



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MARINA BECKER SALES ROCHA

**IMPACTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA NOS PARÂMETROS
FARMACOCINÉTICOS DA AMOXICILINA**

FORTALEZA

2017

MARINA BECKER SALES ROCHA

**IMPACTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA NOS PARÂMETROS
FARMACOCINÉTICOS DA AMOXICILINA**

Tese apresentada ao curso de doutorado em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R574i Rocha, Marina.
Impacto da obesidade e cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina / Marina Rocha. – 2017.
132 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Dr. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Amoxicilina. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Farmacocinética. 4. Obesidade. . I. Título.

CDD 615.1

MARINA BECKER SALES ROCHA

**IMPACTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA NOS PARÂMETROS
FARMACOCINÉTICOS DA AMOXICILINA**

Tese apresentada ao curso de doutorado em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia.

Aprovada em: 26 / 07 / 2017

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Moura Jr
Centro Universitário Christus

Prof. Dr. Francisco Heyne Ferreira Machado
Universidade Estadual do Ceará



DEDICATÓRIA

Mais ainda que antes, dedico este trabalho ao meu marido e minha mãe, sem eles eu nunca chegaria até aqui. E ao meu pai, que em sua batalha me ensinou que desistir não é uma opção.



AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido **Diego Rocha**, sem você nada disso seria possível, obrigada por acreditar em mim mais do que eu mesma e pela paciência de passar tudo isso ao meu lado, me dando a força necessária para acreditar que seria possível chegar lá.

À minha mãe, **Dra. Helena Becker**, por ser minha fonte de inspiração constante, por me mostrar que é possível chegar onde queremos com trabalho duro e por ter me colocado de volta ao rumo quando as coisas estavam fora do lugar.

Ao meu pai, **Dr. Fernando Gazelli Sales**, nestes últimos anos aprendi com você que desistir não é uma opção, reafirmo que sempre estarei ao seu lado até o final, independente de como ele venha a ser.

À **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, pelos ensinamentos, saiba que sua história de vida me comove e me inspira, obrigada por ter acreditado em mim e pela ajuda a conquistar mais um passo rumo à vida profissional.

Ao Dr. Manoel Odorico de Moraes, por ter me dado (juntamente com a Dra. Bete) condições de ter realizado este trabalho em instalações de primeiro mundo, tornando o processo menos árduo, tenho muito orgulho de ter realizado esta etapa no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM).

Ao Dr. Gilberto De Nucci, pela análise das amostras e agilidade na entrega dos resultados.

Ao Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, por sua imensa solicitude em me ajudar a chegar aos resultados deste trabalho através dos números. Você é mais uma prova de que o mundo está cheio de pessoas boas e prestativas.

A minha colega que se tornou amiga, **Andréa Pontes**, posso dizer que ela foi a pessoa que tornou possível a realização deste trabalho através da presteza e senso prático do **Dr. Rodrigo Babadopulos**.

Ao Dr. Francisco Ney Lemos, peça-chave deste trabalho, com toda sua paciência e generosidade em partilhar um pouco do seu tempo para participar deste projeto.

A **Dra. Ana Rosa Quidute**, por ter acreditado neste trabalho e pelas discussões enriquecedoras a respeito deste.

Ao Demétrius Fernandes, por me ajudar na execução do projeto, envio das amostras e no final com a obtenção dos resultados.

As minhas colegas da UNIFAC, **Ana Paula Dajtenko Lemos e Mariane Cinthya Nogueira Lima**, por me ajudarem na execução do projeto.

As secretárias da unidade Fabia Lima e Maria Teresa Rocha, por todos estes anos me auxiliando nos mais diversos assuntos e pela presteza em me ajudar em toda a execução da tese.

Pela equipe de limpeza, **Dalvacyr Castro e Silva (Dona Dalva) e Simone Pereira da Silva**, pela presteza em sempre deixar as enfermarias em perfeito estado para receber os voluntários.

A **Maria Lucilene de Oliveira**, pela prontidão em sempre me ajudar na recepção dos voluntários e nas coletas.

Ao **Ronaldo Soares de Farias, Francisco Evanir Gonçalves de Lima e Maria Erivanda França Rios** pela ajuda para obtenção dos acessos sanguíneos mais complicados.

Ao **Raimundo das Chagas Marques** pela grande ajuda ao realizar a pipetagem e armazenamento das amostras dos voluntários.

Aos meus queridos **Voluntários**, por acreditarem neste trabalho e pela doação do tempo e paciência de vocês para a realização deste projeto. Sem vocês absolutamente nada disso seria possível.

Aos membros da banca de qualificação, **Prof^a. Dra. Ana Rosa Quidute, Prof. Dr. Cláudio Costa e Prof^a. Dra. Raquel Montenegro** e da banca de defesa **Prof. Dr. Odorico de Moraes, Prof. Dr. Manoel Martins, Prof. Dr. Luiz Moura e Prof. Dr. Francisco Heyne** pela disponibilidade, correção e contribuição para que este trabalho se torne melhor.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e Instituto Claude Bernard (InCB) pela colaboração financeira e incentivo ao desenvolvimento da pesquisa no Brasil.



ΕΠΪΓΡΑΦΕ

*“Sábio é o homem que chega a ter consciência de sua ignorância.”
Barão de Itararé*



RESUMO

RESUMO

IMPACTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA NOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA AMOXICILINA. Marina Becker Sales Rocha. Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, 2017.

A obesidade e a cirurgia bariátrica podem afetar parâmetros farmacocinéticos que garantem o sucesso de um tratamento terapêutico com antibiótico. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da obesidade e cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina. Tratou-se de um estudo clínico, aberto, aleatorizado, dose única, com dois períodos de tratamento, nos quais os participantes (voluntários obesos e submetidos à cirurgia bariátrica) receberam 500mg de amoxicilina por via oral. A concentração da amoxicilina foi determinada utilizando o método HPLC-MS/MS através de 11 amostras de plasma coletadas em horários previamente determinados de cada voluntário. Os grupos foram compostos por 18 voluntários obesos (5 homens e 13 mulheres, com idade média de 39 anos \pm 7,6 anos e índice de massa corporal médio (IMC) de 46,54 kg/m² \pm 4,7 kg/m²), 8 voluntários que foram submetidos ao procedimento cirúrgico *Bypass* gástrico em Y de Roux (4 homens e 4 mulheres, com idade média de 40,4 anos \pm 8,9 anos, e índice de massa corporal médio de 39,82 kg/m² \pm 3,32 kg/m²). Dados obtidos previamente de 24 voluntários não obesos foram utilizados como controle (12 homens e 12 mulheres, com idade média de 26,8 anos \pm 7,37 anos e índice de massa corporal médio de 23,73 kg/m² \pm 2,88 kg/m²). Em comparação com o grupo controle, houve uma diferença significativamente estatística na redução dos parâmetros ASC_{0-túltimo} e C_{max} e um aumento no T_{1/2} no grupo de obesos e obesos que foram submetidos à cirurgia bariátrica. Já na comparação dos voluntários antes e depois da cirurgia bariátrica, houve um aumento significativamente estatístico da ASC_{0-túltimo} e C_{max}. Não foi encontrada correlação entre absorção da amoxicilina e índice de massa corporal e percentual de perda de peso. As modificações encontradas nos parâmetros farmacocinéticos sugerem que os indivíduos obesos apresentam uma absorção substancialmente reduzida de amoxicilina e que após a cirurgia bariátrica esta absorção se eleva.

Palavras-chave: Amoxicilina, Cirurgia bariátrica, farmacocinética, obesidade.



ABSTRACT

ABSTRACT

IMPACT OF OBESITY AND BARIATRIC SURGERY ON PHARMACOKINETICS PARAMETERS OF AMOXICILLIN. Marina Becker Sales Rocha. Advisor: Prof. PhD. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Doctoral thesis. Postgraduate Program in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, 2017.

Obesity and bariatric surgery may affect pharmacokinetic parameters that guarantee the success of an antibiotic therapeutic treatment. The objective of this study was to evaluate the impact of obesity and bariatric surgery on the pharmacokinetic parameters of amoxicillin. This was a randomized clinical trial, open-label, single-dose, with two periods of treatment in which participants (obese subjects who underwent bariatric surgery gastric bypass Roux-en-Y) received 500mg of amoxicillin orally. The concentration of amoxicillin was determined by using the HPLC-MS/MS method in eleven blood samples, collected at predetermined times of each participant. The groups were composed of 18 obese participants (5 male and 13 female, mean age of 39 years \pm 7.6 years and mean body mass index (BMI) of 46.54 kg/m² \pm 4.7 kg/m²). 8 subjects underwent Roux-en-Y bypass bariatric surgery (4 men and 4 women, mean age 40.4 years \pm 8.9 years, mean BMI of 39.82 kg/m² \pm 3.32 kg/m²). Previous data from 24 non-obese subjects were used as control (non-obese group - 12 males and 12 females, mean age 26.8 years \pm 7.37 years and mean BMI of 23.73 kg/m² \pm 2.88 kg/m²). Compared with the control group, there was a reduction in AUC_{0-last} and C_{max} and an increase in T_{1/2} (P=0.0016) in the obese and obese who underwent bariatric surgery groups. When comparing participants before and after bariatric surgery, there was a statistically significant increase in AUC_{0-last} and C_{max}. No correlation was found between amoxicillin absorption, body mass index and percent weight loss. The modifications found in the pharmacokinetic parameters suggest that obese individuals have a substantially reduced absorption of amoxicillin and that this absorption rises after bariatric surgery.

Keywords: Amoxicillin, bariatric surgery; pharmacokinetics; obesity.



LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Principais modificações ocasionadas pela cirurgia bariátrica <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux no processo de absorção dos fármacos.....	41
Figura 2-	Determinação da concentração inibitória mínima de um antibiótico.....	50
Figura 3 -	Curva de concentração versus tempo com marcadores farmacocinéticos e farmacodinâmicos.....	51
Figura 4 -	Estrutura química da amoxicilina.....	52
Figura 5 -	Mecanismo de ação da amoxicilina.....	54
Figura 6 -	Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas.....	67
Figura 7 -	Esquema representativo da divisão dos grupos do estudo.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comparação estatística da $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$ entre o grupo não obesos, obesos e obesos T2.....	81
Gráfico 2 - Valores encontrados, por voluntário, para $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$ entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	83
Gráfico 3 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários não obesos.....	83
Gráfico 4 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos	84
Gráfico 5 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T0.....	84
Gráfico 6 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T2.....	85
Gráfico 7 - Correlação entre a perda de peso (%) e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T0.....	85
Gráfico 8 - Comparação estatística do t_{max} entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.....	86
Gráfico 9 - Valores encontrados, por voluntários, para t_{max} entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	86
Gráfico 10 - Comparação estatística do C_{max} entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.....	88
Gráfico 11 - Valores encontrados, por voluntários, para C_{max} entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	88
Gráfico 12 - Comparação estatística do $T_{1/2}$ entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.....	89
Gráfico 13 - Valores encontrados por voluntário para $T_{1/2}$ entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	89
Gráfico 14 - Comparação estatística do volume de distribuição total entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.....	91
Gráfico 15 - Valores encontrados, por voluntário, para volume de distribuição total entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	91
Gráfico 16 - Comparação estatística do <i>clearance</i> total entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.....	93
Gráfico 17 - Valores encontrados, por voluntário, para <i>clearance</i> total entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.....	93
Gráfico 18 - Gráfico da concentração média versus tempo da amoxicilina nos grupos não obesos, obesos e obesos T2.....	93
Gráfico 19 - Gráfico da concentração média versus tempo da amoxicilina dos grupos obesos T0 e obesos T2.....	93

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Exemplos representativos de orientações recomendadas na avaliação da obesidade durante o desenvolvimento de medicamentos pela FDA e EMA.....	30
Quadro 2 - Modalidades de técnicas cirúrgicas não derivativas aprovadas no Brasil.....	40
Quadro 3 - Modalidades de técnicas cirúrgicas derivativas aprovadas no Brasil.....	41
Quadro 4 - Indicações clínicas, dose e frequência recomendada para amoxicilina.....	56
Quadro 5 - Parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina (após administração de uma dose oral de 500mg em indivíduos saudáveis).....	57
Quadro 6 - %fT>CIM dos antimicrobianos β -lactâmicos associado com desfechos clínicos favoráveis.....	59
Quadro 7 - Valores de Concentração inibitória mínima para amoxicilina de acordo com o microrganismo.....	60
Quadro 8 - Identificação do fármaco avaliado no ensaio de biodisponibilidade.....	65
Quadro 9 - Cronograma de coleta de amostras da amoxicilina.....	66
Quadro 10 - Organograma das etapas do estudo de biodisponibilidade...	72
Quadro 11 - Estudos farmacocinéticos com voluntários sadios utilizando 500mg amoxicilina.....	94
Quadro 12 - Resumo dos parâmetros farmacocinéticos alterados quando comparados aos voluntários não obeso.....	86
Quadro 13 - Resumo dos parâmetros farmacocinéticos alterados nos obesos antes e após a cirurgia bariátrica.....	98
Quadro 14 - Estudos farmacocinéticos clínicos disponíveis na literatura sobre a absorção de medicamentos após a cirurgia bariátrica <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados antropométricos dos grupos obesos, obesos T0, obesos T2 e grupo controle (não obesos).....	79
Tabela 2 - Dados antropométricos dos grupos obesos T0 e obesos T2.....	80
Tabela 3 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}(\mu g.mL^{-1}.h)$	82
Tabela 4 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro t_{max} (horas).....	86
Tabela 5 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro c_{max} ($\mu g mL^{-1}$).....	87
Tabela 6 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro $t_{1/2}$ (horas).....	88
Tabela 7 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referentes aos parâmetros Volume total (litros) e Volume de distribuição por peso corporal.....	90
Tabela 8 - Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro <i>Clearance</i> total (litros/hora).	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%fT>MIC	Porcentagem de tempo durante o intervalo de dose acima da concentração inibitória mínima
ANVISA	Agencia nacional de vigilância sanitária
ASC	Área sob a curva
ASC _(0-inf)	Área sob a curva do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito
ASC _(0-Túltimo)	Área sob a curva do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ),
CIM	Concentração inibitória mínima
C _{max}	Concentração máxima
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRF	Formulário de Relato do Caso
HPLC-MS/MS	Cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
Ke	Constante de taxa de eliminação terminal
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
PD	Parâmetros farmacodinâmicos
PK	Parâmetros farmacocinéticos
PK/PD	Relação parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos
RYGB	<i>Bypass</i> gástrico com derivação em Y de Roux
T>CIM	Tempo acima da concentração inibitória mínima
T _{1/2}	Tempo de meia-vida
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T _{max}	Tempo Máximo
UFC	Universidade federal do ceara
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
V _d	Volume de distribuição



SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	27
1.1	Obesidade.....	27
1.1.1	Considerações farmacocinéticas na obesidade.....	28
1.1.2	Efeito da Obesidade na Farmacocinética dos fármacos.....	30
1.2	Cirurgia bariátrica.....	37
1.2.1	Cirurgia bariátrica e farmacocinética.....	43
1.3	Antibióticos.....	48
1.3.1	Aspectos Farmacocinético/Farmacodinâmicos dos antibióticos.....	49
1.4	Amoxicilina.....	52
1.4.1	Caracterização química.....	53
1.4.2	Mecanismo de ação.....	53
1.4.3	Indicações terapêuticas.....	55
1.4.4	Parâmetros farmacocinéticos.....	56
1.4.5	Relação concentração-efeito.....	59
1.4.6	Concentração Inibitória Mínima (CIM) da amoxicilina.....	60
2	OBJETIVOS.....	62
2.1	Objetivo geral.....	62
2.2	Objetivos específicos.....	62
3	PROTOCOLO DE ESTUDO.....	64
3.1	Considerações éticas.....	64
3.1.1	Princípios Básicos.....	64
3.1.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
3.2	Delineamento do estudo.....	64
3.3	Tipo/desenho do estudo a ser conduzido.....	65
3.4	Identificação dos medicamentos.....	65
3.5	Posologia.....	65
3.6	Local e forma de confinamento dos voluntários.....	66
3.7	Horário de jejum e alimentação.....	66
3.8	Cronograma de coleta de amostras.....	66
3.9	Procedimento para manipulação das amostras.....	67

3.10	População do estudo.....	68
3.10.1	Seleção de voluntários.....	68
3.10.2	Exames laboratoriais.....	68
3.10.3	Critérios de inclusão.....	68
3.10.4	Critérios de exclusão.....	69
3.10.5	Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo.....	69
3.10.6	Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo.....	70
3.10.7	Reações adversas.....	70
3.10.8	Métodos e ocasiões para determinar e registrar os parâmetros de segurança.....	71
3.10.9	Retorno dos voluntários para segunda fase do estudo.....	71
3.10.10	Grupo controle.....	72
3.10.11	Padronização cirúrgica.....	72
3.11	Protocolo analítico e de validação.....	72
3.12	Tratamento estatístico.....	73
3.12.1	Análise farmacocinética.....	73
3.12.2	Parâmetros farmacocinéticos.....	73
3.12.3	Descrição dos métodos estatísticos e critérios.....	74
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	76
4.1	Grupos do estudo.....	76
4.2	Dados demográficos.....	77
4.2.1	Grupo controle (não obesos).....	77
4.2.2	Grupo obesos.....	77
4.2.3	Grupo obesos T0.....	78
4.2.4	Grupo obesos T2.....	78
4.2.5	Dados antropométricos do grupo obesos T0 e grupo obesos T2.....	79
4.3	Análise dos parâmetros farmacocinéticos.....	80
4.3.1	Parâmetro $ASC0_{\text{último}}$	82
4.3.2	Correlação índice de massa corporal (IMC) com $ASC0_{\text{último}}$	83
4.3.3	Parâmetro t_{max}	86
4.3.4	Parâmetro C_{max}	87
4.3.5	Parâmetro $T_{1/2}$	88
4.3.6	Parâmetro volume de distribuição.....	89

4.3.7	Parâmetro <i>clearance</i> corporal total.....	91
4.4	Alterações dos parâmetros farmacocinéticos na obesidade.....	94
4.5	Alterações dos parâmetros farmacocinéticos após a realização da cirurgia bariátrica.....	98
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
6	CONCLUSÕES.....	110
	REFERÊNCIAS.....	112
	APÊNDICES.....	123
	ANEXOS.....	132



INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade tem como base o balanço positivo de energia, seguido de acúmulo de gordura corporal e conseqüentemente o ganho de peso, afetando negativamente a saúde do indivíduo (BLOUIN; WARREN, 1999; WHO, 2016). É causada pela interação de diferentes fatores, conferindo a essa enfermidade uma natureza multifatorial (STUNKARD, 2000; PENA; BACALLAO, 2000), incluindo aspectos ambientais (socioeconômicos e culturais), comportamentais, psicossociais, endócrinos, genéticos e desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto energético (WHO, 2016).

É uma doença de prevalência crescente e está atingindo um nível que muitos estão chamando de epidemia (EDWARDS; ENSOM, 2012), sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna, em face de seu avanço em diferentes partes do mundo (ADAMS; MURPHY, 2000; AGREN *et al*, 2002; KNIBBE *et al*, 2015; ORTIZ; KWO, 2015)

Além de constituir um fator de risco para várias doenças (SEGAL & FANDIÑO, 2002), a obesidade também está associada a uma maior mortalidade por todas as causas, em qualquer idade e à diminuição da qualidade de vida, visto que pacientes obesos costumam ter maiores taxas de depressão, menor produtividade, menores chances de trabalho e diminuição da autoestima (SEGAL & FANDIÑO, 2002; RYDÉN & TORGERSON, 2006). Uma pessoa com um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m² tem cerca de 50% maior risco de morrer do que alguém com um IMC saudável. O risco mais que dobra em um IMC de 35 kg/m² (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2005).

O diagnóstico de obesidade é frequentemente baseado no Índice de massa corporal (IMC), calculado o peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado. Um indivíduo com IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² é considerado de peso normal, já com um IMC de 25-29,9 kg/m² é considerado com sobrepeso e acima de 30 kg/m² é classificado como obeso (ORTIZ; KWO, 2015).

Já obesidade mórbida é definida como um IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² com condições comórbidas, onde estas incluem: diabetes, hipertensão, dislipidemias, apneia obstrutiva do sono, artropatias relacionadas ao peso e incontinência urinária por

estresse. Também está associada à depressão, câncer de mama, útero, próstata e cólon e é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2005).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade mundial mais que dobrou desde 1980. Em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos com 18 anos de idade tinham excesso de peso, destes, mais de 600 milhões eram obesos. Em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, 39% apresentavam sobrepeso e 13% (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesos (WHO, 2016).

No Brasil, em 2016, segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em uma pesquisa realizada em todas as capitais brasileiras, mais da metade da população está com peso acima do recomendado e 18,9% dos brasileiros estão obesos. Em dez anos (de 2006 a 2016), o excesso de peso cresceu 26,3%, passando de 42,6% para 53,8% e a obesidade cresceu 60%, passando de 11,8% para 18,6% (BRASIL, 2016).

1.1.1 Considerações farmacocinéticas na obesidade

Em um artigo escrito por Peck e Cross, em 2007, intitulado de “Obtendo a dose certa: fatos, planos e incentivos” (tradução livre), os autores citam que um regime de “dose certa” para um paciente é aquele que fornece um balanço aceitável entre os benefícios e os riscos do surgimento de efeitos adversos. Deixando a individualização de lado, de forma prática, autoridades regulatórias assumem que a “dose certa” deve fornecer este balanço entre os benefícios e os riscos para todos os pacientes que precisam tomar a medicação. A indústria, por sua vez, enfatiza a abordagem de que uma dose “serve para todos”. Frente a isto, obter a “dose certa” tem sido um compromisso entre as pesquisas nas fases pré-comercialização, com o intuito de individualizar as doses e obter parâmetros de segurança e eficácia aceitáveis para a população.

Com este crescente cenário global de obesidade, torna-se cada vez mais importante ajustar a dose de medicamentos levando em consideração o peso corporal do paciente, visto que as etapas de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de medicamentos baseia-se em estudos realizados em voluntários saudáveis e pacientes com capacidade média de absorver, distribuir e eliminar o fármaco para que seja determinada a “dose padrão” (KATZUNG, 2010).

