E. CAPELLA; AUGUSTÍ, M. GIL; TOMÁS, J. MARCOS; ROMERO, J. E. Therapeutic Drug Monitoring of Anticonvulsant Drugs by Micellar with Direction Injection of Serum Samples. *Clinical Chemistry*. v. 48:10, p. 1696- 1702, 2002.

GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2003.

JOHANSEN, KARINE; KROG, METTE; ANDRESEN, ALF, TERJE; CHRISTOPHERSEN, ASBJORG, S.; LEHNE, GUSTAV; RASMUSSEN, KNUT. Automated analysis of free and total concentrations of three antiepileptics drugs in plasma with on-line dialysis and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. v. 669, p. 281- 288, 1995.

KOMATSU, TOMOKO; YAMAZAKI, HIROSHI; NAKAJIMA, MIKI; YOKOI, TSUYOSHI. Identification of catalase in human livers as a factor that enhances phenytoin dihydroxy metabolic formation by human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. v. 63, p. 2081- 2090, 2002.

MATAR, K. M, NICHOLS, P. J, TEKLE, A, BAWAZIR, S. A, HASSAN, M. I. Liquid chromatographic determination of six antiepileptic drugs and two metabolites in microsamples of human plasma. *Therapeutic drug monitoring*.v. 21, p. 559- 566, 1999.

MEYER, M.C. et al. Variability in the Bioavailability of Phenytoin Capsules in Males and Females. *Pharmaceutical Research*. v. 18, p. 394- 397, 2001

OHNMACHT, COREY, M. Studies by biointeraction chromatography of binding by phenitoin metabolities to human serum albumin. *Journal of Chromatography B*. v. 836, p. 83- 91, 2006

PATIL, K. M.; BODHANKAR, S. L. Simultaneous determination of lamotrigine, phenobarbitone, carbamazepine and phenytoin in human serum by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyses*. v. 39, p. 181- 186, 2005

RANG, H. P. *et al. Farmacologia*. 3ª Tiragem. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2003.

SAISHO, KAZUHIRO; TANAKA, EINOSUKE; NAKAHARA, YUJI. Effective Extraction and Detremination of Phenobarbital, Phenytoin and Their Major Metabolites in Rat and Human Hair. *Biol. Pharm. Bull.* v. 24, p. 59- 64, 200.

SCHNABEL, R. *et al.* Relationship between ischemic damage and concentrations of phenytoin and phenobarbital in the brain cortex of epileptic patients in vegetative state at death. *Epilepsy Research*. v. 25, p. 231- 241, 1996.

SHARGEL, L.; YU, A. B.C. *Applied Biopharmaceutics & pharmacokinetics*. United Stades: Editora McGraw-Hill, 1999.

SHIMOYAMA, R. *et al.* Monitoring of phenytoin in human breast milk, maternal plasma and cord blood plasma by solid-phase extraction and liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyses*. v. 17, p. 863- 869, 1998.

SILVA, P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

YAMANAKA, H. *et al.* Urinary Excretion of Phenitoin Metabolities, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-Phenylhydantoin and its O-glucuronide in Humans and analyses of genetic Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Pharmacocinetic*. v. 20, p. 235- 143, 2005.