Entretanto, essa dose “padrão” não é adequada para todos os pacientes, diante disto, se dá a importância do ajuste em grupos populacionais específicos, tal como os obesos, pois vários processos fisiológicos e patológicos podem vir a modificar os parâmetros farmacocinéticos, desde a absorção, distribuição e metabolismo até sua eliminação, o que por sua vez poderá acarretar consequências farmacodinâmicas, e, como resultado final, prejuízo na eficácia farmacológica do medicamento (KATZUNG, 2010).

Jain e colaboradores (2011) em seu artigo de revisão sobre a implicação da obesidade na terapia medicamentosa, incluíram uma avaliação sobre os requisitos regulatórios relacionados à obesidade no guia elaborado pela Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos - *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicina (EMA) relacionados ao uso de fármacos na obesidade e seu impacto no desenvolvimento de medicamentos. Esta revisão mostrou que apenas algumas orientações/diretrizes para o desenvolvimento de medicamentos recomendam a inclusão de pessoas obesas ou a análise do impacto da obesidade durante o desenvolvimento de fármacos.

Estes autores também realizaram um levantamento das bulas de novos medicamentos aprovados entre 2004 e 2010, com o intuito de obter informações sobre potenciais mudanças relacionadas à obesidade na segurança, eficácia e farmacocinética, bem como informações sobre dosagem para pacientes obesos. Dos 137 medicamentos aprovados, na seção de ensaios clínicos, nenhum apresentou eficácia clínica ou informações de segurança relacionados à pacientes obesos, com exceção de dois fármacos, um no qual a obesidade foi listada como um fator de risco para desenvolvimento de acidose láctica e em outro (contraceptivo de emergência) em que havia uma indicação de eficácia reduzida em mulheres obesas. No entanto, não havia nenhuma recomendação conclusiva sobre o ajuste da dose devido ao número limitado de voluntários obesos incluídos nos ensaios clínicos.

No QUADRO 1 encontra-se um levantamento dos exemplos representativos de orientações, realizado pelos autores, recomendadas na avaliação da obesidade durante o desenvolvimento de medicamentos, pela Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos - *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicina (EMA).

Quadro 1 – Exemplos representativos de orientações recomendadas na avaliação da obesidade durante o desenvolvimento de medicamentos pela FDA e EMA.

TÍTULO	COMENTÁRIO RELACIONADO À OBESIDADE
Orientação para a Indústria: Diabetes Mellitus: Desenvolvimento de Medicamentos e biológicos terapêuticos para tratamento e prevenção	"O produto precisaria ser estudado em voluntários com uma ampla faixa de índice de massa corporal (de magro a obeso) ".
Diretriz sobre investigação clínica de imunossupressores para transplante de órgãos sólidos	"A obesidade é considerada uma das doenças concomitantes de pacientes transplantados que pode ter com possível impacto negativo no desfecho clínico ".
Diretriz de conduta para farmacovigilância de vacinas para profilaxia pré e pós-exposição a doenças infecciosas	"A obesidade pode vir a ser um dos fatores de risco para a falha da vacina que deveria ser analisado"
Diretriz para investigação clínica de medicamentos utilizados no tratamento da osteoartrite	"Nas características e seleção de pacientes: mulheres obesas com osteoartrite radiográfica unilateral devem ser consideradas para avaliar o efeito destes medicamentos como um alto risco no desenvolvimento ou na rápida progressão de osteoartrite nestes pacientes".
Diretriz para investigação clínica de medicamentos para profilaxia de risco tromboembólico venoso (VTE) em pacientes não cirúrgicos	"A obesidade foi listada como um dos fatores que são considerados importantes fatores de risco predisponentes para VTE e grupo de pacientes com pesos corporais extremos podem exigir uma avaliação específica devido à probabilidade de serem vulneráveis a efeitos adversos".

Fonte: JAIN *et al*, 2011.

Para aumentar a problemática, recentes estudos têm demonstrado consistentemente que o quadro de obesidade aumenta o risco para doenças infecciosas do trato urinário, também correlacionando positivamente à obesidade, o desenvolvimento de doenças periodontais e o aumento no risco do desenvolvimento de infecções cirúrgicas, especialmente vascular, cardíaca e ortopédica (HUTTUNEN. SYRJANEN, 2012). Falagas e colaboradores (2009) em uma revisão sistemática, também concluíram que pacientes obesos apresentam piores desfechos clínicos em quadros infecciosos quando comparados com pacientes não obesos.

1.1.2 Efeito da Obesidade na Farmacocinética dos fármacos

Uma consideração muito importante para tratamento farmacológico de indivíduos obesos é a possível discrepância entre indivíduos obesos e não obesos nos

parâmetros farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicos de um fármaco. Mudanças nos parâmetros farmacocinéticos, como o volume de distribuição ou o *clearance* pode alterar significativamente o impacto farmacológico de um fármaco. Portanto, é importante caracterizar as propriedades dos medicamentos em indivíduos obesos (BLOUIN; WARREN, 1999).

Uma série de fatores pode afetar a disposição do medicamento no organismo de pacientes obesos, entre estes estão incluídos a composição do excesso de peso, o efeito da obesidade nos órgãos responsáveis pela eliminação dos fármacos e a percentagem de fluxo sanguíneo em vários tecidos, entre outros (ERSTAD, 2002).

Os indivíduos obesos apresentam um aumento de massa magra (20-40% do excesso de peso em pacientes com obesidade leve e moderada é na forma de massa magra) e de massa gorda quando comparado a indivíduos não obesos da mesma idade, sexo e altura (ERSTAD, 2002; KNIBBE et al, 2015). Porém, quando colocado na forma de porcentagem de peso total, a massa magra está reduzida e a massa gorda esta dobrada (CHEYMOL, 2000). Tanto a massa magra quanto a massa gorda podem afetar a ligação dos fármacos, considerando que a ligação ao tecido magro vai depender da estrutura química do fármaco e a ligação ao tecido adiposo vai depender na lipofilidade do medicamento (ERSTAD, 2002).

Em relação ao fluxo sanguíneo, é notada uma diminuição em pacientes obesos mórbidos quando comparados a obesos moderados ou indivíduos com peso normal. Esta diminuição do fluxo apresenta implicações adicionais para as dosagens de medicamentos, uma vez que a massa magra recebe 22% do fluxo sanguíneo cardíaco comparado com 5% de gordura e 73% para os órgãos (BLOUIN; WARREN, 1999).

O quadro de obesidade também está associado a alterações na ligação de proteínas plasmáticas (BENEDEK *et al*, 1984), de massa de órgãos, do débito cardíaco, do tamanho do coração, do volume sanguíneo e do fluxo esplâncnico em comparação aos indivíduos de peso normal (BLOUIN; WARREN, 1999; CHEYMOL, 2000; ORTIZ; KWO, 2015).

Embora a absorção oral de medicamentos não pareça ser alterada em indivíduos obesos, diferenças na distribuição e depuração de certos medicamentos têm sido relatadas em alguns estudos. Como estes dois parâmetros são determinantes no comportamento da farmacocinética de um fármaco, uma melhor compreensão destas mudanças ocorridas na obesidade é um requisito fundamental para garantir uma

farmacoterapia segura e eficaz nesta população (HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010).

Absorção

A absorção pode ser definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma (FINKEL; CUBEDDU; CLARK, 2010; RANG *et al*, 2016).

O esvaziamento gástrico acelerado, maior débito cardíaco, e mudanças na circulação entero-hepática na obesidade têm sido relacionados como fatores que podem levar a mudanças na absorção do fármaco (EDELMAN; CHERALA; STANCZYK, 2010). Entretanto, há poucos estudos humanos relatando a mudança na absorção oral de fármacos na população obesa (BLOUIN; WARREN, 1999; CHO; YOON; KIM, 2013).

Em estudos que compararam a biodisponibilidade de midazolam, propranolol, ciclosporina (em pacientes renais) e dexfenfluramina administrados por via oral e via intravenosa, indicam que não há diferença significativa na absorção entre indivíduos obesos e magros (BLOUIN; WARREN, 1999; KNIBBE *et al*, 2015).

Ligação a proteínas plasmáticas

Após sua administração e absorção, os fármacos podem se ligar às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. As moléculas do fármaco que não se ligam é que constituem a forma farmacologicamente ativa, já as moléculas ligadas são farmacologicamente inativas. A fração de fármaco livre em solução aquosa pode variar e ser de apenas 1%. A quantidade de ligação de um fármaco a proteínas depende de três fatores: a concentração do fármaco livre, sua afinidade pelos sítios de ligação e a concentração de proteínas (FINKEL; CUBEDDU, CLARK, 2010; RANG *et al*, 2016).

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é um importante determinante da farmacocinética dos medicamentos. Mudanças nas concentrações destas proteínas de ligação no plasma ou alterações na afinidade de proteínas plasmáticas ao substrato podem afetar o movimento do fármaco entre os compartimentos de tecido (BLOUIN; WARREN, 1999; CHEYMOL, 2000).

As principais proteínas plasmáticas são a albumina, responsável principalmente pela ligação de fármacos ácidos e a glicoproteína α -1-ácido-glicoproteína (AAG), responsável principalmente pela ligação de fármacos com características básicas e lipoproteínas (BLOUIN; WARREN, 1999; HUANG; UNG, 2013).

Em um estudo com pacientes obesos, Benedek e colaboradores (1984) encontraram o dobro de concentração de glicoproteína α -1-ácido-glicoproteína (AAG) em indivíduos obesos comparados ao controle magro. Essas descobertas indicam algumas das complexas alterações fisiopatológicas associadas à obesidade, que podem, por sua vez, influenciar a disposição do fármaco e, portanto, a terapia medicamentosa no paciente obeso. A afinidade do fármaco pela proteína plasmática também parece estar alterada em obesos (HUANG; UNG, 2013). Entretanto, as pesquisas relacionadas à ligação de proteínas plasmáticas ainda são controversas, ora demonstram uma maior concentração em pacientes obesos comparados à pacientes não obesos, com e sem modificação da quantidade de fármaco livre, ora não demonstram diferença significativa (BENEDEK; BLOUIN; MCNAMARA, 1984; ABERNETHY; GREENBLATT, 1985; CHEYMOL *et al*, 1987; DERRY *et al*, 1995). Estes resultados levantam a possibilidade de uma modificação na afinidade destas proteínas em pacientes obesos (BLOUIN; WARREN, 1999)

Volume de distribuição (V_d)

O volume de distribuição (V_d) é um volume hipotético de líquido no qual o fármaco se distribui (FINKEL; CUBEDDU, CLARK, 2010). Pode ser definido como o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco no organismo, na mesma concentração presente no plasma (RANG *et al*, 2016). É um parâmetro útil para relacionar a quantidade total de um fármaco no organismo com a concentração do mesmo em um dado compartimento. O V_d de um fármaco fornece uma estimativa de até que ponto ele se distribui em tecidos extravasculares (HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010).

Logo que o fármaco entra no organismo, ele tem o potencial de distribuir-se em qualquer um dos três compartimentos funcionalmente distintos de água: compartimento plasmático, líquido extracelular e água corporal total (FINKEL; CUBEDDU, CLARK, 2010).

O volume de distribuição de um fármaco vai depender de vários fatores, tais como: tamanho de área tecidual, permeabilidade dos tecidos, ligação a proteínas plasmáticas e a afinidade do fármaco a um compartimento do tecido. Todos estes fatores podem ser afetados pela propriedade físico-química do fármaco em questão e pela condição de saúde do indivíduo (BLOUIN; WARREN, 1999).

No entanto, a informação V_d por si só é insuficiente para determinar os locais reais de distribuição deste fármaco. Essa informação só pode ser fidedigna através da medição direta das concentrações deste fármaco no tecido, o que geralmente é inviável em estudos clínicos de farmacocinética. Esta lacuna de informação sobre as concentrações dos medicamentos nos tecidos complica a otimização da dose destes fármacos em pacientes obesos (HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010).

Em pacientes obesos, a magnitude da mudança do V_d tende a ser maior com fármacos lipofílicos, visto que o aumento do peso corporal leva a um aumento mais rápido da massa gorda do que da massa magra, esta última, compreende a massa livre de gordura (com exceção da pequena quantidade de gordura contida nas membranas celulares) e tecido conectivo intercelular, portanto os medicamentos lipofílicos e hidrofílicos tendem a ser mais distribuídos no tecido gordo e na massa magra, respectivamente (ERSTAD, 2002; CHO; YOON; KIM, 2013). Porém há exceções, como por exemplo, a ciclosporina, um composto altamente lipofílico com um relativo volume de distribuição alto, tem demonstrado que possui um valor absoluto comparável entre indivíduos obesos e não obesos. Compostos menos lipofílico geralmente apresentam pouca ou nenhuma modificação no volume de distribuição na obesidade. (BLOUIN; WARREN, 1999).

É particularmente importante caracterizar as mudanças no volume de distribuição quando é necessário um rápido início do efeito do fármaco, uma vez que a concentração máxima, após a administração de dose única, é em grande parte determinada pelo volume de distribuição. Um efeito de início rápido é clinicamente relevante com fármacos anestésicos, anticoagulantes e antibióticos (KNIBBE *et al*, 2015).

Metabolismo

O fígado desempenha um papel importante no metabolismo dos medicamentos. Indivíduos obesos muitas vezes apresentam um quadro de esteatose

hepática ou doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), o que pode levar a mudanças consideráveis na função hepática. Esses fatores poderiam ter um impacto significativo na expressão e na atividade de enzimas metabolizadoras de fármacos, levando a mudanças farmacocinéticas (BLOUIN; ENSOM, 2006; CHO; YOON; KIM, 2013).

O grau de dano hepático parece ser proporcional ao grau de obesidade, no entanto, os efeitos da obesidade relacionada com alterações fisiopatológicas e morfológicas sobre o metabolismo hepático de fármacos ainda não estão bem esclarecidos (BLOUIN; ENSOM, 2006).

Alguns dados sugerem que as atividades das isoformas hepáticas do citocromo P450 são alteradas (CHEYMOL, 2000), mas nenhuma visão clara do metabolismo hepático do fármaco na obesidade está atualmente disponível.

Eliminação de primeira passagem

Alguns fármacos são eliminados pelo fígado ou parede intestinal logo após sua administração por via oral. Este pode ser metabolizado na parede intestinal, como por exemplo pelo sistema enzimático CYP3A4, ou mesmo no sangue do sistema portal. Porém o fígado é mais comumente responsável pelo metabolismo antes que o fármaco alcance a circulação sistêmica (KATZUNG, 2010; RANG *et al*, 2016).

Estudos em indivíduos obesos humanos, usando substratos CYP-específicos mostraram uma diminuição nas atividades do CYP3A e CYP2E1, entretanto, não há dados conclusivos para outras CYP isoenzimas (EDELMAN; CHERALAB; STANCZYK, 2010).

Clearance Renal (depuração)

Este parâmetro farmacocinético relaciona a velocidade de eliminação de um fármaco à sua concentração plasmática. Apresenta como definição o volume de plasma que contém a quantidade da substância removida pelos rins na unidade de tempo (KATZUNG, 2010; RANG *et al*, 2016). É um parâmetro farmacocinético essencial na elaboração de um regime de dose de manutenção, pois é inversamente relacionado à concentração plasmática (HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010; KNIBBE *et al*, 2015).

Os atributos físico-químicos de um fármaco têm pouco impacto sobre este parâmetro, sendo prioritariamente controlado pela fisiologia do indivíduo (HANLEY; HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010).

O processo de excreção renal consiste em filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Em seu estudo, Pai (2010) relatou que pacientes obesos apresentaram uma taxa de filtração glomerular 62% maior. Portanto, acredita-se que a obesidade afeta a função renal, o que pode levar a alterações na excreção de fármacos renais. Já na reabsorção tubular, os dados são controversos e insuficientes (BLOUIN; WARREN, 1999; CHO; YOON; KIM, 2013)

Embora a depuração de fármacos possa ser afetada pela obesidade, o aumento nesta depuração não irá refletir necessariamente em mudanças na meia-vida de um fármaco (BLOUIN; WARREN, 1999).

Tempo de meia vida ($T_{1/2}$)

Pode ser definido como o tempo necessário para que a metade da quantidade do fármaco seja eliminada do organismo (KATZUNG, 2010; STORPIRTIS, 2011).

A meia-vida de um fármaco pode estar relacionada tanto com o volume de distribuição quanto com o *clearance*. O V_d e o *Clearance* são entidades biologicamente independentes, tendo o V_d dependência das propriedades físico-químicas do fármaco e o *Clearance* da fisiologia do indivíduo. Como o tempo de meia vida depende de ambos, mudanças neste parâmetro pode refletir mudança no volume de distribuição, no *clearance* ou em ambos (HANLEY; HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010; KATZUNG, 2010).

Toxicidade

A toxicidade das substâncias pode mudar com a obesidade. Podem ocorrer possíveis aumentos no metabolismo e os fármacos podem ser convertidos em metabólitos tóxicos em taxas mais elevadas; no entanto, fármacos tóxicos também podem ser convertidos em metabólitos inativos em taxas mais elevadas. Alterações na depuração, no volume de distribuição, na biodisponibilidade ou na farmacodinâmica podem afetar o potencial tóxico de um medicamento, assim como mudanças nos

mecanismos de excreção também podem alterar a toxicidade de um composto através do aumento do seu tempo de exposição devido a uma depuração diminuída (BLOUIN; WARREN, 1999).

Não é surpreendente a escassez de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos relativo à dosagem em pacientes obesos, uma vez que esta informação não é necessária para que os órgãos regulatórios concedam a aprovação dos medicamentos no desenvolvimento destes (ERSTAD, 2002).

Na fase pré-comercialização, os estudos podem envolver pacientes com uma certa variação de peso, porém a estratificação destes dados raramente é realizada antes do início do estudo, sendo limitado o número de pacientes com peso muito acima ou abaixo do peso considerado normal. Ainda, uma vez que o fármaco recebe a aprovação da agência regulatória, há pouco incentivo pelo fabricante para condução de estudos de dosagem em grupos de pesos variados. Portanto, na ausência de diretrizes estabelecidas para administração de medicamentos em pacientes obesos, resta a escolha de uma fórmula adequada para chegar a dosagem recomendada (ERSTAD, 2002; HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010)

Além do mais, faz-se importante lembrar que devido à comorbidades associadas ao quadro de obesidade, este grupo populacional apresenta uma alta prevalência da necessidade de uso, inclusive precocemente, de terapia medicamentosa, tornando mais ainda urgente a necessidade de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos específicos (BLOUIN; WARREN, 1999; CHO; YOON; KIM, 2013; KNIBBE *et al*, 2015).

Embora existam diversas pesquisas e artigos de revisão descrevendo as alterações fisiopatológicas causadas pela obesidade e o seu potencial impacto na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, estes resultados ainda são inconsistentes e seus possíveis impactos ainda não estão claros (JAIN *et al*, 2011).

1.2 Cirurgia bariátrica

Existem diversas abordagens clínicas utilizadas no enfrentamento da obesidade, entre estas estão a dieta, exercício, terapia comportamental e farmacológica. Entretanto, quando todos estes tratamentos não são capazes de atingir seu objetivo, pelos mais diversos fatores, os obesos mórbidos podem ser elegíveis

para realização da cirurgia bariátrica como último recurso (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2005; EDWARDS; ENSOM, 2012).

Como indicações gerais para as cirurgias bariátricas, o Conselho Federal de Medicina (2015) estabelece pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² e pacientes com IMC acima de 35 kg/m² portadores de comorbidades que ameacem a vida, tais como: diabetes, apnéia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonare* e síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofageano com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome de ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (*pseudotumor cerebri*), estigmatização social e depressão (CFM, 2015).

O Conselho Federal de Medicina recomenda ainda que, os pacientes sejam maiores de 16 anos e que o paciente tenha tido um tratamento clínico prévio insatisfatório de, pelo menos, dois anos. Também recomenda-se a idade máxima de 65 anos (CFM, 2015).

Em 2004, Buchwald e Williams publicaram em seu artigo dados coletados a partir de uma pesquisa realizada com os presidentes das sociedades nacionais de diversos países da Federação Internacional de Cirurgia de Obesidade (IFSO) e concluíram que a cirurgia bariátrica se encontrava em expansão exponencial, com o intuito de enfrentar a epidemia global de obesidade mórbida encontrada na época.

Esta previsão no aumento do número de pacientes operados se confirma no Brasil. Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015 foram realizadas 72 mil, 80 mil, 88 mil, 93,5 mil cirurgias bariátricas, respectivamente. Já no ano de 2016, este número continuou crescendo, com cerca de 100.512 pacientes operados com este tipo de procedimento cirúrgico. O Brasil é considerado o segundo país do mundo em número de cirurgias realizadas e as mulheres representam 76% dos pacientes (SBCBM, 2017).

Este aumento dos procedimentos de cirurgia bariátrica se deve a vários fatores. Primeiro, a taxa crescente de obesidade levou mais pessoas a procurarem a cirurgia como opção de tratamento. Segundo, evidências acumuladas identificam que as comorbidades associadas à obesidade também aumentou a procura por este

procedimento. O terceiro fator se deve a falta de eficácia, a longo prazo, entre os tratamentos não cirúrgicos na perda de peso (ELDER; WOLFE, 2007). Como resultado, a cirurgia bariátrica é atualmente considerada o tratamento mais eficaz e duradouro para obesidade grave (BUCHWALD; WILLIAMS, 2004; MAGGARD *et al*, 2005; ELDER; WOLFE, 2007; DARWICH *et al*, 2012).

Outros fatores tais como avanços tecnológicos (por exemplo, a introdução de abordagens laparoscópicas), diminuição da mortalidade, aumento da segurança no procedimento, maior conscientização sobre o procedimento entre pacientes e médicos, atenção da mídia, maior acesso através de planos de saúde influenciaram o aumento contínuo dos procedimentos cirúrgicos bariátricos realizados, desde que as operações foram introduzidas na década de 1950 (ELDER; WOLFE, 2007).

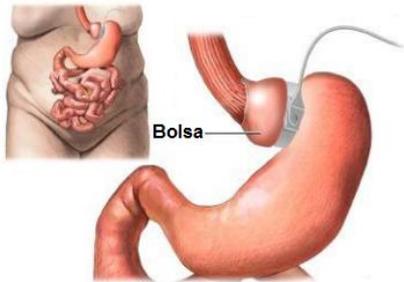
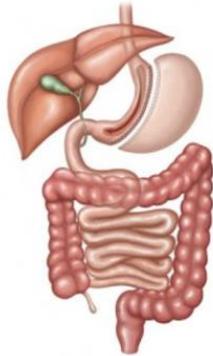
Mundialmente existem inúmeros procedimentos bariátricos, com diversas variações (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2005). No Brasil, existem quatro modalidades de técnicas cirúrgicas aprovadas pelo Conselho Federal de Medicina (2015), sendo estas classificadas como cirurgias não derivativas e cirurgias derivativas.

As cirurgias não derivativas são aquelas que não desviam o trajeto do alimento pelo tubo digestório, são técnicas que restringem o tamanho do estômago para que o paciente se sinta saciado com uma menor quantidade de alimentos. As modalidades aprovadas no Brasil, técnica cirúrgica, representação ilustrativa, bem como vantagens e desvantagens podem ser observadas no QUADRO 2.

Já as cirurgias derivativas são aquelas que desviam o trajeto do alimento através do tubo digestório e por diversos mecanismos de ação que incluem má absorção de gorduras e levam a perda ponderal significativa em longo prazo (CFM, 2015). As modalidades aprovadas no Brasil, técnica cirúrgica, representação ilustrativa, bem como vantagens e restrições podem ser observadas no QUADRO 3.

Este último tipo de modalidade de cirurgias têm efeitos independentes da perda de peso ao modificar a produção de hormônios gastrintestinais, cujos efeitos podem afetar a saciedade e a secreção de insulina pelo pâncreas, entre outros mecanismos, como alteração de secreção de ácidos biliares secundários e até modificação da microbiota intestinal (CFM, 2015).

Quadro 2 – Modalidades de técnicas cirúrgicas não derivativas aprovadas no Brasil.

BANDA GÁSTRICA AJUSTÁVEL	
<p>Uma prótese de silicone é colocada em torno do estômago proximal, moldando ao formato de uma ampulheta. O diâmetro interno da banda pode ser regulado no pós-operatório por injeção de líquido no reservatório situado no subcutâneo.</p>	
Vantagens	<p>Método reversível, pouco agressivo, permite ajustes individualizados no diâmetro da prótese. Mínimas repercussões nutricionais. Sua retirada possibilita realizar outros procedimentos bariátricos. Não há secção e sutura do estômago. Baixa morbimortalidade operatória e retorno precoce às atividades habituais.</p>
Restrições	<p>Perda de peso pode ser insuficiente a longo prazo; exige estrita cooperação do paciente em seguir as orientações dietoterápicas; riscos inerentes ao uso permanente de corpo estranho; inadequada para alguns pacientes: comedores de doce, portadores de esofagite de refluxo e hérnia hiatal volumosa; possibilidade de ocorrência de complicações a longo prazo, como migração intragástrica da banda, deslizamento da banda e complicações com o reservatório. Os resultados pobres e o alto índice de reoperação deixam a indicação desta técnica como exceção.</p>
GASTRECTOMIA VERTICAL	
<p>Restrição gástrica, com remoção de 70% a 80% do estômago proximal ao antro.</p>	
Vantagens	<p>Não exclui o duodeno do trânsito alimentar, portanto não interfere no sítio de absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B; pode ser transformada, em caso de insucesso, em qualquer outra técnica bariátrica regulamentada; permite o acesso às vias biliar e pancreática por métodos endoscópicos habituais.</p>
Restrições	<p>Método irreversível, que pode produzir complicações de alta gravidade e difícil tratamento, como a fístula junto a ângulo de His (esôfago-gástrico), porém em baixa incidência; existem dados que demonstram perda de peso aceitável em longo prazo, melhor que a banda gástrica ajustável, porém menor que outros procedimentos derivativos.</p>

Fonte: Conselho Federal de Medicina (2015)

Figura gastrectomia vertical: site sbcbm.org.br

Figura banda gástrica ajustável: Site www.verywell.com

Quadro 3 – Modalidades de técnicas cirúrgicas derivativas aprovadas no Brasil.

CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA COM RECONSTITUIÇÃO EM Y DE ROUX SEM RESSECÇÃO GASTROINTESTINAL (BYPASS GÁSTRICO)	
<p>Redução da capacidade gástrica para um volume de aproximadamente 20 ml. O estômago remanescente, assim como o duodeno e os primeiros 50 cm de jejuno, ficam permanentemente excluídos do trânsito alimentar. O pequeno reservatório gástrico é então anastomosado a uma alça jejunal. As secreções provenientes do estômago e do duodeno excluídos desembocam no jejuno por uma anastomose.</p>	
Vantagens	Perda de peso adequada e duradoura, com baixo índice de insucesso; trata também a doença do refluxo gastroesofageano; apresenta taxas aceitáveis de complicações em longo prazo; é potencialmente reversível, embora com dificuldade técnica; apresenta bons resultados em termos de melhoria da qualidade de vida e doenças associadas.
Restrições	Tecnicamente mais complexa; acesso limitado ao estômago excluído e ao duodeno para métodos radiológicos e endoscópicos; passível de complicações, como deiscência de suturas; maiores chances de deficiências proteicas e anemia do que as cirurgias restritivas.
DERIVAÇÕES BILEOPANCREÁTICAS	
<p>Derivação bílio-pancreática com gastrectomia horizontal (cirurgia de Scopinaro) Derivação bílio-pancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro (cirurgia de duodenal switch).</p>	
<p>Essa técnica se configura em um procedimento de <i>bypass</i> da secreção biliopancreática, que passa a ter contato com os alimentos somente no intestino delgado distal (50 a 70 cm distante da válvula ileocecal), bem próximo ao intestino grosso. A alça alimentar tem seu tamanho reduzido, passando a medir somente 2,0 a 2,5 metros entre o estômago e o intestino grosso.</p> <p>A <i>Duodenal Switch</i> se traduz em uma gastrectomia realizada no sentido vertical, retirando o fundo, permanecendo pequena parte do antro, e formando um remanescente gástrico em forma de meia lua.</p>	
Vantagens	Há menor restrição da ingestão alimentar; são muito eficazes em relação à perda de peso e manutenção em longo prazo; o reservatório gástrico é completamente acessível aos métodos de investigação radiológica e endoscópica.
Restrições	Mais sujeitas às complicações nutricionais e metabólicas de controle mais complexo, tais como deficiência de vitaminas lipossolúveis, deficiência de vitamina B12, cálcio e ferro; desmineralização óssea; úlcera de boca anastomótica; aumento do número de evacuações diárias, com fezes e flatos muito fétidos.

Fonte: Conselho Federal de Medicina (2015) / ZEVE; JUNIOR, 2012.

Figuras: Site www.verywell.com

Dos procedimentos cirúrgicos bariátricos, o principal representante é o *Byass* gástrico com derivação em Y de Roux (RYGB), considerado como técnica padrão-ouro devido a sua reprodutibilidade de resultados, sendo a intervenção cirúrgica mais realizada no mundo. A combinação de reservatório gástrico pequeno e componente disabsortivo causado pela reconstrução em Y de Roux, faz com que o obeso mórbido tenha sua capacidade de ingestão e absorção reduzidas e conseqüentemente uma grande perda de peso (WANG; ZHANG, 2009; BROCKS et al, 2012).

Neste tipo de procedimento, para restringir ingestão de alimentos, é feita, por grampeamento ou transecção, uma bolsa no estômago de pequena capacidade de armazenamento. Esta bolsa pequena produz muito menos ácido gástrico e tem um pH maior do que o estômago como um todo. Em seguida, parte do jejuno (denominado Y de Roux) é anastomosado lateralmente à bolsa gástrica. A conexão da bolsa do estômago ao jejuno é de ≈ 1 cm de diâmetro para diminuir o esvaziamento do estômago e manter um sentimento de plenitude por um longo período de tempo. A porção desviada do duodeno (que está ligada à parte inferior do estômago) e parte do jejuno é conectada ao Y de Roux, para permitir a passagem de um pouco de enzimas digestivas e de sais biliares e pancreáticos, com o intuito de facilitar a digestão (MILLER; SMITH, 2006; EDWARDS; ENSOM, 2012).

Por modificar o trato digestivo, esta técnica cirúrgica irá ocasionar alguns rearranjos anatômicos, como alteração do fluxo biliar, restrição do tamanho do estômago, fluxo de nutrientes alterados, manipulação vagal e modulação dos hormônios adiposos e entéricos. Além das alterações no trato digestivo, também é observado mudanças relacionadas à inflamação e sistema imunológico. Juntos, estes fatores podem alterar a composição da microbiota (ARON-WISNEWSKY; DORÉ; CLEMENT, 2012).

Em uma meta análise, Buchwald e colaboradores (2004) constataram que em indivíduos com obesidade mórbida, a cirurgia bariátrica reverteu, eliminou ou melhorou significativamente a diabetes, hiperlipidemia, hipertensão e a apneia obstrutiva do sono (BUCHWALD *et al*, 2004).

Em respeito à diabetes tipo 2, mais do que três quartos dos pacientes diabéticos apresentaram remissão de seu quadro após a cirurgia bariátrica. Dos pacientes que não apresentaram esta remissão controlada, mais da metade mostrou melhora considerável; também, cerca de 85% dos pacientes com diabetes

experimentaram melhora no curso da doença após a cirurgia bariátrica. Em relação a apneia do sono obstrutiva, a melhora do quadro foi expressiva, na faixa de 80% ou mais (BUCHWALD *et al*, 2004).

A perda do excesso de peso, na faixa de 45 kg, demonstrou uma melhora da aparência, nas oportunidades econômicas e sociais, conseqüentemente levou um aumento considerável da qualidade de vida destes pacientes (BUCHWALD *et al*, 2004).

Após a cirurgia, também foi relatado um aumento na percepção do bem-estar, da função social, na autoimagem corporal, da autoconfiança, na capacidade de interagir com outros e no tempo gasto em atividades recreativas e físicas. Também foi demonstrado um aprimoramento na produtividade e nas oportunidades econômicas, incluindo novos e melhores empregos remunerados (BUCHWALD *et al*, 2004).

1.2.1 Cirurgia bariátrica e farmacocinética

Como revisado anteriormente, a cirurgia bariátrica leva a alterações anatômicas que podem interferir nos processos farmacocinéticos de diversas classes de medicamentos. Atualmente não há diretrizes consensuais para a administração de fármacos nestes pacientes e existem algumas incertezas quanto à previsão de como a cirurgia bariátrica pode influenciar a farmacocinética de específicos fármacos (BROCKS *et al*, 2012).

Um estudo publicado no ano de 2005 por Zingmond, McGory e Ko, demonstrou que os pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica do tipo RYGB apresentaram o dobro de taxa de hospitalização no ano seguinte à cirurgia comparado ao ano anterior em que precedia o procedimento (19,3% vs 7,9% < >0,001). Antes da cirurgia, os motivos mais comuns para admissão hospitalar eram problemas relacionados à obesidade, como por exemplo, osteoartrite, celulite nas extremidades inferiores e cirurgias eletivas. Após a realização da RYGB, os motivos mais comuns que levaram a procura do serviço de saúde estavam relacionados a complicações do procedimento cirúrgico, como por exemplo, reparo de hérnia ventral e revisão gástrica.

Dado o aumento do número de cirurgias realizadas e o aumento na taxa de procura de serviço de saúde, após a realização deste procedimento, existe uma crescente preocupação relacionada à administração de medicamento nestes pacientes que foram submetidos à cirurgia (MILLER; SMITH, 2006). Porém, há uma escassez na literatura sobre este manejo.

Diversos fatores em potencial devem ser levados em consideração no efeito da cirurgia bariátrica em Y de Roux na farmacocinética dos fármacos na tentativa de manter a eficácia farmacológicas dos mesmos (DARWICH *et al*, 2012),

Dentro desse raciocínio, podem-se fazer algumas considerações: primeiro, quase todos os fármacos orais são absorvidos pelo intestino delgado proximal, o qual é desviado após os procedimentos cirúrgicos derivativos. Segundo, desordens de esvaziamento gástrico, diminuição da exposição à mucosa e alterações na dissolução e solubilidade do fármaco e alteração do pH intestinal, são fatores adicionais que podem prejudicar a absorção do medicamento. Em terceiro lugar, o metabolismo dos fármacos pelas enzimas intestinais do citocromo P450 (por exemplo, CYP3A4, CYP2C19) demonstrou ser um importante determinante na biodisponibilidade oral dos medicamentos e a exposição do fármaco a estas enzimas pode ser alterada após a cirurgia (STEIN *et al*, 2014).

Em relação ao esvaziamento gástrico, em 1982, Horowitz e colaboradores, realizaram uma avaliação do esvaziamento gástrico em pacientes submetidos à cirurgia RYGB e constaram que após a cirurgia, comparando com o controle de indivíduos não obesos, o esvaziamento gástrico de uma refeição sólida foi consideravelmente retardada, porém o esvaziamento gástrico de refeições líquidas foi mais rápido. Já outros autores relatam que alguns pacientes não demonstram retardo na taxa de esvaziamento gástrico, enquanto outros mostram uma taxa de esvaziamento mais rápida (AKKARY *et al*, 2009).

Embora o tempo de esvaziamento gástrico possa ser alterado após o RYGB, não se espera que isso altere o conjunto de extensão da absorção de fármacos por si só, pois a área sob a curva de concentração *versus* tempo (ASC) é principalmente afetada pela área de absorção do intestino delgado (BROCKS *et al*, 2012).

No quesito físico, os fármacos são mais absorvidos em soluções aquosas do que em soluções lipídicas, suspensões ou na forma sólida. Quando as medicações são dadas em comprimidos, os tempos para sua desintegração e dissolução irão afetar a sua absorção. Em ensaios clínicos, para contabilizar e ajustar estes fatores do medicamento a ser testado, são utilizados voluntários que não apresentam alterações do trato gastrointestinal (MILLER; SMITH, 2006).

A desintegração do fármaco é o primeiro passo necessário para sua absorção, e para isto é necessário que ela se torne solúvel no meio gastrointestinal, podendo ser um fator limitante para fármacos de apresentação sólida (PADWAL;

BROCKS; SHARMA, 2010). O processo cirúrgico pode interferir nesta desintegração do fármaco, devido à diminuição dos volumes de secreções gástricas ocasionado pela reconstrução gástrica, diminuindo a desintegração do medicamento e conseqüentemente sua absorção (BROCKS *et al*, 2012).

Outro fator que pode alterar a solubilidade dos fármacos é o pH. Medicamentos mais solúveis a um pH ácido são absorvidos pelo estômago e aquelas que são mais solúveis em ambientes alcalinos são absorvidas no intestino delgado. Existem também alguns fármacos que dependem das enzimas intestinais para auxiliar em sua absorção, portanto, em pacientes operados com a técnica de *bypass* gástrico Y de Roux, a pequena bolsa remanescente produz muito menos ácido clorídrico do que o estômago intacto, este fator pode levar à diminuição da absorção da solubilidade de fármacos que dependem de um ambiente ácido (MILLER; SMITH, 2006; PADWAL; BROCKS; SHARMA, 2010).

Já os fármacos que têm pouca solubilidade em água, podem apresentar uma dissolução limitada, pois estes agentes dependem da presença de sais biliares para se tornar mais solúvel. Devido ao desvio realizado durante a cirurgia RYGB, há uma redução na mistura entre o fármaco e as secreções biliopancreáticas. Assim, a absorção de medicamentos que dependem de sais biliares para melhorar sua solubilidade pode ser comprometida pós-RYGB e, com isso, também pode haver um declínio da sua absorção (BROCKS *et al*, 2012).

Ao desviar grandes porções do intestino delgado, a cirurgia RYGB acaba reduzindo drasticamente a área de superfície de absorção do medicamento, principalmente naqueles que apresentam longas fases de absorção, ou seja, que necessitam permanecer no intestino por períodos prolongados para serem completamente dissolvidos e absorvidos. Esta classe é predisposta a apresentar uma menor taxa de absorção, quando administrados em pacientes que foram submetidos a esta cirurgia, portanto medicamentos com apresentação de liberação prolongada devem ser evitadas nesta população. Para superar esse problema, estas medicações de liberação prolongada devem ser substituídas por fármacos de liberação imediata, podendo exigir uma maior frequência de administração destes (MILLER; SMITH, 2006).

Após os pacientes serem submetidos à cirurgia, além da modificação óbvia do peso corporal, também ocorrem modificações bioquímicas que são passíveis de agir como fatores de interferência na farmacocinética dos fármacos, entre estas estão,

alterações nas ligações de proteínas plasmáticas, nas enzimas metabolizadoras e nas proteínas transportadoras (BROCKS *et al*, 2012).

É muito usual os pacientes obesos apresentarem um aumento nas concentrações de lipídios sanguíneos e, após a cirurgia e perda de peso, essas concentrações retornarem a valores normais. Para fármacos que apresentam ligação com lipoproteínas de baixa densidade, isto pode acarretar um aumento na fração de fármaco livre, podendo levar a um aumento do seu volume de distribuição e possível aumento na sua depuração (*clearance*) (BROCKS *et al*, 2012).

O citocromo P450 (CYP) 3A4 está entre as proteínas mais significativas que afetam a absorção oral de fármacos, sendo a enzima metabolizadora em maior abundância no trato gastrointestinal, expressa ao longo de todo o intestino delgado, com expressão ligeiramente aumentada no duodeno em direção ao jejuno e uma expressão gradualmente reduzida no jejuno distal e no íleo. Com base na distribuição relativa do CYP3A4 intestinal, o duodeno e o jejuno proximal representam 20-40% da atividade intestinal total do CYP3A4 (DARWICH *et al*, 2012; CHAN *et al*, 2015). Portanto, um fator que também deve ser levado em conta, é que o desvio do intestino proximal pode diminuir o metabolismo de primeira passagem por CYP3A4, e assim diminuir a biodisponibilidade dos fármacos (SKOTTHEIM *et al*, 2009).

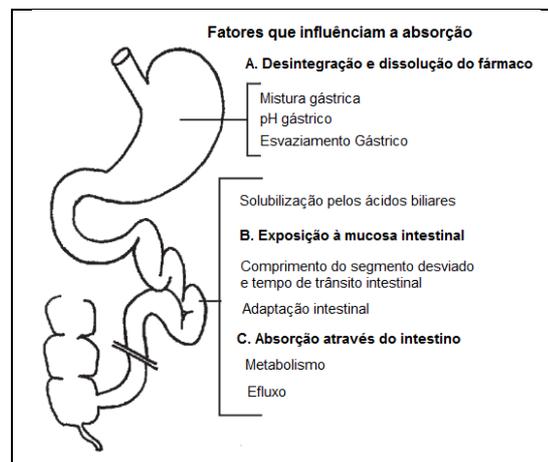
Na membrana apical de células secretoras encontradas na parede intestinal também é encontrada uma proteína cuja principal função é a de excreção de fármacos e seus metabólicos (bomba de efluxo) e desempenha um papel crítico na disposição de diversos fármacos, a glicoproteína-P (ZHOU, 2008). Esta proteína tem sua expressão aumentada no intestino delgado proximal em direção à porção distal, conseqüentemente, o desvio do intestino proximal pode aumentar a influência relativa da glicoproteína-P na redução dos níveis de fármacos que são sujeitos à ação desta proteína (PADWAL; BROCKS; SHARMA, 2010).

Quando um medicamento administrado por via oral dissolve-se, deve atravessar a parede intestinal, alcançar o fígado através da circulação portal e, em seguida, entrar na circulação sistêmica para se distribuir em vários tecidos no corpo. Porém, somente fármacos não ionizados podem se difundir passivamente através das membranas celulares. Fármacos ionizados podem necessitar de um transporte ativo para atravessar as membranas celulares. Isto pode ocorrer através de proteínas transportadoras (SMITH; HENRIKSEN; COHEN, 2011).

Estas proteínas transportadoras estão tipicamente localizadas nas membranas apicais ou basolaterais dos enterócitos e podem desempenhar um papel tanto de influxo quanto de efluxo de fármacos das células. Os medicamentos têm afinidades pré-determinadas para vários tipos de proteínas transportadoras e suas interações com estes transportadores auxiliam na determinação da extensão da sua absorção. Alguns destes transportadores de influxo apresentam altos níveis de expressão no duodeno e no jejuno (OATPs e PEPT-1), por isto, fármacos que dependem destes transportadores podem ter sua absorção prejudicada devido ao desvio realizado pelo procedimento cirúrgico, diminuindo a exposição destes agentes aos seus transportadores (SMITH; HENRIKSEN; COHEN, 2011).

Quase todos os agentes orais são absorvidos pelo intestino delgado, que é desviado em vários procedimentos bariátricos. O esvaziamento gástrico atrasado, à diminuição da exposição à mucosa intestinal, as alterações na dissolução e solubilidade do fármaco resultantes das alterações do pH intestinal são fatores que podem prejudicar a absorção dos medicamentos. Na FIGURA 1, encontra-se um resumo sobre as principais modificações ocasionadas pela cirurgia bariátrica Bypass gástrico em Y de Roux no processo de absorção dos fármacos.

Figura 1 – Principais modificações ocasionadas pela cirurgia bariátrica Bypass gástrico em Y de Roux na absorção dos fármacos.



Fonte: Adaptado de PADWAL; BROCKS; SHARMA (2010).

Para resumir, o efeito da cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos, das mais variadas medicações, parecem ser específicas de acordo com as propriedades de cada fármaco. Em alguns casos, podem ocorrer substanciais reduções na absorção, necessitando um ajuste da dose. Ainda existe uma escassez de dados que examinam a influência dos procedimentos cirúrgicos nestes processos (PADWAL; BROCKS; SHARMA, 2010).

1.3 Antibióticos

O descobrimento da penicilina, um dos maiores marcos da história da medicina, pode ser classificado como um acidente de sorte, embora tenha começado com um erro. Em 1928, depois de retornar do feriado, Alexander Fleming, um bacteriologista que trabalhava no hospital de St. Mary em Londres, notou que uma de suas placas de Petri, contendo *estafilococos* (que havia sido deixada por ele durante o feriado), estava contaminada por fungo e que este contaminante fúngico estava afetando a crescimento das bactérias próximas. Em análises posteriores, ele descobriu que este fungo se tratava do *Penicillium notatum*, devido a isto, a molécula antibacteriana produzida por ele foi chamada de penicilina. (LIGON, 2004; LOBANOVSKA; PILLA, 2017).

Após sua descoberta, Fleming gravou suas observações no artigo no *The British Journal of Patologia Experimental* em 1929, onde ele mostrou que a penicilina era capaz de inibir o crescimento bacteriano *in vitro*, porém ele não conseguiu purificar a penicilina ou caracterizar sua atividade (LIGON, 2004; LOBANOVSKA; PILLA, 2017).

Posteriormente, em 1939, o artigo da Fleming serviu de base para Howard Florey e Ernst Chain, cientistas de Oxford que estavam em busca de agentes antimicrobianos, conseguirem purificar e produzir quantidade suficiente de penicilina para realizar os primeiros ensaios (LIGON, 2004; LOBANOVSKA; PILLA, 2017).

Após estes fatos, deu-se início ao uso de uma das formas mais bem-sucedidas de medicamento na história da medicina: os antibióticos. Não é necessário reiterar quantas vidas salvaram e quão significativamente contribuíram para o controle de doenças infecciosas, que foram, em grande parte da existência humana, as principais causas de morbimortalidade (AMINOV, 2010).

Apesar de sua grande importância, o uso excessivo desta classe de fármaco é um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento e disseminação de resistência antimicrobiana (ZANNI *et al*, 2017). Isso se tornou uma séria ameaça para a saúde pública, principalmente devido ao surgimento e propagação de bactérias altamente resistentes e devido ao atual momento, em que há poucos agentes antimicrobianos em pesquisa e desenvolvimento (SONG, 2003; WHO, 2014; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014).

A resistência a antibióticos é um complexo desafio global de saúde pública, não existindo uma estratégia simples ou singular que irá conter completamente a

disseminação de organismos infecciosos que se tornaram resistentes aos medicamentos antimicrobianos disponíveis (WHO, 2014).

O desenvolvimento desta resistência é um fenômeno que ocorre naturalmente em microrganismos, porém é acelerado através da pressão seletiva exercida pelo uso ou mau uso desta classe de medicamentos, em humanos e animais (WHO, 2014). Este quadro é evidente entre bactérias que causam graves Infecções em seres humanos, tanto gram-positivas quanto gram-negativas (ECDC/EMA, 2009).

Anualmente, cerca de 25.000 pacientes morrem na União Europeia devido à infecção causada por microrganismos múltiplos resistentes. Estas infecções resultam em custos extras na área da saúde e perda de produtividade, gerando um custo de 1,5 bilhões de euro por ano (ECDC/EMA, 2009). Nos Estados Unidos, foram feitas descobertas perturbadoras em uma tentativa de estimar os efeitos econômicos causados pela resistência antimicrobiana. Por exemplo, o custo anual para o sistema de saúde dos Estados Unidos foi estimado em 21 a 34 bilhões de dólares, acompanhado de mais de 8 milhões de dias adicionais no hospital (WHO, 2014).

Apesar da magnitude do problema em todo o mundo, o impacto social, na saúde humana e sobre os custos no setor da saúde ainda são amplamente desconhecidos (WHO, 2016).

Apenas 70 anos após a sua introdução, estamos de frente para a possibilidade de um futuro sem antibióticos eficazes para vários tipos de bactérias causadoras de graves agravos à saúde de seres humanos (ECDC/EMA, 2009).

Portanto, numa era de emergência crescente de resistência e falta de novos antimicrobianos, há uma necessidade crescente de otimizar o uso de antigos antibióticos para tratar infecções e promover pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos desta classe (MOUTON *et al*, 2011; WHO, 2014).

1.3.1 Aspectos Farmacocinético/Farmacodinâmicos dos antibióticos

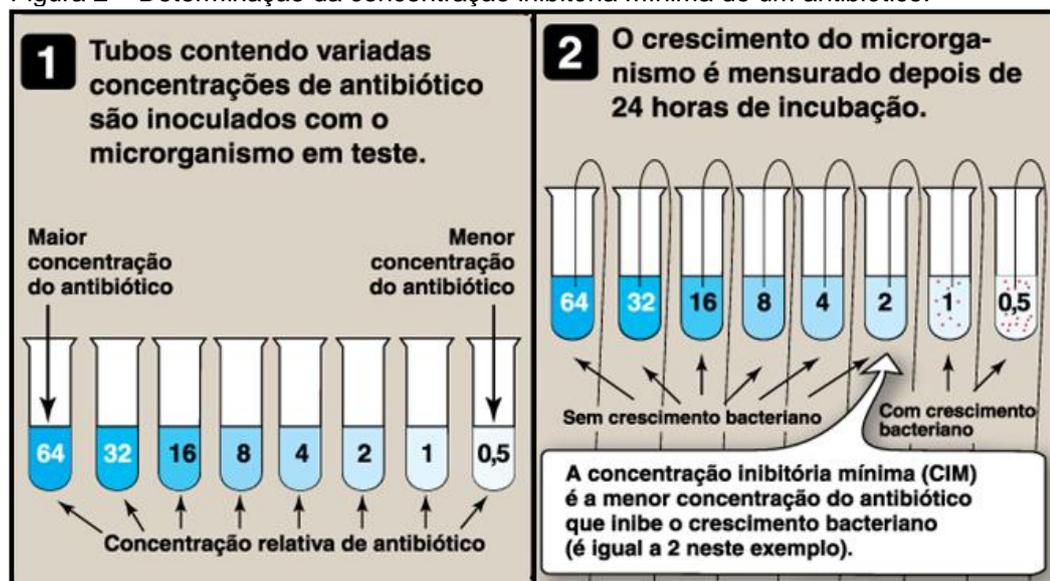
A farmacologia da terapia antimicrobiana pode ser dividida em dois distintos componentes. O primeiro desses componentes é a farmacocinética, ou seja, a absorção, distribuição e eliminação do fármaco pelo organismo e o segundo componente é a farmacodinâmica, que pode ser entendida pela relação entre a concentração sérica do antimicrobiano e seus efeitos farmacológicos e tóxicos. Esses fatores combinados com o esquema de dosagem irão determinar o tempo das

concentrações de fármaco no soro, que por sua vez definem o curso da concentração do fármaco nos tecidos e fluidos corporais (CRAIG, 1998). Portanto, para o monitoramento da relação fármaco *versus* hospedeiro, pode-se realizar a correlação entre estes parâmetros farmacodinâmicos (PD) e farmacocinéticos (PK).

A literatura relata diversos estudos utilizando investigações *in vitro*, em modelos animais e em ensaios clínicos que estabeleceram quais dessas correlações podem fornecer a melhor descrição da atividade bactericida de cada classe de antimicrobianos (CRAIG, 1993; MCKINNON; DAVIS, 2004), onde o parâmetro farmacodinâmico mais utilizado para otimizar terapias antimicrobianas é a concentração inibitória mínima (CIM) do agente antimicrobiano, definido como a concentração mínima exigida necessária para inibir o crescimento de um organismo-teste. Este parâmetro auxilia na estimativa da inibição do crescimento e sua eficácia *in vivo* (BUFFÉ; DE ARAÚJO; DALLA COSTA, 2001; MADIGAN *et al*, 2016).

Para determinar a CIM, tubos contendo diluições seriadas de antibióticos são inoculados com o microrganismo cuja susceptibilidade deve ser testada. Os tubos são incubados e depois levados para determinar a CIM – ou seja, a menor concentração de antibiótico que inibiu o crescimento bacteriano (FIGURA 2). Portanto, para alcançar um tratamento antimicrobiano eficaz, as concentrações de antibiótico obtida nos líquidos corporais devem ser maiores do que a CIM (FINKEL; CUBEDDU, CLARK, 2010).

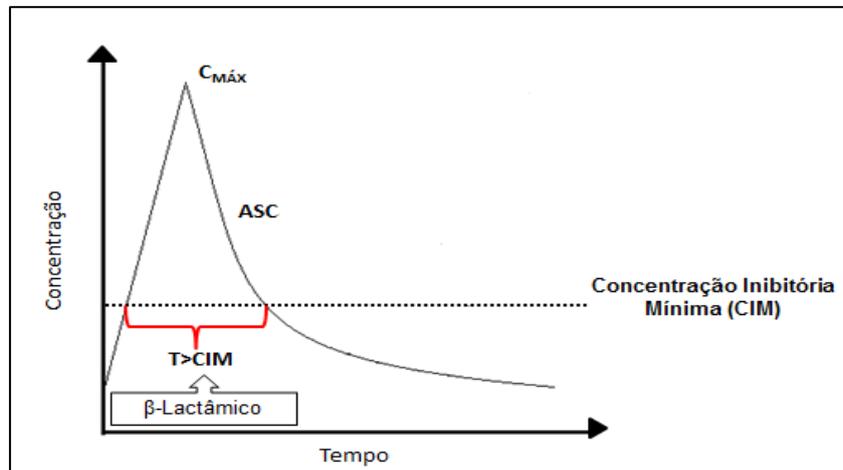
Figura 2 – Determinação da concentração inibitória mínima de um antibiótico.



Fonte: Adaptado de FINKEL; CUBEDDU, CLARK, 2010.

Para os agentes que tem sua ação na parede bacteriana, a atividade bactericida está mais relacionada ao tempo em que a concentração sérica de um determinado agente excede o CIM, ou o tempo percentual acima da CIM, ($T_{>CIM}$). (MCKINNON; DAVIS, 2004), onde o tempo de exposição do fármaco (não ligado à proteínas plasmáticas) acima da concentração inibitória mínima ($T_{>CIM}$) - expressa em percentagem durante o intervalo de dose ($\%T_{>MIC}$) é identificado como o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico para esta classe de antimicrobianos (FIGURA 3) (JACOBS, 2003; CRAIG, 1993; MCKINNON; DAVIS, 2004; BOEKHOLT *et al*, 2016).

Figura 3 - Curva de concentração versus tempo com marcadores farmacocinéticos e farmacodinâmicos.



Em suma, para os β -lactâmicos, a relação PK/PD deve ser utilizada visando à máxima proporção do intervalo entre as doses, no qual o nível de fármaco livre está acima da concentração inibitória mínima, onde o objetivo é que esta concentração permaneça acima deste limiar por aproximadamente 40% deste intervalo entre as doses do medicamento (JACOBS, 2003).

Portanto, para recomendar a dosagem mais eficaz para esta classe de agentes antimicrobianos, é necessário compreender a relação entre estes parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos (JACOS, 2003; MCKINNON; DAVIS, 2004), devendo-se levar em conta que um aumento da dose proporcionará um aumento significativo na C_{max} , enquanto que, um intervalo de dose mais curto, aumentará predominantemente o tempo em que as concentrações permanecem acima da CIM do patógeno infectante (MCKINNON; DAVIS, 2004).

Embora os estudos de resultados farmacodinâmicos em seres humanos sejam frequentemente difíceis de conduzir, sua influência na nossa compreensão da atividade antimicrobiana *in vivo* é inestimável para avaliar a aplicação dos princípios de

dosagem, sendo possível realizar uma correlação em estudos clínicos de farmacocinética aplicando uma abordagem farmacodinâmica (MCKINNON; DAVIS, 2004).

Essas previsões podem ser utilizadas para desenvolver pontos preditivos de erradicação bacteriana, que dependem do perfil farmacocinético, do regime de dosagem e do CIM do antimicrobiano (DAGAN, 2003; SONG, 2003).

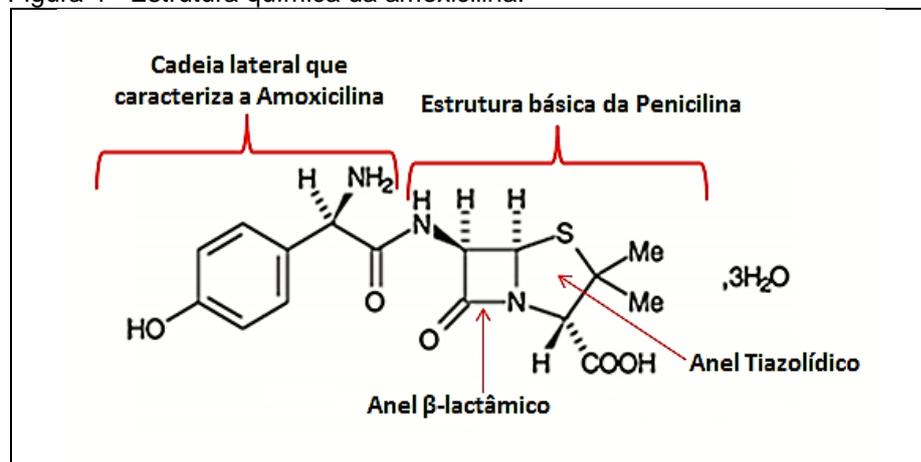
Desse modo, conforme descrito acima, a seleção de um antibiótico deve ser baseada em diversos fatores, incluindo suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, suas características físico-químicas e a fatores relacionados ao paciente e ao patógeno (MCKINNON; DAVIS, 2004).

1.4 Amoxicilina

A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética, semelhante a ampicilina, classificada como um composto β -Lactâmico, assim designado em virtude da presença de seu anel lactâmico singular de quatro membros, sendo descrita pela primeira vez em 1970 (DOLLERY, 1998; VELDE *et al*, 2016).

Como toda penicilina, é composta pela estrutura básica de um anel tiazolídico fixado a um anel β -Lactâmico (KATZUNG, 2010). O que vai determinar sua atividade farmacológica é a presença da sua cadeia lateral, um anel benzila (FIGURA 4), que lhe confere uma maior atividade do que a penicilina contra as bactérias gram-negativas, em virtude de sua maior capacidade de penetrar na membrana externa destes microrganismos, ampliando seu espectro de atividade bacteriana (DOLLERY, 1998; KATZUNG, 2010).

Figura 4 - Estrutura química da amoxicilina.



Fonte: Adaptado de REFAT *et al*, 2014.

1.4.1 Caracterização química

- Trihidrato de Amoxicilina
- $C_{16}H_{19}N_3S \cdot 3H_2O$
- Ácido (6R)-6-[α -D-(4-Hidroxifenil)-glicilamino] penicilâmico

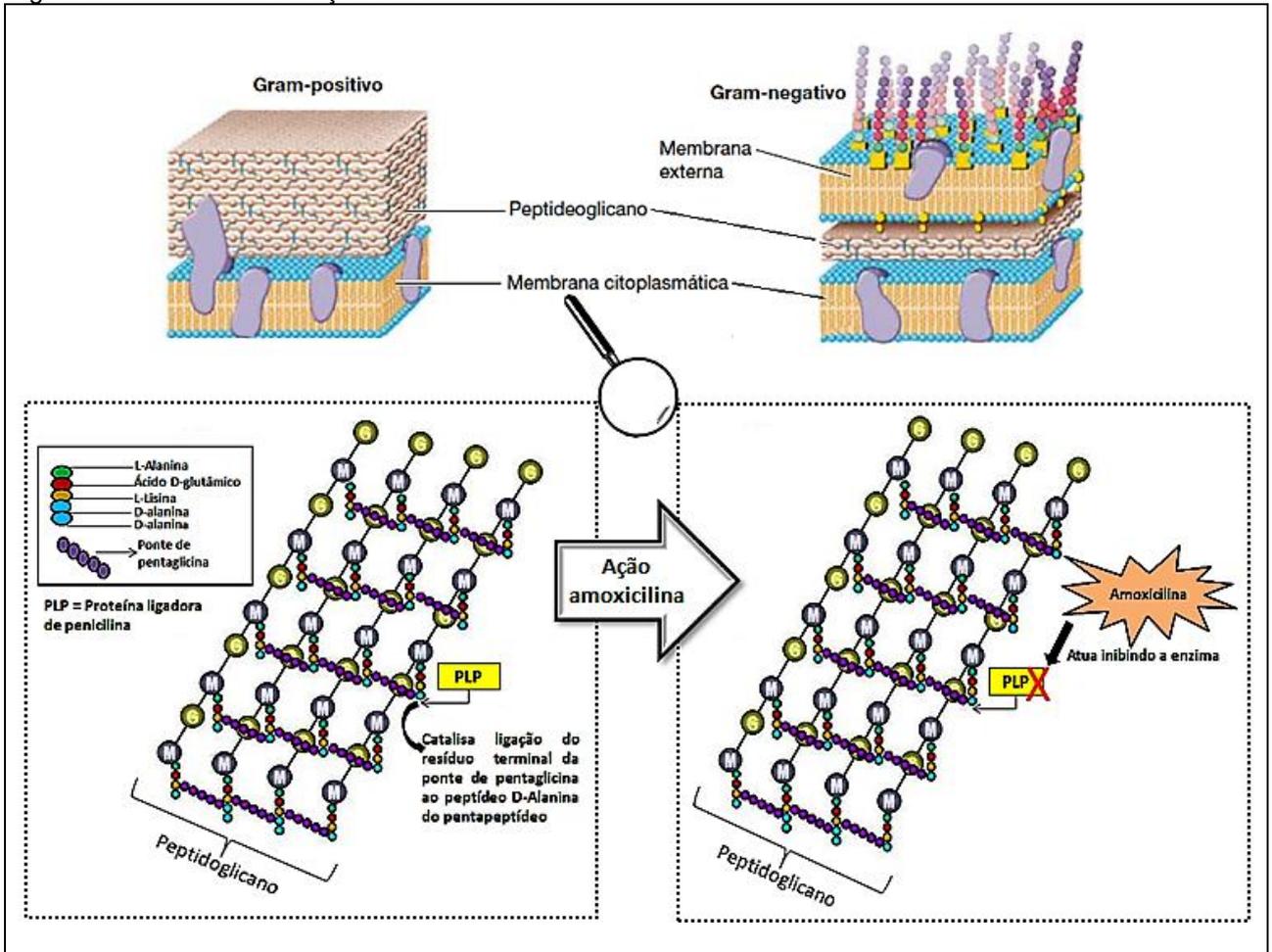
Trata-se de um pó esbranquiçado com discreto odor aromático e um gosto amargo, preparado tanto em sua forma anídrica quanto trihidratada. O sal sódico é utilizado para preparações parenterais ($C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$). A amoxicilina é obtida diretamente por síntese química, ou semi-sinteticamente do composto ácido 6-aminopenicilâmico. Também se encontra disponível combinada com o ácido clavulânico (DOLLERY, 1998).

1.4.2 Mecanismo de ação

O citoplasma das células procarióticas mantém uma concentração elevada de solutos dissolvidos, o que cria uma significativa pressão osmótica; curiosamente, este fato pode ser equiparado à mesma pressão de um pneu de automóvel. Para resistir a isto e evitar sua ruptura, a maioria das células bacterianas possui uma parede reforçada, que além de proteger contra o fato citado, também apresenta uma função de conferir forma e rigidez à célula (MADIGAN *et al*, 2016).

Esta parede celular bacteriana reforçada é constituída de um complexo polímero de polissacarídeos e polipeptídeos de ligação cruzada: o peptidoglicano. Este polissacarídeo contém aminoaçúcares alternados, o *N*-acetilglicosamina e o ácido *N*-acetilmurâmico, que possui um peptídeo com cinco aminoácidos (D-Alanina, ácido glutâmico e L-Lisina ou uma molécula estruturalmente similar, o ácido diaminopimélico - DAP) ligados em seu açúcar (FIGURA 5). Estes componentes estão associados, formando ligações cruzadas, originando uma estrutura repetitiva chamada de tetrapeptídeoglicano (KATZUNG, 2010; MADIGAN *et al*, 2016).

Figura 5 – Mecanismo de ação da Amoxicilina.



Fonte: Adaptado de FOX (Ilustração estrutura do peptidoglicano) disponível em: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter_4_bp.htm> Acesso em: 15/06/17 e MADIGAN *et al* (2016) (Parede celular das bactérias).

No processo de formação desta estrutura, uma enzima denominada transpeptidase é responsável por catalisar a conclusão da ligação cruzada no estágio final da síntese do peptidoglicano, quando o resíduo da glicina terminal da ponte de pentaglicina é ligado ao quarto resíduo do pentapeptídeo (D-alanina) (FIGURA 6). É justamente neste ponto que ocorre a ação da amoxicilina, pois os antibióticos β -lactâmicos são análogos estruturais do substrato D-Ala-D-Ala, ligando-se covalentemente ao local ativo da enzima, inibindo assim a reação de transpeptidação, interrompendo a síntese do peptidoglicano. Como resultado, a parede celular bacteriana torna-se enfraquecida, levando a morte celular. O mecanismo exato responsável pela morte celular ainda não foi totalmente elucidado, porém o processo envolve autolisinas e ruptura da morfogênese da parede celular. (DOLLERY, 1998; KATZUNG, 2010)

Uma vez que a parede celular e seus mecanismos de síntese são exclusivos das bactérias, os antibióticos β -lactâmicos são altamente seletivos e não tóxicos para as células hospedeiras (MADIGAN *et al*, 2016).

1.4.3 Indicações terapêuticas

A amoxicilina é um betalactâmico com amplo espectro bacteriano e boa tolerabilidade (PEI *et al*, 2011; LIEW *et al*, 2014). Possui ação bactericida tanto para bactérias gram-negativas quanto para gram-positivas, porém como ela é destruída pela β -lactamase, a droga é ineficaz na maioria das infecções estafilocócicas *Staphylococcus* resistente e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter* (DOLLERY, 1998; GOTTBORG *et al*, 2014).

De modo geral, a amoxicilina pode ser indicada no tratamento de infecções do trato urinário (p.ex., com *Escherichia coli*), faringo-amigdalite (causada por *Streptococcus Beta-hemolítico*) (CURTIN-WIRT *et al*, 2003), sinusite, otite média (microrganismos comuns incluindo *S.pyrogenes*, *Haemophilus influenza*) (GARRISON *et al*, 2004), infecções das vias respiratórias inferiores: bronquite (infecções mistas comuns) e pneumonia, infecções dermatológicas, no tratamento da gonorreia (DOLLERY, 1998; LIEW *et al*, 2014; RANG *et al*, 2016), infecções intestinais, septicemia por bactérias gram-negativas, tratamento de infecções cirúrgicas e no tratamento e prevenção de endocardites (DOLLERY, 1998).

Todos os usos clínicos da amoxicilina dependem da sua ação em bactérias suscetíveis no local da infecção. Portanto, deve ser utilizada apenas para tratar infecções causadas por bactérias que são normalmente suscetíveis, devendo ser administradas em quantidades adequadas para garantir sua eficácia (DOLLERY, 1998).

Em relação ao tratamento, o QUADRO 4 resume a dose recomendada de amoxicilina de forma geral para adultos e em algumas indicações clínicas específicas.

Quadro 4- Indicações clínicas, dose e frequência recomendada para amoxicilina.

INDICAÇÕES CLÍNICAS	DOSE RECOMENDADA	FREQUÊNCIA	REFERÊNCIA
Dose usual Média (adultos)	250 a 500mg	8/8 h	KATZUNG, 2010
Infecções de ouvido, garganta, trato geniturinário e pele (leve a moderada)	500 mg / 250mg	12/12 h - 8/8 h	LACY <i>et al</i> , 2007
Infecções de ouvido, garganta, trato geniturinário e pele (severa).	875 mg / 500 mg	12/12 h - 8/8 h	LACY <i>et al</i> , 2007
Infecções do trato respiratório inferior	875 mg / 500 mg	12/12 h - 8/8 hs	LACY <i>et al</i> , 2007
Profilaxia contra endocardite infecciosa	2 g	Minutos anterior ao procedimento	LACY <i>et al</i> , 2007
Rinossinusite, otite média aguda, infecção urinária, infecções respiratórias, faringite bacteriana, febre tifoide e profilaxia da endocardite bacteriana	20-50 mg/kg/dia	12/12 h - 8/8 hs	MELO; DUARTE; SOARES, 2012
Infecções graves e infecções por pneumococos de sensibilidade reduzida à penicilina:	75-100 mg/kg/dia	8/8 h	MELO; DUARTE; SOARES, 2012
Otite média aguda em estágio inicial.	80-90 mg/kg/dia	2x ao dia	CASEY, 2005
Gonorreia	3g	Dose única	MEGRAN <i>et al</i> , 1990
Streptococcal Pharyngitis	50 mg/kg-25 mg/kg	1x dia - 2x dia	SHULMAN <i>et al</i> , 2012

1.4.4 Parâmetros farmacocinéticos

A amoxicilina é mais estável em meio ácido do que a benzilpenicilina, de modo que um percentual maior da dose total ingerida alcança o intestino delgado e a sua absorção é maior do que a da ampicilina (GORDON; REGAMEY; KIRBY, 1972; ARANCIBIA *et al*, 1980). Um resumo dos seus parâmetros farmacocinéticos pode ser observado no QUADRO 5 (DOLLERY, 1998).

Quadro 5 - Parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina (após administração de uma dose oral de 500mg em indivíduos saudáveis).

Parâmetros	Amoxicilina
Absorção oral	90%
Metabolismo hepático	Negligenciável
Meia-vida plasmática (média)	1 hora
Volume de distribuição	0,3 L.kg ⁻¹
Ligação protéica plasmática	20%
Tempo para obtenção dos níveis máximos	1 a 2 horas
“pico” de nível sérico (dose 500mg)	10 mg.L ⁻¹

Fonte: DOLLERY, 1998.

A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência significativa sobre a absorção de amoxicilina. O aumento da dose provoca o aumento da quantidade de amoxicilina absorvida, mas, paradoxalmente, o “pico” de nível sérico decresce se a dose for aumentada acima das faixas normais de dosagem em alguns grupos de pacientes hospitalizados. A meia vida da Amoxicilina em voluntários saudáveis situa-se em torno de 60 minutos, mas na insuficiência renal este valor aumenta para aproximadamente 7 horas em indivíduos com taxa de eliminação de creatinina menor do que 13 mL.min⁻¹. Quantidades detectáveis de amoxicilina podem persistir por até oito horas após uma dose oral única (DOLLERY, 1998).

Em relação ao local de absorção, Barr e colaboradores, em 1994, realizaram um ensaio clínico com 9 voluntários sadios do sexo masculino para avaliar diferenças na extensão da absorção de amoxicilina através da inserção de sondas localizadas no trato gastrointestinal, nas regiões proximal (duodeno ou jejuno) ou distal (íleo ou cólon), após a administração de amoxicilina; foram realizadas coletas sanguíneas em determinados horários e posterior análise das concentrações encontradas. Os autores concluíram que a amoxicilina foi bem absorvida no duodeno e jejuno, já no íleo a absorção foi diminuída e, na região do cólon, a amoxicilina não foi absorvida.

A amoxicilina é rapidamente distribuída pelo corpo e, como ocorre com a ampicilina, sua penetração nas meninges não inflamadas é bastante limitada. Além disso, sabe-se que sua distribuição no líquido céfalo-raquidiano é menos eficiente do que a da ampicilina. As concentrações de amoxicilina no fluído intersticial atingem seu “pico” em torno de 1 hora após o pico plasmático, de acordo com testes de faixa terapêutica no tecido cutâneo (DOLLERY, 1998; LACY *et al*, 2007).

Constatou-se que as concentrações deste fármaco, no sangue do cordão umbilical, representam uma fração da concentração no sangue materno, e as concentrações no fluido amniótico são variáveis, mas representam menos do que 50% dos níveis sanguíneos maternos. O seu volume de distribuição é de 0,3 L/kg de peso corporal. A ligação proteica plasmática situa-se em torno de 20% (SCHRAMM, 2008; LACY *et al*, 2007).

A eliminação da amoxicilina ocorre através dos rins por filtração glomerular e secreção tubular (ARANCIBIA *et al*, 1980). De uma dose oral de 250 mg, em torno de 60% são excretados inalterados na urina dentro de 6 horas, produzindo níveis urinários de 0,3 a 1,3 g.L⁻¹. Após uma administração parenteral, 75% são excretados através dos rins nas seis horas seguintes. Foram registradas altas concentrações na bile, mas se houver obstrução do trato biliar, a amoxicilina pode tornar-se indetectável no mesmo, como se observa no caso da ampicilina (DOLLERY, 1998).

O metabolismo hepático é uma via relativamente sem importância para a eliminação da amoxicilina, uma vez que apenas em 10 a 20% do fármaco é metabolizada por hidrólise do anel β -Lactâmico, transformando-se em ácido penicilínico, que é excretado na urina. Há uma pequena circulação entero-hepática do antibiótico. Na insuficiência renal, a dose de amoxicilina pode sofrer redução devido à meia vida plasmática prolongada, embora normalmente as doses usuais de um adulto possam ser utilizadas (DOLLERY, 1998).

Se administrada sozinha, a amoxicilina possui pequeno potencial hepatotóxico (ANDRADE E TULKENS, 2011) e não apresenta potencial mutagênico, o que foi confirmado pelas extensas experimentações com altas doses em ratos e camundongos (DOLLERY, 1998).

1.4.5 Relação concentração-efeito

Diversos estudos que analisaram a concentração variável e o tempo de exposição dos β -lactâmicos, demonstraram que uma exposição com tempo prolongado acima da concentração inibitória mínima resultou em um maior efeito bactericida e este efeito foi observado em uma concentração de uma a quatro vezes a CIM, demonstrando que alguma magnitude de concentração pode ser necessária para otimizar a terapia, porém sem mais redução significativa na contagem de bactérias mortas ocorrendo em concentrações superiores a estes valores (MCKINNON; DAVIS,

2004). Portanto, a concentração terapêutica da amoxicilina deve ser 4 vezes maior do que a concentração inibitória mínima para a maioria dos microrganismos comuns (BOEKHOLT *et al*, 2016; DELATTRE *et al*, 2017).

Devido ao fato de que a amoxicilina, como muitos outros β -lactâmicos, ser principalmente ativa contra infecções microbianas localizadas extracelularmente e sua ligação às proteínas séricas ser baixa, existe uma correlação direta entre a sua concentração no local da infecção nos fluídos extravasculares e a sua concentração sérica. Por isso, é possível traçar um *link* realista entre a concentração sérica *in vivo* e o parâmetro medido *in vitro* da CIM (HOFFMAN *et al*, 1998).

Com uma compreensão cada vez maior das populações bacterianas, os resultados dos estudos tornam mais claros que, tanto a magnitude da concentração sérica alcançada e $T > CIM$, são importantes para a eficácia dos antibióticos β -lactâmicos (MCKINNON; DAVIS, 2004).

O QUADRO 6 apresenta estudos clínicos que utilizaram antimicrobianos β -lactâmicos associado com desfechos clínicos favoráveis através da avaliação do parâmetro $\%fT > CIM$.

Quadro 6 - $\%fT > CIM$ dos antimicrobianos β -lactâmicos associado com desfechos clínicos favoráveis.

QUADRO CLÍNICO	$\%fT > CIM$	REFERÊNCIA
Infecções gerais	45 a 100%	DELATTRE <i>et al</i> , 2017.
Pneumonia nosocomial	>45%	MULLER; PUNT; MOUTON, 2013.
Pneumonia associada à ventilação mecânica	> 53%	MACVANE; KUTI; NICOLAUA, 2014.
Infecções do trato respiratório inferior	> 54%	Li <i>et al</i> , 2007
Infecção por gram-negativas (corrente sanguínea)	> 68 to 74%	RHODE <i>et al</i> , 2016.
Neutropenia febril associada à bacteremia	$\geq 83\%$	ARIANO <i>et al</i> , 2005.
Bacteremia e sepse	100%	MCKINNON, PALADINO, SCHENTAG, 2008.

1.4.6 Concentração Inibitória Mínima (CIM) da amoxicilina

Como citado anteriormente, a eficácia de um antimicrobiano é dependente da exposição, bem como da sua potência contra o microorganismo e, esta potência geralmente é expressa como CIM (MOUTON *et al*, 2012).

Os *breakpoints* clínicos são utilizados em laboratórios de microbiologia clínica para categorizar os microrganismos como clinicamente susceptíveis (S), intermediário (I) ou resistente (R) dependendo a susceptibilidade da quantidade de antimicrobiano (MOUTON *et al*, 2011)

A concentração inibitória mínima (CIM), juntamente com os parâmetros farmacocinéticos, é um importante fator a ser seguido para alcançar sucesso terapêutico. O QUADRO 7 exhibe as CIM da amoxicilina, de acordo com o tipo de patógeno causador do quadro infeccioso:

Quadro 7- Valores de concentração inibitória mínima para amoxicilina de acordo com o microorganismo.

MICROORGANISMO	CIM (µg/mL)	REFERÊNCIA
<i>Enterobacteriaceae</i>	8	EUCAST, 2017
<i>Enterococcus spp.</i>	4	EUCAST, 2017
<i>Viridans group streptococci</i>	0,5	EUCAST, 2017
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	EUCAST, 2017
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	EUCAST, 2017
Gram-positivas anaeróbias (<i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> e gram-positiva anaerobia cocci)	4	EUCAST, 2017
Gram-negativas anaeróbias (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bilophila</i> e <i>Mobiluncus</i>)	0,5	EUCAST, 2017
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125	EUCAST, 2017
<i>Pasteurella multocida</i>	1	EUCAST, 2017
<i>Kingella kingae</i>	0,125	EUCAST, 2017
PK/PD (Espécies não relatadas)	2	EUCAST, 2017
<i>Enterococcus Listeria</i>	4	BOEKHOLT <i>et al</i> , 2016
<i>Escherichia coli</i>	8	BOEKHOLT <i>et al</i> , 2016
<i>monocytogenes</i>	1	BOEKHOLT <i>et al</i> , 2016
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25	BOEKHOLT <i>et al</i> , 2016

Fonte: EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da obesidade e cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar os parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina em voluntários obesos antes e depois da cirurgia bariátrica;
- Comparar os parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina de voluntários obesos com voluntários não obesos, em voluntários obesos antes e depois da cirurgia bariátrica e em voluntários submetidos à cirurgia bariátrica com voluntários não obesos;
- Correlacionar o parâmetro ASC_{0-ult} com índice de massa corporal de voluntários não obesos, obesos antes e depois da cirurgia bariátrica e com o percentual de perda de peso em voluntários que realizaram a cirurgia bariátrica.



METODOLOGIA

3 PROTOCOLO DO ESTUDO

3.1 Considerações éticas

3.1.1 Princípios básicos

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) e ao Comitê Científico do Hospital Geral Dr. César Cals (como instituição co-participante), localizado na cidade de Fortaleza-CE, para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466/12 do CNS/MS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1964) e suas revisões. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará em 25 de abril de 2013, sob CAAE nº 15509813500005054 (ANEXO A) e pela Comissão Científica do Hospital Geral Dr. César Cals em 25 de maio de 2016 (ANEXO B). A coleta de dados ocorreu entre os anos de 2016 e 2017.

3.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os voluntários selecionados foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância da pesquisa. Foi enfatizado que o voluntário não poderia esperar que houvesse qualquer efeito terapêutico, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Equipe de Cirurgia Bariátrica do Hospital Geral César Cals e a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.2 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir que fossem obtidos os parâmetros farmacocinéticos relevantes para a comparação estatística, visando à comparação entre os perfis farmacocinéticos da formulação estudada com voluntários obesos antes e após o procedimento cirúrgico *Bypass* gástrico em Y de Roux e com voluntários não obesos. No caso em estudo, tais parâmetros foram obtidos diretamente

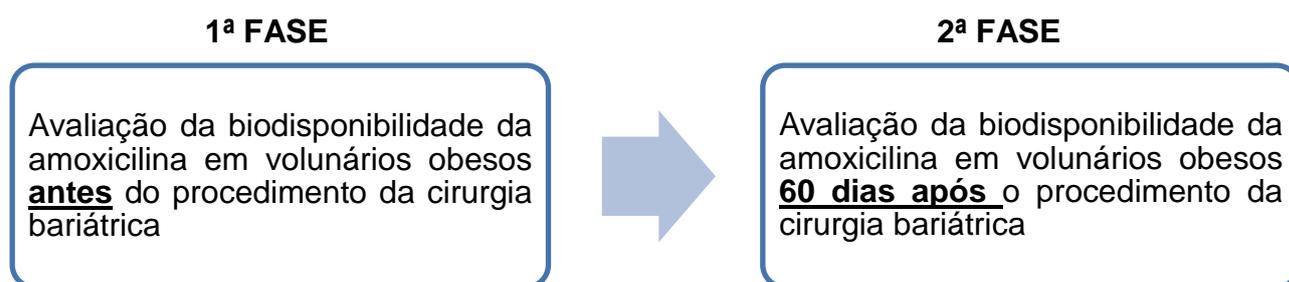
a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento amoxicilina, baseado na aplicação de um modelo farmacocinético não compartimental para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral.

3.3 Tipo/desenho do estudo conduzido

Estudo monocêntrico, aberto, aleatorizado, dose única, com dois períodos de tratamento, nos quais os voluntários receberam, em cada período distinto (pré e pós-cirurgia), em jejum, a formulação contendo a amoxicilina como princípio ativo.

A formulação foi administrada em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, de pelo menos três meias-vidas da amoxicilina.

Etapas da pesquisa



3.4 Identificação do medicamento

A formulação avaliada utilizada é considerada de “Referência” pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (QUADRO 8).

Quadro 8: Identificação do fármaco avaliado no ensaio de biodisponibilidade.

Nome do fármaco	Amoxicilina
Nome da Marca	Amoxil®
Forma Farmacêutica	Cápsula
Dose/unidade	500 mg
Nome do Fabricante	Glaxosmithkline

3.5 Posologia

Em cada etapa, o voluntário recebeu uma cápsula de amoxicilina, entre 7 e 8 horas da manhã do dia após jejum de pelo menos 8 horas, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás.

3.6 Local e forma de confinamento dos voluntários

Em cada período de tratamento, os voluntários apresentaram-se para internamento na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC), localizada no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) – Universidade Federal do Ceará (UFC), entre 17:00 e 20:00 horas da noite anterior à administração da medicação.

3.7 Horário de jejum e alimentação

Os voluntários permaneceram em jejum por 8 horas antes da administração da medicação e até 3 horas após a ingestão da medicação. A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) a ser oferecida, obedeceu ao mesmo padrão para todos os voluntários. A ingestão de água *ad libitum* foi permitida após 3 horas da administração do medicamento. A medicação foi administrada com 200 mL de água mineral sem gás.

3.8 Cronograma de coleta de amostras

As coletas de sangue para determinação das concentrações plasmáticas do medicamento em estudo foram obtidas através de cateter venoso heparinizado, introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário.

Após pelo menos 8 horas de jejum, o ensaio teve início com uma coleta de sangue pré-dose de 30 mL para controle individual (tempo zero). Após a administração, amostras de 6 mL foram coletadas em cada horário, de acordo com a programação que se segue, para uso na dosagem dos fármacos em estudo (QUADRO 9). As amostras biológicas foram coletadas antes e após o procedimento cirúrgico.

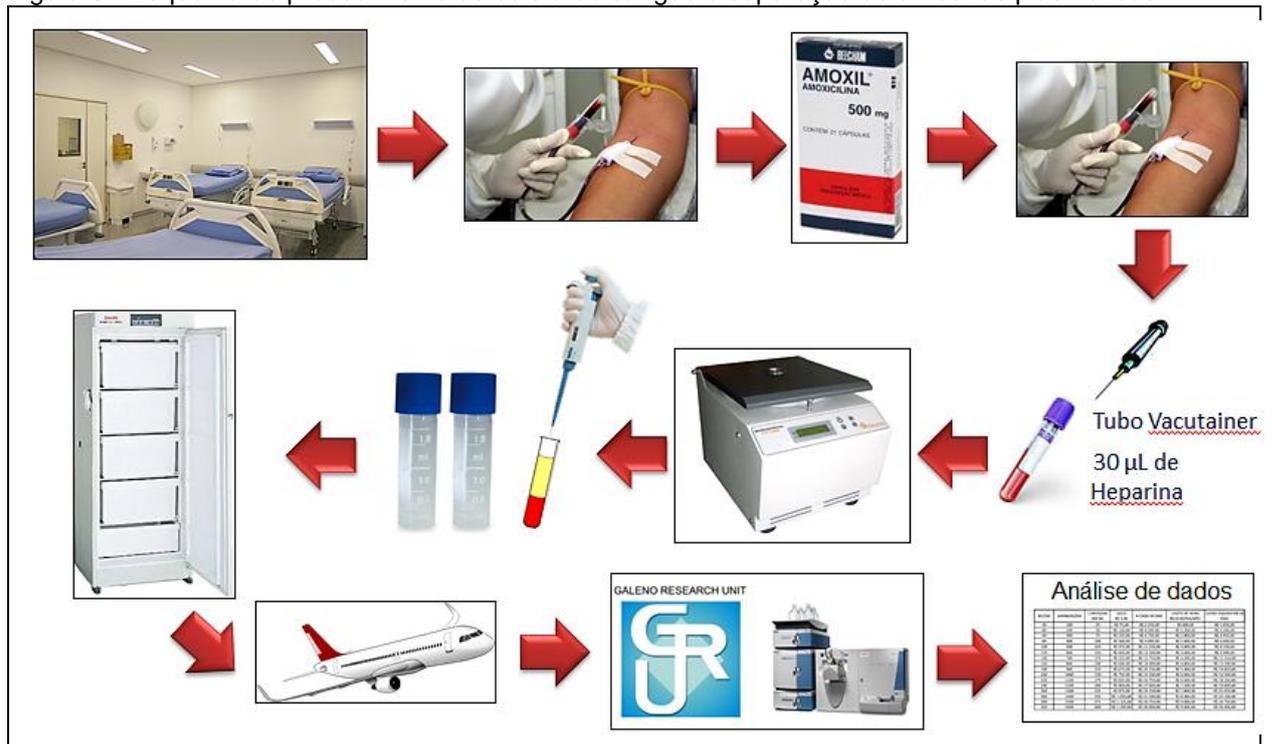
Quadro 9 - Cronograma de coleta de amostras da amoxicilina.

Amostra pré-administração	Imediatamente antes (dentro de 1 hora) da administração da medicação (30 mL).
Amostras pós-administração	20 min, 40 min, 1 hora, 1:30 hora, 2 horas, 2:30 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas

Com relação ao número de amostras, em estudos biodisponibilidade/bioequivalência, no qual o protocolo do estudo em questão foi baseado, a ANVISA determina que o cronograma de coletas das amostras sanguíneas deverá contemplar tempo igual ou superior a 3 a 5 vezes meias-vidas de eliminação do fármaco ou metabólito ativo. Deve-se incluir o maior número possível de amostras na região próxima a concentração máxima atingida para que possibilite a determinação da área sob a curva de concentração sanguínea (BRASIL, 2003). O cronograma de coletas das amostras sanguíneas foi de acordo com o recomendado para os voluntários não obesos.

Na FIGURA 6 pode-se observar o esquema do procedimento de coleta de sangue, separação das amostras plasmáticas, armazenamento, transporte e análise das amostras.

Figura 6 - Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas.



3.9 Procedimento para manipulação das amostras

Logo após a coleta (tempo de bancada de no máximo de 30 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 rpm por 12 minutos, à baixa temperatura. Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,5 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de

-20°C em *freezer* específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria unidade.

3.10 População do estudo

- Sexo: Masculino e Feminino; Idade: De 18 a 60 anos.
- Voluntários obesos do programa de obesidade do Hospital Geral Dr. César Cals com indicação de cirurgia bariátrica baseada nos critérios estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina (2015).

3.10.1 Seleção de voluntários

Os voluntários obesos foram selecionados a partir da população elegível para realização de cirurgia bariátrica através do programa de cirurgia bariátrica do Hospital Geral Dr. César Cals. Eles foram esclarecidos das condições em que a pesquisa seria desenvolvida e após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, caso concordassem, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) para participação no estudo.

3.10.2 Exames Laboratoriais

Foram utilizados os exames pré-operatórios de rotina realizados pelo hospital de origem para avaliação das condições de saúde do paciente durante o processo de seleção dos mesmos. Os mesmos foram registrados em uma ficha clínica denominada Formulário de Relato do Caso (CRF), onde também eram incluídos a história médica, dados antropométricos, medicação utilizada e dados socioeconômicos.

3.10.3 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram utilizados para considerar voluntário apto a participar da pesquisa:

- Homem e mulher, com idade entre 18 a 60 anos.
- Voluntário obeso com indicação de cirurgia bariátrica segundo os critérios estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina (2015).
- Técnica cirúrgia da modalidade *Bypass* gástrico em Y de Roux.

3.10.4 Critérios de exclusão

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios impediu a participação do voluntário no estudo:

- O voluntário tinha sabidamente hipersensibilidade a amoxicilina ou a compostos quimicamente relacionados; e história de reações adversas sérias;
- O voluntário possuía qualquer condição que o impedia de participar do estudo pelo julgamento do investigador;
- Foi internado por qualquer motivo durante as oito semanas que antecediam o início da primeira etapa deste estudo;
- O voluntário havia doado ou perdido 450 mL ou mais de sangue dentro dos três meses que antecediam o início da primeira etapa deste estudo;
- Realização de cirurgia do aparelho digestório prévia à cirurgia bariátrica;
- História ou presença de doenças hepáticas, renais, gastrintestinais, cardiopatias graves ou outra condição que interfere a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso contínuo da medicação estudada;
- Gravidez e/ou amamentação.

3.10.5 Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo

Não foi permitido, desde 12 horas antes, até a última coleta de sangue de cada internação (período de tratamento), o consumo de cafeína; bebidas que contenham xantina (chá, café, cola); e bebidas alcoólicas.

Durante as internações, foram considerados os períodos de jejum, incluídas as restrições de líquidos. Também não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados.

Caso o voluntário apresentasse necessidade de uso de qualquer medicação (anti-hipertensivos, antidiabéticos, etc.), este foi orientado a utilizá-la após 3 horas da ingestão do medicamento do estudo (amoxicilina), juntamente com o desjejum.

3.10.6 Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo

Os voluntários poderiam ter sua participação no estudo encerrada, antecipadamente, em função dos “Critérios de Retirada” descritos abaixo. Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos voluntários, o estudo poderia ser interrompido a juízo do Investigador Clínico, ficando estabelecido que os riscos a que os voluntários estavam sendo submetidos eram superiores aos antecipadamente previstos.

Por solicitação do voluntário:

- Voluntário não desejou continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejou continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados ao fármaco em estudo);
- Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos, por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

Por determinação do Investigador :

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos sérios ou sintomas ou sinais de possível toxicidade ;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, fosse do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

3.10.7 Reações adversas

• Especificação dos Parâmetros de Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados clinicamente durante o estudo, visando à detecção de eventos adversos (EAs).

3.10.8 Métodos e ocasiões para determinar e registrar os parâmetros de segurança

- **Procedimentos Durante o Estudo**

Nos dias de administração da medicação, em cada período de tratamento, os voluntários foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando à detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os voluntários foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores ou sua equipe. Quaisquer eventos adversos que ocorreram após o período sob supervisão médica direta foram imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

- **Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças intercorrentes**

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?". Os voluntários foram questionados a 0h e 4h horas após a administração da formulação.

- **Tipo e duração do seguimento dos voluntários após efeitos adversos**

Foi de responsabilidade do Investigador garantir que os voluntários envolvidos recebessem um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Em casos de emergência, a Unidade de Farmacologia Clínica possuía instalações equipada com desfibrilador, monitor, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e com medicação de urgência para qualquer eventualidade.

3.10.9 Retorno dos voluntários para segunda fase do estudo

Depois de concluída a primeira fase do estudo, o voluntário prosseguia o processo de espera para ser convocado a realizar a cirurgia bariátrica, obedecendo aos critérios de chamada do hospital. Após a realização da cirurgia, a equipe de cirurgias informava a pesquisadora quanto ao tipo de técnica cirúrgica utilizada e, se esta fosse à técnica cirúrgica de escolha do estudo (*Bypass gástrico em Y de Roux*), o voluntário após dois meses a partir da data da cirurgia, poderia realizar a segunda e última etapa do estudo, obedecendo aos critérios de inclusão da pesquisa.

3.10.10 Grupo controle

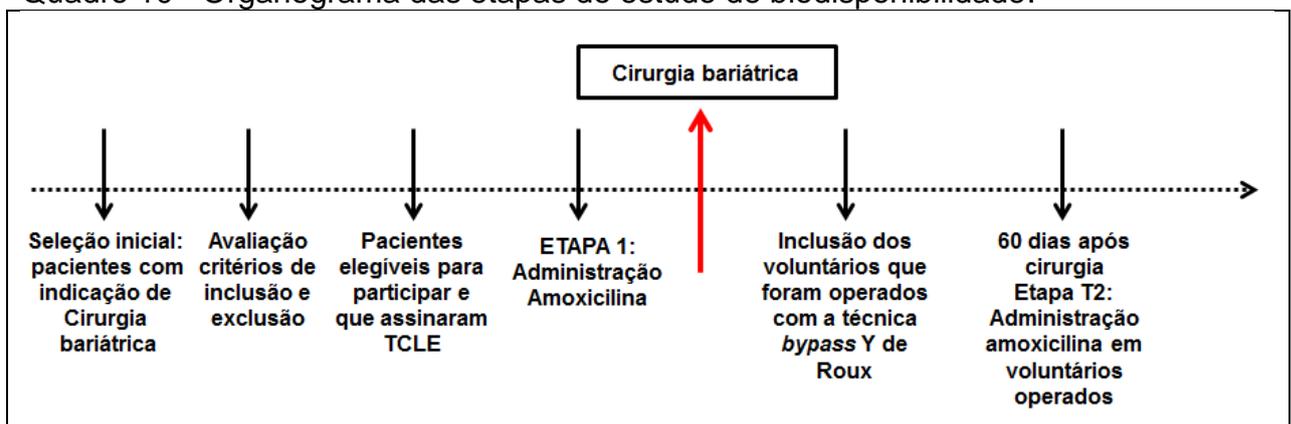
Foram utilizados para o grupo controle, dados obtidos previamente, em um estudo (UNIFAC 120/04) realizado na Unidade de Farmacologia Clínica, com mesmo protocolo clínico (cronograma de coletas sanguíneas), utilizando 24 voluntários não obesos, recrutados da população local, realizado em condições semelhantes, utilizando a mesma formulação (mesmo fabricante), com técnica analítica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-UVi. Este estudo também obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará.

3.10.11 Padronização cirúrgica

Todos os voluntários foram operados pela mesma equipe cirúrgica, onde se seguiu uma padronização para o tamanho da alça alimentar (comprimento de 1,20 metros) e de alça biliopancreática (comprimento de 1 metro). A gastrojejunoanostomose foi calibrada através de uma sonda de Fouchet 32F, resultando em um diâmetro de 12 mm.

Para uma melhor compreensão, o QUADRO 10 abaixo representa o organograma das etapas do estudo de biodisponibilidade.

Quadro 10 - Organograma das etapas do estudo de biodisponibilidade.



3.11 Protocolo analítico e de validação

As concentrações em plasma da amoxicilina foram dosadas por método analítico específico e validado, baseados em cromatografia líquida de alta performance acoplada à espectrometria de massa (HPLC-MS/MS).

Os parâmetros avaliados foram especificidade/seletividade, precisão, exatidão, *carry-over*, robustez, recuperação, linearidade e estabilidade.

3.12 Tratamento estatístico

3.12.1 Análise farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes *software*: *Microsoft Excel* Version 7.0 ou posterior; *WinNonLin Professional* Network Edition, Versão 5.0 ou posterior; e *Graph Pad Prism* Version 3.02.

3.12.2 Parâmetros Farmacocinéticos

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram o cálculo de:

- **ASC_(0-Túltimo)**: Área sob a curva de concentração do fármaco *versus* tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;
- **ASC_(0-inf)**: Área sob a curva de concentração do fármaco *versus* tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal. $AUC[0-\infty] = AUC[0-last] + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;
- **Ke (λ_z)**: Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear;
- **t_{1/2}**: Meia-vida terminal, $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$

Valores de Ke, t_{1/2} e ASC_{0-inf} foram reportados para os casos que não apresentarem regressão linear. Além disto, foram determinados:

- **C_{max}**: Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais
- **T_{max}**: Tempo no qual ocorreu o C_{max}
- **V_{d/f}**: Volume de distribuição aparente durante a fase terminal dividido pelo peso total (kg), $V_{d/f} = \text{dose} / \lambda_z * ASC_{(0-inf)} \rightarrow V_{d/f} / \text{kg}$ (peso corporal total)

Onde,

λ_z = Fase terminal

ASC_(0-inf) = Área sob a curva observada extrapolada ao infinito

Dose = Assumiu-se a dose absoluta (500mg) de amoxicilina para o cálculo (CARACO *et al*, 1992; REISS *et al*, 1994)

- **Clearance total:** O *Clearance* total foi calculado utilizando $ASC_{(0-inf)}$ observado através da seguinte fórmula: $dose/ASC_{(0-inf)}$ observado
Dose = Assumiu-se a dose absoluta (500mg) de amoxicilina para o cálculo (CARACO *et al*, 1992; REISS *et al*, 1994)

Para cálculo dos parâmetros farmacocinéticos, foi adotado um modelo farmacocinético não compartimental (REISS *et al*, 1994; BARBOUR *et al*, 2009; SMET *et al*, 2012; RICH *et al*, 2012; KRÖLL *et al*, 2017).

3.12.3 Descrição dos métodos estatísticos e critérios

As variáveis quantitativas (contínuas e discretas) foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Como tal requisito foi verificado na maioria dos casos, então, para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão, assim como foram empregados testes paramétricos para a estatística analítica. Comparações entre obesos e não obesos em relação aos parâmetros farmacocinéticos foram realizadas por meio do teste *t* para dados não emparelhados. Para comparar os parâmetros farmacocinéticos dos obesos antes (pré-bariátrica) e após (pós-bariátrica) a cirurgia bariátrica, utilizou-se o teste *t* para dados emparelhados. Nos dois casos, além da significância estatística, determinaram-se, ainda, a diferença de médias (ou a média das diferenças) e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Ademais, calculou-se a razão entre os valores dos parâmetros verificados antes e após a cirurgia bariátrica, sendo expressa como média geométrica juntamente com seu intervalo de confiança de 95%. O grau e o sinal da correlação linear entre duas variáveis foram avaliados pelo coeficiente de correlação de Pearson, acompanhado de seu intervalo de confiança de 95%.

Variáveis categóricas, por seu turno, foram expressas como frequência absoluta e relativa e analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste de qui-quadrado.

Em todas as análises, empregaram-se testes bicaudais, estabelecendo-se o nível de significância em 0,05 (5%), considerando-se, por conseguinte, como estatisticamente significativo um valor *P* menor que 0,05. O *software* GraphPad Prism versão 5.00 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

A entrada de dados e seu processamento inicial foram realizados através de arquivos MS-Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

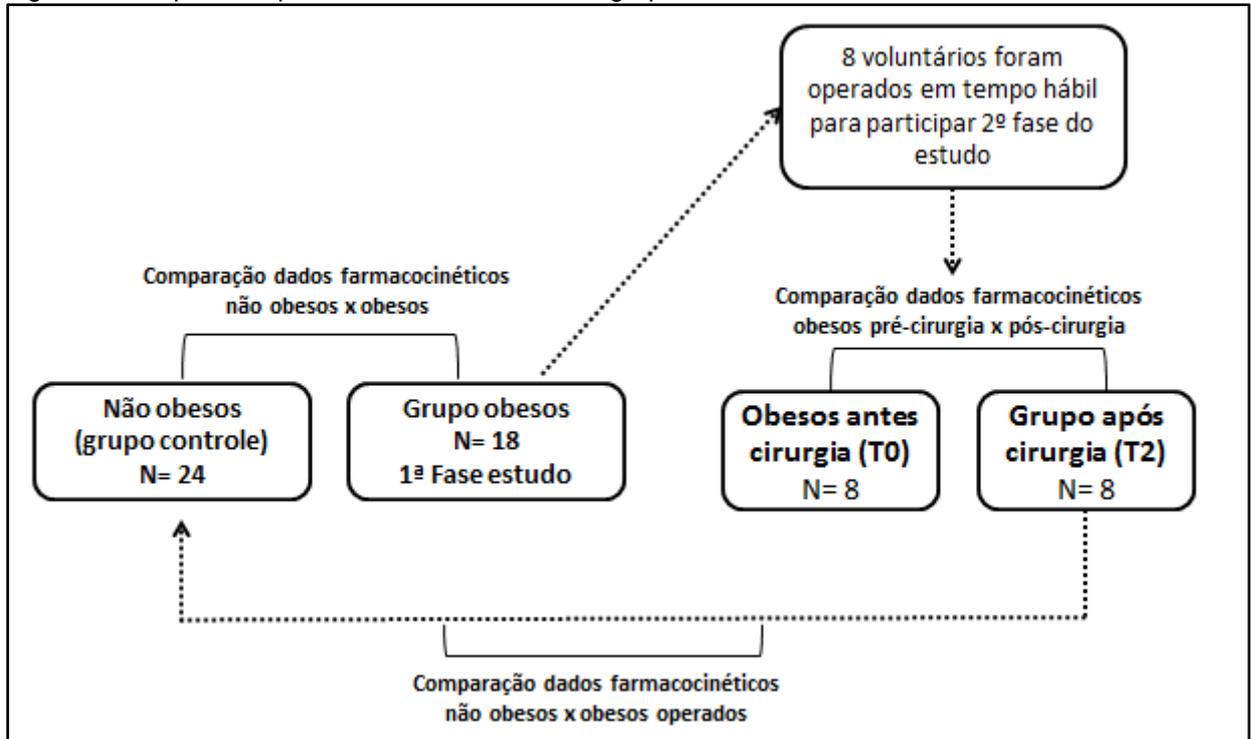
4.1 Grupos do estudo

Neste estudo foram compostos os seguintes grupos:

- **Grupo não obeso (controle)** – composto por 24 voluntários (dados retrospectivos);
- **Grupo obesos** – Composto por 18 voluntários obesos que participaram da 1ª fase do estudo e aguardavam para realizar cirurgia bariátrica;
- **Grupo obesos pré-cirurgia (T0)** – subgrupo (n=8) composto a partir do grupo de obesos, estes pacientes participaram da 1ª fase do estudo e foram operados em tempo hábil para participar da segunda fase do estudo;
- **Grupo obesos pós-cirurgia (T2)** – Composto pelos 8 voluntários do subgrupo T0 que foram operados e participaram da 2ª fase do estudo.

A FIGURA 7 representa o esquema dos grupos do estudo:

Figura 7 – Esquema representativo da divisão dos grupos do estudo.



4.2 Dados Demográficos

1ª Fase do estudo

4.2.1 Grupo controle (não obesos)

Foram utilizados os dados de 24 voluntários não obesos obtidos em estudo prévio. Destes, 50% eram do sexo masculino (12 homens) e 50% do sexo feminino (12 mulheres). A idade média encontrada foi de 26,8 anos \pm 7,37 anos (coeficiente de variação de 27,5%), peso médio de 65,69 kg \pm 9,77 kg (coeficiente de variação de 14,9%), altura média de 1,66 metros \pm 0,1 m (coeficiente de variação de 4,7%) e índice de massa corporal médio (IMC) de 23,73 kg/m² \pm 2,88 kg/m² (coeficiente de variação de 12,2%).

4.2.2 Grupo obesos

Vinte voluntários concluíram a 1ª fase do estudo, entretanto, após análise pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição, dois voluntários foram excluídos. Dos 18 voluntários analisados, 27,8% eram do sexo masculino (5 homens) e 72,2% do sexo feminino (13 mulheres). A idade média encontrada foi de 39 anos \pm 7,6 anos (coeficiente de variação de 19,6%), peso médio de 119,3 kg \pm 20,03 kg (coeficiente de variação de 16,8%), altura média de 1,60 metros \pm 0,1 m (coeficiente de variação de 5,1%) e índice de massa corporal médio (IMC) de 46,54 kg/m² \pm 4,7 kg/m² (coeficiente de variação de 10%).

Em relação a presença de comorbidades associadas à obesidade, destes 18 voluntários:

- 3 voluntários apresentavam diabetes tipo 2 + Hipertensão arterial;
- 6 voluntários apresentavam hipertensão arterial;
- 3 voluntários apresentaram diabetes tipo 2;
- 6 voluntários não apresentavam comorbidades diagnosticadas.
- 11 voluntários apresentaram algum grau de esteatose hepática (de grau 1 a 3)

Todos os voluntários incluídos nesta fase completaram o estudo e não houve aparecimento de eventos adversos.

4.2.3 Grupo obesos T0

Este subgrupo do grupo dos obesos, foi composto por 8 voluntários onde, 50% eram do sexo masculino (4 homens) e 50% do sexo feminino (4 mulheres). A idade média encontrada foi de 40,4 anos \pm 8,9 anos (coeficiente de variação de 22%), peso médio de 119,44 kg \pm 22,40 kg (coeficiente de variação de 18,7%), altura média de 1,60 metros \pm 0,1 m (coeficiente de variação de 8%) e índice de massa corporal médio (IMC) de 46,21 kg/m² \pm 2,82 kg/m² (coeficiente de variação de 6,1%).

Em relação à presença de comorbidades associadas à obesidade, destes 8 voluntários:

- 2 voluntários apresentavam hipertensão arterial;
- 2 voluntários apresentaram diabetes tipo 2;
- 4 voluntários não apresentavam comorbidades diagnosticadas.
- 6 voluntários apresentaram algum grau de esteatose hepática (de grau 1 a 3)

2ª Fase do estudo

Dos 20 voluntários obesos que participaram da 1ª fase do estudo (grupo obesos), somente 11 foram operados em tempo hábil para participação da 2ª fase do estudo.

Destes 11 pacientes operados, 2 pacientes foram excluídos antes de iniciar a 2ª fase do estudo pelos seguintes motivos: um paciente apresentou um quadro de insuficiência renal aguda aproximadamente 40 dias após a realização do processo cirúrgico e outro voluntário não foi operado pela técnica *Bypass* gástrico em Y de Roux (atendendo aos critérios de exclusão). Portanto, somente 9 voluntários foram incluídos para participar da 2ª fase do estudo.

Os 9 voluntários concluíram a 2ª fase do estudo, mas após a análise dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição, 1 voluntário foi retirado por seus dados não atenderem os critérios de normalidade. Portanto foram utilizados os dados de 8 voluntários no grupo dos obesos T0 (dados pré-cirurgia) e T2 (dados pós-cirurgia)

4.2.4 Grupo obesos T2

Dos 8 voluntários incluídos, 50% eram do sexo masculino (4 homens) e 50% do sexo feminino (4 mulheres). A idade média encontrada foi de 40,4 anos \pm 8,9 anos (coeficiente de variação de 22%), peso médio de 102,41 kg \pm 19,50 kg (coeficiente de variação de 19%), altura média de 1,60 metros \pm 0,1 m (coeficiente de variação de 7%) e índice de massa corporal médio (IMC) de 39,82 kg/m² \pm 3,32 kg/m² (coeficiente de variação de 8,3%). O tempo médio de retorno dos voluntários para a segunda fase do estudo foi de 64,8 \pm 3,24 dias (coeficiente de variação de 5%).

Não houve aparecimento de eventos adversos durante a realização desta etapa do estudo.

Na TABELA 1, Pode-se observar um resumo das médias dos dados antropométricos de todos os grupos:

Tabela 1 – Dados antropométricos dos grupos obesos, obesos T0, obesos T2 e grupo controle (não obesos).

Grupo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)
Obesos N= 18	39,0 DP(\pm) = 7,6 CV(%)= 19,60	119,3 DP(\pm) = 20,03 CV(%)= 16,80	1,60 DP(\pm) = 0,1 CV(%)= 5,10	46,54 DP(\pm) = 4,7 CV(%)= 10,02
Obesos T0 (pré-cirurgia) N= 8	40,4 DP(\pm) = 8,9 CV(%)=22,03	119,44 DP(\pm) = 22,40 CV(%)= 18,75	1,60 DP(\pm) = 0,1 CV(%)= 6,98	46,21 DP(\pm) = 2,82 CV(%)= 6,11
Obesos T2 (pós-cirurgia) N= 8	40,4 DP(\pm) = 8,9 CV(%)=22,03	102,41 DP(\pm) = 19,50 CV(%)= 19,04	1,60 DP(\pm) = 0,1 CV(%)= 6,98	39,82 DP(\pm) = 3,32 CV(%)= 8,33
Controle (não obesos) N= 24	26,83 DP(\pm) = 7,37 CV(%)= 27,47	65,69 DP(\pm) = 9,77 CV(%)= 14,88	1,66 DP(\pm) = 0,1 CV(%)= 4,74	23,73 DP(\pm) = 2,88 CV(%)= 12,15

DP = Desvio padrão

CV = Coeficiente de variação

4.2.5 Dados antropométricos do grupo obesos T0 e grupo obesos T2

Os pacientes que foram submetidos à cirurgia (n=8) tiveram seus dados antropométricos comparados antes e após a realização da cirurgia. Estes dados podem ser observados na TABELA 2.

Tabela 2 – Dados antropométricos dos grupos obesos T0 e obesos T2.

Medida Antropométrica	OBESOS T0 (Pré-cirúrgico) N=8	OBESOS T2 (Pós-cirurgia) N=8	Diferença (T0-T2)	Diferença (%)
Peso (kg)	119,44	102,41	17,03	14,19
	DP(±) = 22,40	DP(±) = 19,50	DP(±) = 5,51	DP(±) = 3,64
	CV(%)= 18,75	CV(%)= 19,04	CV(%)= 32,36	
IMC (kg/m²)	46,21	38,82	6,38	13,85
	DP(±) = 2,82	DP(±) = 3,32	DP(±) = 1,81	DP(±) = 4,07
	CV(%)=6,11	CV(%)= 8,33	CV(%)= 28,37	
Circunferência abdominal (cm)	132,44	121,31	11,13	8,52
	DP(±) = 12,83	DP(±) =14,48	DP(±) = 3,88	DP(±) = 3,06
	CV(%)=9,69	CV(%)=11,94	CV(%)=34,88	

DP = Desvio padrão

CV = Coeficiente de variação

4.3 Análise dos parâmetros farmacocinéticos

Como não existem diretrizes específicas na detecção de medicamentos para a população obesa, o número de amostras coletadas programada foi baseado no protocolo de voluntários não obesos, entretanto, observou-se que para os pacientes obesos pós-cirúrgicos (T2), este número de coletas deveria ter sido prolongado, pois se pode observar que no último horário de coleta (08:00 horas) ainda foi possível detectar concentrações, embora pequenas (média de 0,280 µ/mL) de amoxicilina nas amostras plasmáticas da maioria dos voluntários (APÊNDICE B).

Estes dados sugerem que os voluntários obesos, após a cirurgia bariátrica, apresentam uma eliminação da amoxicilina mais lenta comparada a voluntários não obesos.

Os dados referentes às concentrações obtidas por voluntário, bem como a estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da amoxicilina nos grupos não obesos, obesos, obesos T0 e obesos T2 estão apresentados no APÊNDICE B e C, respectivamente.

Em relação aos parâmetros obtidos no estudo com voluntários não obesos, estes se encontraram dentro da média, comparada com outros estudos

farmacocinéticos que também utilizaram 500mg de amoxicilina. O QUADRO 11 apresenta um resumo destes estudos.

Quadro 11- Estudos farmacocinéticos com voluntários sadios utilizando 500mg amoxicilina.

ESTUDOS	Nº vol.	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} µg/mL/h	T _{1/2} (h)
ARANCIBIA <i>et al</i> , 1980	9	6,0 a 15,3	1,25 - 2,00	27,4 ± 3,1	0,72 ± 0,12
OLIVEIRA <i>et al</i> , 2001	48	7,73	1,75	22,26	1,2
SUAREZ_KURTZ <i>et al</i> . 2001	48	5,3	1,65	12,8	1,23
ABREU; ORTIZ, 2003	24	8,15 (3,8-13,9)	1,6 (1,0-3,0)	23,8 (12,7-50,4)	1,2 (0,6-5,2)
ULLAH <i>et al</i> , 2008	24	10,63 DP± 2,12	3,24 DP± 1,19	29,32 DP± 6,27	1,33 DP± 0,49
LIEW <i>et al</i> , 2014	18	6,72 DP±1,56	1,55 DP± 0,29	18,84 DP± 4,62	1,39 DP± 0,39

DP = Desvio padrão

A seguir, as tabelas e os gráficos abaixo estão demonstrando a comparação das médias obtidas dos principais dados farmacocinéticos entre os grupos não obesos (controle), obesos, e obesos T2. A comparação dos valores individuais obtidos entre os grupos de obesos antes da cirurgia *versus* obesos após a cirurgia também esta demonstrada.

4.3.1 Parâmetro ASC_{0-túltimo}

As comparações estatísticas dos valores médios obtidos da ASC_{0-túltimo} ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$) em cada grupo estão expressas na TABELA 3.

Tabela 3 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro ASC_{0-túltimo} ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$).

GRUPOS COMPARADOS		Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Não obesos N=24	14,71 ± 3,54	P < 0,0001	12,62	10,91 a 14,34
	Obesos N=18	2,09 ± 0,60			
Não obesos x Obesos T2	Não obesos N=24	14,71 ± 3,54	P < 0,0001	7,50	4,19 a 10,81
	Obesos T2 N=8	7,21 ± 5,13			
Obesos T0 X Obesos T2	Obesos T0 N=8	2,03 ± 0,77	P =0,0224	-5,18	-9,38 a -0,98
	Obesos T2 N=8	7,21 ± 5,13			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Como se pode observar na TABELA 3, os grupos de obesos e obesos T2 apresentaram uma absorção significativamente menor do que os voluntários não obesos ($P < 0,0001$). Esta diferença na absorção foi um fato que chamou atenção, visto que este valor foi sete vezes menor do que seria esperado no grupo de obesos comparado aos valores dos não obesos e aos valores encontrados na literatura.

Nota-se também que, mesmo após apresentar um aumento na absorção da amoxicilina após a realização da cirurgia bariátrica, o grupo de obesos T2, ainda continuou apresentando uma absorção cerca de duas vezes menor do que os voluntários não obesos.

Surpreendentemente, após a realização da cirurgia bariátrica, os voluntários obesos apresentaram uma melhora significativa ($P = 0,0224$) da absorção quando comparados a eles mesmos antes de realizar o procedimento cirúrgico. Para uma melhor compreensão dos resultados, o GRÁFICO 1 demonstra a comparação entre os grupos não obesos, obesos e obesos operados (T2). Já o GRÁFICO 2, demonstra os valores encontrados para ASC_{0-túltimo} entre os grupos obesos pré e pós cirúrgico de cada voluntário.

Gráfico 1 – Comparação estatística da $ASC_{0\text{-último}}$ entre o grupo não obesos, obesos e obesos T2.

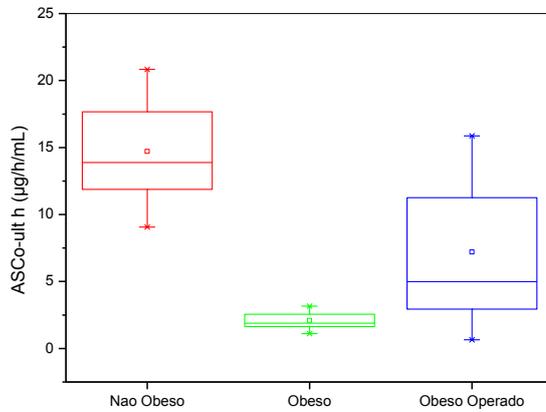
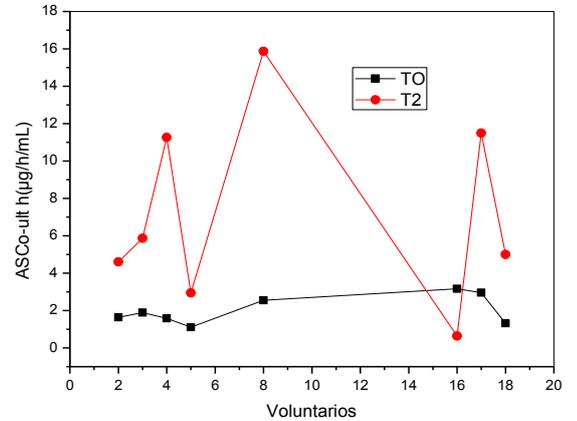


Gráfico 2 – Valores encontrados, por voluntário, para $ASC_{0\text{-último}}$ entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.

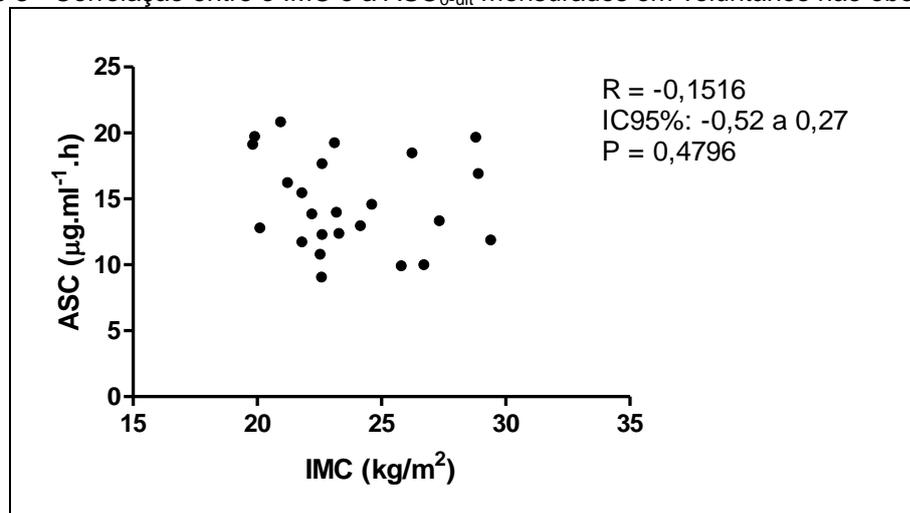


4.3.2 Correlação índice de massa corporal (IMC) com $ASC_{0\text{-último}}$

Para avaliar se existia correlação do índice de massa corporal (IMC) com a absorção entre os grupos, foi realizado o teste a correlação linear pelo coeficiente de correlação de Pearson (R) entre o índice de massa corpórea (IMC) com $ASC_{0\text{-últ}}$ de todos os grupos (não obesos, obesos, obesos T0 e obesos T2).

No grupo dos não obesos, ao ser realizada a correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) com $ASC_{0\text{-últ}}$, foi encontrada uma fraca correlação linear negativa ($R = -0,1516$), não sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P = 0,4796$) (GRÁFICO 3).

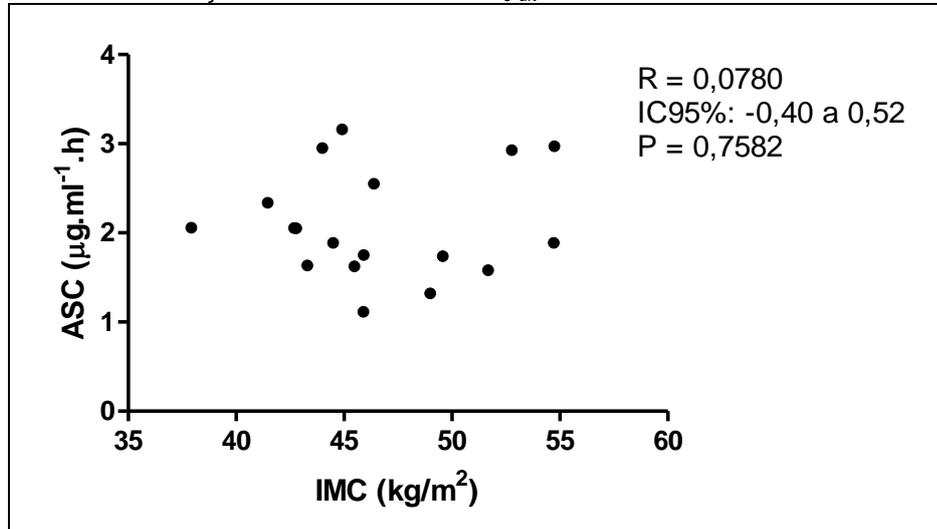
Gráfico 3 - Correlação entre o IMC e a $ASC_{0\text{-últ}}$ mensurados em voluntários não obesos.



* Os pontos correspondem aos dados de 24 voluntários.

No grupo dos obesos não foi observado grau de correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} ($R=0,0780$) (GRÁFICO 4).

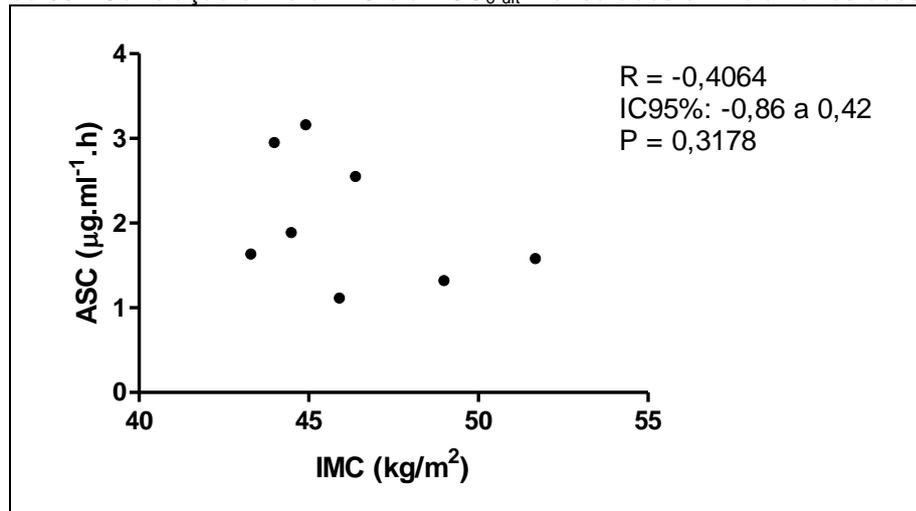
Gráfico 4 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos.



* Os pontos correspondem aos dados de 18 voluntários.

Já para o grupo dos obesos T0, foi constatada uma moderada correlação linear negativa ($R= -0,4064$) entre os dois parâmetros, porém sem significância estatística ($P= 0,3178$) (GRÁFICO 5).

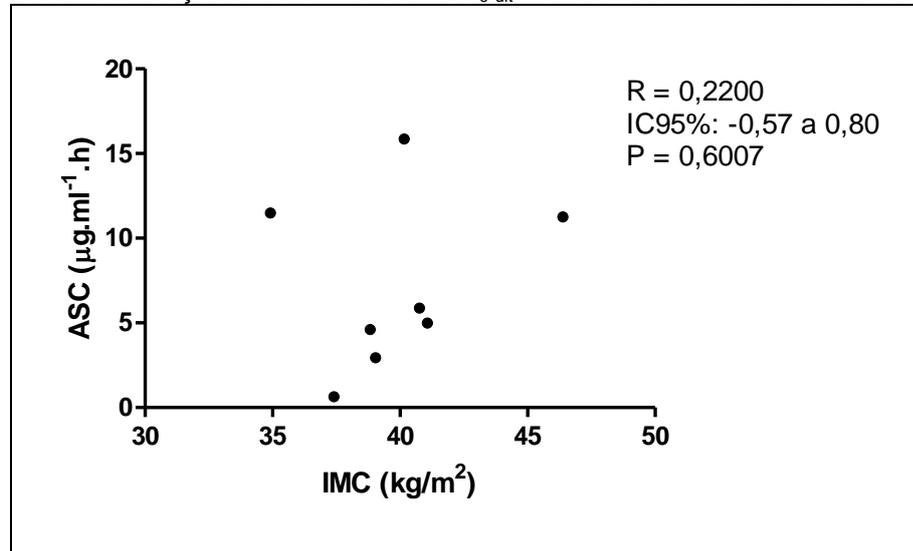
Gráfico 05 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T0.



* Os pontos correspondem aos dados de 8 voluntários.

Como pode-se observar na GRÁFICO 06, para o grupo de obesos T2 constatou-se uma fraca correlação linear positiva ($R=0,2200$) não estatisticamente significativa entre o IMC e a ASC_{0-ult} ($P=0,6007$).

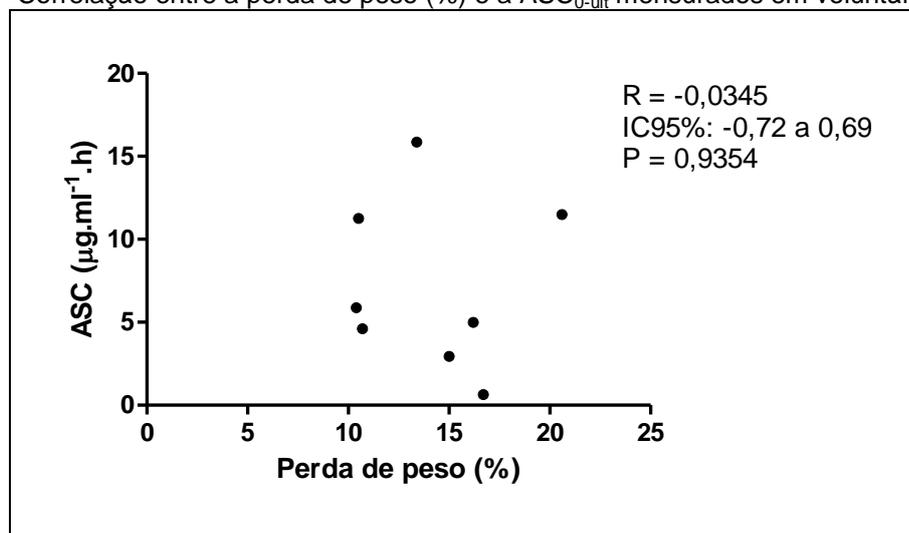
Gráfico 06 - Correlação entre o IMC e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T2.



* Os pontos correspondem aos dados de 8 voluntários.

Também foi realizada uma avaliação se a perda de peso percentual após a cirurgia bariátrica mensurada no grupo de obesos T2 poderia apresentar alguma correlação com o a ASC_{0-ult} . Como pode ser observado na GRÁFICO 7, estes dois parâmetros não apresentaram correlação ($R= -0,0345$).

Gráfico 7 - Correlação entre a perda de peso (%) e a ASC_{0-ult} mensurados em voluntários obesos T0.



* Os pontos correspondem aos dados de 8 voluntários.

4.3.3 Parâmetro t_{\max}

As comparações estatísticas dos valores médios obtidos para T_{\max} (horas) em cada grupo estão expressas na TABELA 4.

Tabela 4 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro t_{\max} (horas).

GRUPOS COMPARADOS		Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Não obesos N=24	1,99 ± 0,75	P = 0,1252	-0,37	-0,84 a 0,11
	Obesos N=18	2,36 ± 0,76			
Não obesos x Obesos T2	Não obesos N=24	1,99 ± 0,75	P = 0,0565	-0,71	-1,43 a 0,02
	Obesos T2 N=8	2,70 ± 1,20			
Obesos T0 x Obesos T2	Obesos T0 Pré-cirurgia N=8	2,19 ± 0,65	P = 0,3540	-0,51	-1,73 a 0,71
	Obesos T2 N=8	2,70 ± 1,20			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Neste estudo, o grupo de obesos e o grupo de obesos operados não apresentaram diferença no tempo para atingir a concentração máxima (C_{\max}), quando comparados aos não obesos. Na comparação dos obesos antes e após a cirurgia também não foi encontrada diferença neste parâmetro. O GRÁFICO 8 ilustra a comparação estatística dos três grupos e no GRÁFICO 9 pode-se encontrar os valores individuais dos obesos antes (T0) e após a cirurgia (T2).

Gráfico 8 – Comparação estatística do t_{\max} entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.

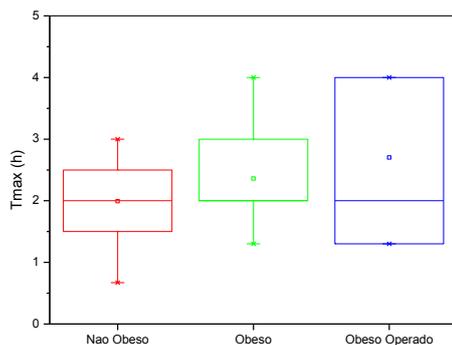
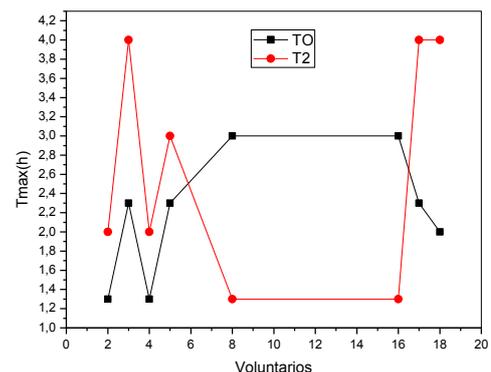


Gráfico 9 – Valores encontrados, por voluntários, para t_{\max} entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.



4.3.4 Parâmetro C_{\max}

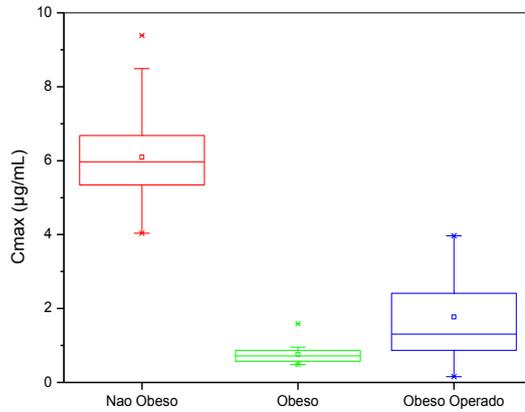
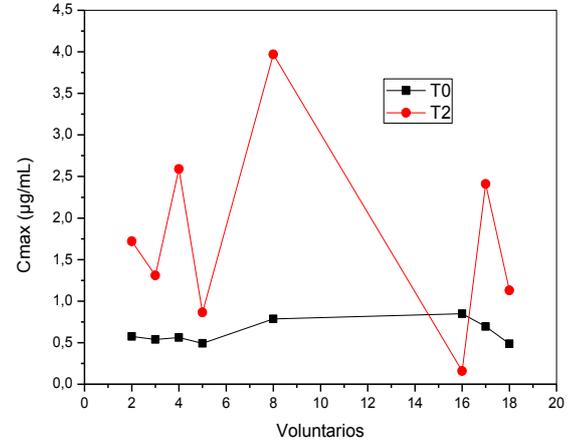
As comparações estatísticas dos valores médios obtidos para C_{\max} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) em cada grupo estão expressas na TABELA 5:

Tabela 5 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro C_{\max} ($\mu\text{g mL}^{-1}$).

GRUPOS COMPARADOS		Média \pm DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Não obesos N=24	6,10 \pm 1,25	P < 0,0001	5,34	4,73 a 5,95
	Obesos N=18	0,76 \pm 0,25			
Não obesos x Obesos T2	Não obesos N=24	6,10 \pm 1,25	P < 0,0001	4,33	3,30 a 5,36
	Obesos T2 Pós-cirurgia N=8	1,77 \pm 1,19			
Obesos T0 X Obesos T2	Obesos T0 Pré-cirurgia N=8	0,62 \pm 0,14	P = 0,0279	Média das diferenças	-2,13 a -0,17
	Obesos T2 N=8	1,77 \pm 1,19		-1,15	

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Em relação a este parâmetro, pode-se constatar que na comparação dos grupos obesos e obesos T2 ao grupo de não obesos, todos apresentaram uma concentração máxima significativamente menor ($P < 0,0001$). Porém, ao comparar os voluntários antes e após a cirurgia bariátrica, foi verificado um aumento significativo da concentração máxima atingida ($P = 0,0279$). Isto mostra que os voluntários obesos atingem uma concentração seis vezes menor do que a dos voluntários não obesos e após o procedimento cirúrgico essa diferença diminui para cerca de três vezes. No GRÁFICO 10 é possível observar estas diferenças de concentrações máximas entre os grupos. Já o GRÁFICO 11 apresenta o aumento nas concentrações individuais dos voluntários após a cirurgia bariátrica.

Gráfico 10 – Comparação estatística do C_{max} entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.Gráfico 11 – Valores encontrados, por voluntários, para C_{max} entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.

4.3.5 Parâmetro $T_{1/2}$

A comparação dos valores obtidos em cada grupo referente ao tempo de meia-vida (horas), pode ser avaliada na TABELA 6:

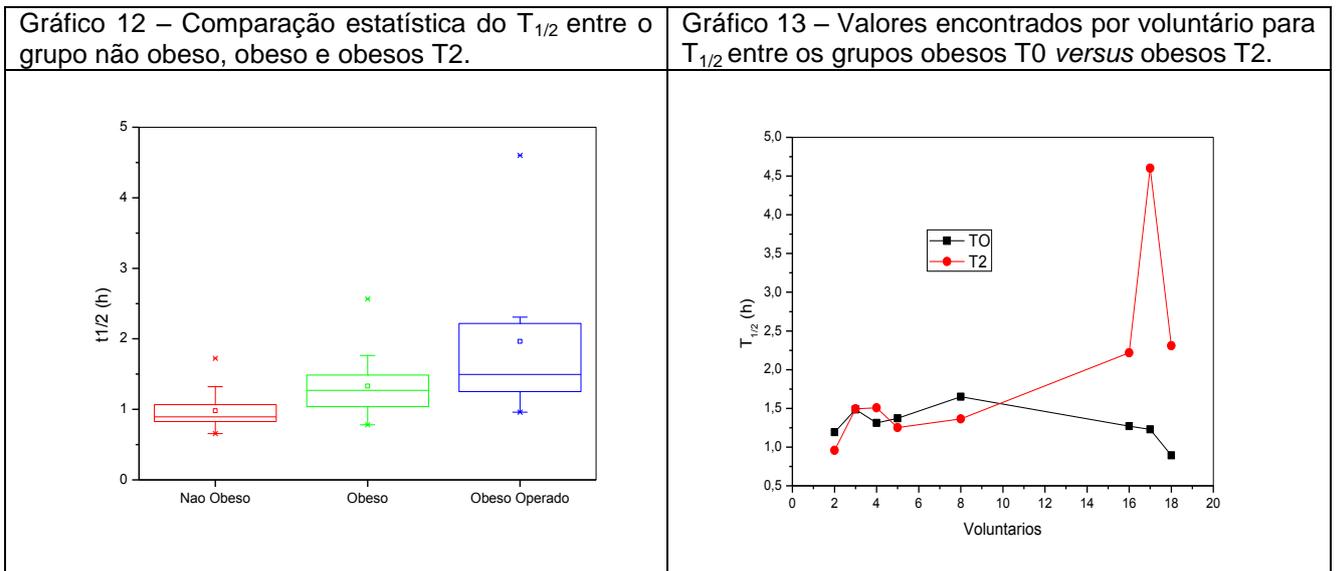
Tabela 6 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro $t_{1/2}$ (horas).

GRUPOS COMPARADOS		Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Não obesos N=24	0,98 ± 0,25	P = 0,0016	-0,35	-0,56 a -0,14
	Obesos N=18	1,33 ± 0,41			
Não obesos x Obesos T2	Não obesos N=24	0,98 ± 0,25	P = 0,0004	-0,98	-1,49 a -0,48
	Obesos T2 N=8	1,96 ± 1,16			
Obesos T0 X Obesos T2	Obesos T0 N=8	1,30 ± 0,22	P = 0,1778	-0,66	-1,71 a 0,38
	Obesos T2 N=8	1,96 ± 1,16			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Neste parâmetro, foi constatado que os voluntários obesos apresentam um maior tempo de meia-vida (ou seja, necessitam de um maior tempo para diminuir a

quantidade da amoxicilina pela metade no organismo) do que os voluntários não obesos e pode-se observar que esta diferença permanece mesmo após a realização da cirurgia bariátrica, pois os voluntários obesos grupo T2 continuam apresentando maior valor de tempo significativo de meia-vida do que os não obesos. Já comparando os voluntários obesos, antes e depois da cirurgia, não foi constatada nenhuma mudança significativa. O GRÁFICO 12 mostra essas diferenças encontradas entre os grupos. No GRÁFICO 13 pode-se observar os valores encontrados para cada voluntário obeso antes e depois de realizar a cirurgia bariátrica.



4.3.6 Parâmetro volume de distribuição

A comparação dos valores obtidos em cada grupo referente ao volume de distribuição total (litros) e volume de distribuição por peso corporal (L/kg) pode ser avaliada na TABELA 7:

Tabela 7 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referentes aos parâmetros Volume total (litros) e Volume de distribuição por peso corporal.

GRUPOS COMPARADOS			Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Volume total (L)	Não obesos N=24	44,74 ± 13,28	P < 0,0001	-427,92	-506,94 a -348,89
		Obesos N=18	472,66 ± 191,74			
	Volume/kg	Não obesos N=24	0,68 ± 0,18	P < 0,0001	-3,37	-4,08 a - 2,66
		Obesos N=18	4,05 ± 1,72			
Não obesos x Obesos T2	Volume total (L)	Não obesos N=24	44,74 ± 13,28	P < 0,0001	-133,31	-170,87 a -95,74
		Obesos T2 N=7	178,05 ± 90,35			
	Volume/kg	Não obesos N=24	0,68 ± 0,18	P < 0,0001	-1,10	-1,49 a - 0,71
		Obesos T2 N=7	1,78 ± 0,90			
Obesos T0 X Obesos T2	Volume total (L)	Obesos T0 N=7	522,29 ± 168,90	P = 0,0011	344,24	200,22 a 488,25
		Obesos T2 N=7	178,05 ± 90,35			
	Volume/kg	Obesos T0 N=7	4,54 ± 1,73	P = 0,0029	2,76	1,36 a 4,16
		Obesos T2 N=7	1,78 ± 0,90			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; V_d/P: volume de distribuição durante a fase terminal normalizado pelo peso corporal.

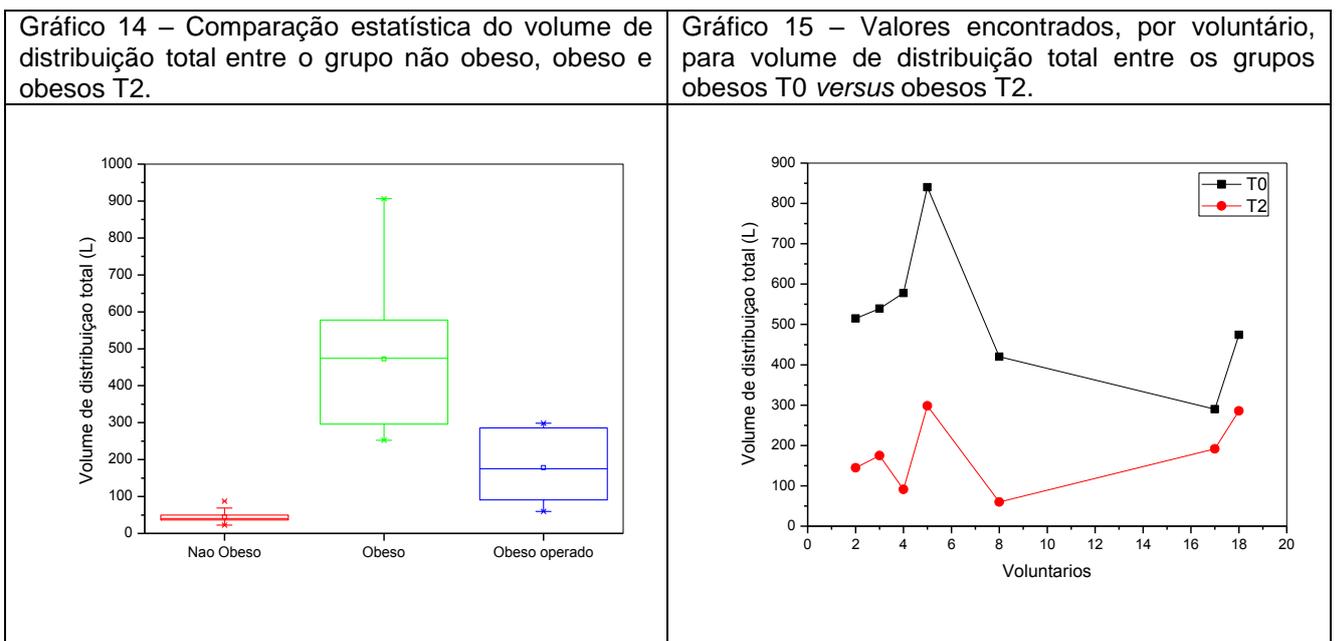
Para a avaliação deste parâmetro, foi retirado o dado referente à análise de um voluntário (voluntário 16) do grupo obesos T0 e obesos T2, devido ao fato deste voluntário apresentar uma fase final anômala frente aos demais, após a realização da cirurgia bariátrica (enquanto todos apresentaram redução significativa neste parâmetro, este voluntário apresentou um aumento drástico).

Como pode-se observar na TABELA 7, os grupos de obesos apresentaram um volume de distribuição total e por peso corporal marcadamente maior que os voluntários não obesos. Nota-se também que, mesmo após apresentar uma diminuição no volume de distribuição total e por peso corporal após a realização da cirurgia bariátrica, o grupo de obesos T2, ainda continuou apresentando um volume de

distribuição total e por peso corporal cerca de 4 vezes maior do que os voluntários não obesos.

Após a realização da cirurgia bariátrica, os voluntários obesos operados (T2) apresentaram uma redução significativa ($P = 0,0011$) do volume de distribuição total e por peso corporal quando comparados a eles mesmos antes de realizar o procedimento cirúrgico (T0).

Para uma melhor compreensão dos resultados, o GRÁFICO 14 demonstra a comparação do volume de distribuição total entre os grupos não obesos, obesos e obesos operados (T2). Já o GRÁFICO 15, demonstra os valores encontrados para o volume de distribuição total entre os grupos obesos pré e pós cirúrgico de cada voluntário.



4.3.7 Clearance corporal total

A comparação dos valores obtidos em cada grupo referente ao *clearance* total (litros/hora) pode ser avaliada na TABELA 8:

Tabela 8 – Comparação estatística dos valores médios de todos os grupos referente ao parâmetro *Clearance* total (litros/hora).

GRUPOS COMPARADOS		Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Não obesos x Obesos	Não obesos N=24	32,13 ± 7,31	P < 0,0001	-215,64	-246,04 a -185,23
	Obesos N=18	247,77 ± 73,52			
Não obesos x Obesos T2	Não obesos N=24	32,13 ± 7,31	P = 0,0001	-44,68	-65,03 a -24,32
	Obesos T2 N=7	76,81 ± 48,89			
Obesos T0 X Obesos T2	Obesos T0 N=7	284,07 ± 95,32	P = 0,0001	207,26	151,24 a 263,27
	Obesos T2 N=7	76,81 ± 48,89			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da média das diferenças.

Também para a avaliação deste parâmetro, foi retirado o dado referente à análise de um voluntário (voluntário 16) do grupo obesos T0 e obesos T2, devido ao fato deste voluntário apresentar uma fase final anômala frente aos demais, após a realização da cirurgia bariátrica (enquanto todos apresentaram redução significativa neste parâmetro, este voluntário apresentou um aumento drástico).

Como pode-se observar na TABELA 8, os grupos de obesos apresentaram um *clearance* marcadamente maior que os voluntários não obesos em cerca de oito vezes. Nota-se também que, mesmo após apresentar uma diminuição deste parâmetro após a realização da cirurgia bariátrica, o grupo de obesos T2, ainda continuou apresentando um *clearance* cerca de três vezes maior do que os voluntários não obesos.

Após a realização da cirurgia bariátrica, os voluntários obesos operados (T2) apresentaram uma redução significativa ($P = 0,0011$) por cerca de três vezes do *clearance* quando comparados a eles mesmos antes de realizar o procedimento cirúrgico (T0).

Para uma melhor compreensão dos resultados, o GRÁFICO 16 demonstra a comparação do *clearance* total entre os grupos não obesos, obesos e obesos operados (T2). Já o GRÁFICO 17, demonstra os valores encontrados para *clearance* total entre os grupos obesos pré e pós-cirúrgico de cada voluntário.

Gráfico 16 – Comparação estatística do *clearance* total entre o grupo não obeso, obeso e obesos T2.

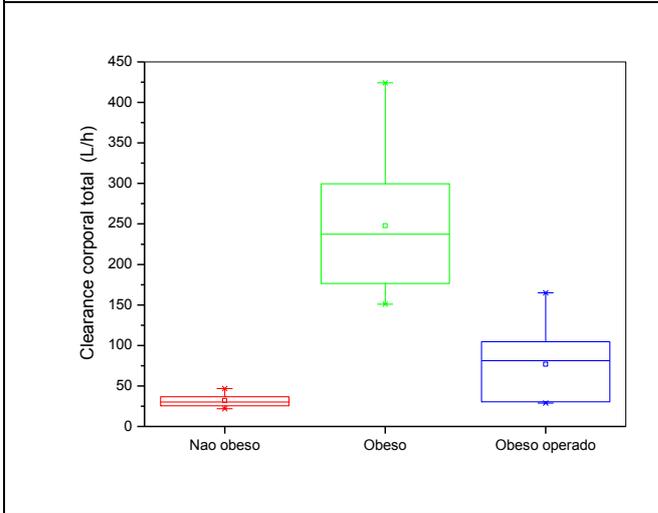
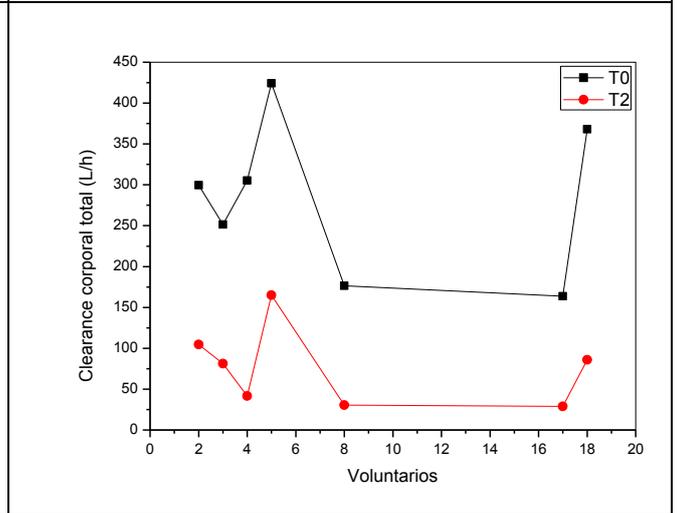


Gráfico 17 – Valores encontrados, por voluntário, para *clearance* total entre os grupos obesos T0 versus obesos T2.



Por fim, no GRÁFICO 18, pode-se observar a curva farmacocinética dos grupos não obesos, obesos e obesos T2 e notar as diferenças entre os grupos. Já o GRÁFICO 19 ilustra as diferenças encontradas na curva farmacocinética dos grupos de obesos antes (T0) e após a realização da cirurgia bariátrica (T2)

Gráfico 18 – Gráfico da concentração média versus tempo da amoxicilina nos grupos não obesos, obesos e obesos T2.

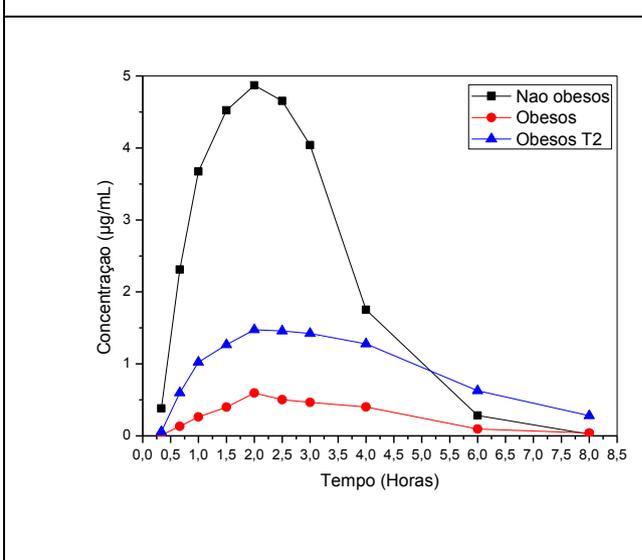
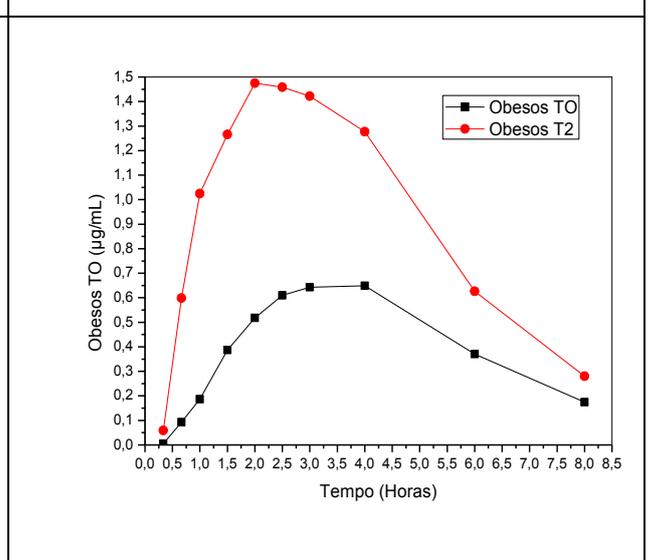


Gráfico 19 – Gráfico da concentração média versus tempo da amoxicilina dos grupos obesos T0 e obesos T2.



4.4 Alterações dos parâmetros farmacocinéticos na obesidade

Em relação aos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina encontrados em pacientes obesos neste estudo, pode-se constatar que os indivíduos obesos apresentam alterações significantes, desde a redução da absorção total e da concentração máxima da amoxicilina, até um aumento no tempo de meia-vida ($T_{1/2}$), volume de distribuição total e por peso corporal e *clearance* total quando comparados a indivíduos não obesos e a obesos que realizaram a cirurgia bariátrica.

No QUADRO 12 pode-se ver um resumo das alterações farmacocinéticas encontradas nos obesos e obesos T2 quando comparados a voluntários não obesos.

Quadro 12 - Resumo dos parâmetros farmacocinéticos alterados quando comparados aos voluntários não obesos.

Parâmetro	Obesos	obesos T2
$ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$	↓ Quantidade de fármaco absorvido (7x menor)	↓ Quantidade de fármaco absorvido (2x menor)
T_{max}	∅	∅
C_{max}	↓ Concentração máxima (8x menor)	↓ Concentração máxima (3,4x menor)
$T_{1/2}$	↑ Tempo de meia-vida (1,4x maior)	↑ Tempo de meia-vida (2x maior)
Volume de distribuição total	↑ Volume de distribuição (10,6x maior)	↑ Volume de distribuição (4x maior)
<i>Clearance</i> total	↑ <i>Clearance</i> total (7,7x maior)	↑ <i>Clearance</i> total (2,4x maior)

*∅ = sem diferença

Até o presente momento, não foi encontrado na literatura estudos que realizaram a comparação dos parâmetros farmacocinéticos de indivíduos obesos com indivíduos não obesos após a administração oral de amoxicilina. A grande maioria dos estudos existentes realizam a análise destes parâmetros após a infusão contínua de antibióticos, muitos dos quais pertencem à classe dos β -lactâmicos. A nível de discussão, os resultados destes estudos encontrados na literatura serão utilizados para comparar com os obtidos no presente estudo.

Em 1993, Allard e colaboradores realizaram um estudo com 17 obesos e 11 controles não obesos, ambos os grupos compostos por voluntários do sexo masculino, sob a exposição de 400mg de ciprofloxacino, um antibiótico do grupo das fluoroquinolonas, administrada por via intravenosa em infusão constante durante uma hora, coletando amostras sanguíneas e urinárias em determinados intervalos de tempo para posterior análise.

Como resultados os autores encontraram: diferença significativa entre a concentração máxima, sendo menor nos voluntários obesos comparados aos não obesos; menores valores no grupo de obesos do parâmetro $ASC_{0-\infty}$, que corresponde à toda a área sob a curva de concentração sanguínea do fármaco; maior *clearance* total e renal nos obesos e maior volume de distribuição nos indivíduos obesos. Não foi encontrada diferença na porcentagem de excreção urinária de ciprofloxacino na forma intacta entre os grupos. Ao avaliar os parâmetros farmacocinéticos do metabólito ativo do ciprofloxacino também não foram encontradas diferenças estatísticas em nenhum parâmetro entre os grupos.

Como houve uma diferença de *clearance* entre os grupos, porém sem mudança nos valores de eliminação, os autores justificaram este fenômeno ocorrido através de um aumento de 23% no volume de distribuição encontrado no grupo de obesos e em relação à ausência de diferença entre os grupos para os parâmetros encontrados para o metabólito ativo do ciprofloxacino, este foi justificado por uma ausência de influência da obesidade no metabolismo hepático de Fase I.

Estes achados corroboram com este presente estudo, onde os obesos também apresentaram uma menor absorção de amoxicilina, um maior volume de distribuição total e por peso corporal e maior *clearance* total, porém neste presente estudo também foi encontrado um maior tempo de meia-vida do grupo de obesos, parâmetro este que apresentou uma tendência a ser maior no estudo citado acima, porém não teve diferença estatística entre os grupos.

Outro estudo em que os resultados encontrados corroboraram com os deste presente estudo, foi o realizado por Hamilton e colaboradores (2013), onde analisaram a biodisponibilidade de linezolida, um antibiótico do grupo das oxazolidinonas utilizado no tratamento de bactérias gram-positivas, em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, através de um modelo farmacocinético preditor de concentrações.

Estes autores chegaram à conclusão que a exposição de linezolida nos pacientes obesos é menor do que 50% quando comparados a indivíduos não obesos,

sugerindo que doses maiores de linezolida são necessárias para atingir concentrações similares a indivíduos não obesos. Os autores concluíram que os dados mostram claramente uma alteração da farmacocinética deste medicamento nestes indivíduos, sugerindo um aumento da dose nesta população.

Também com o intuito de analisar parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da linezolida administrada por via oral, Stein e colaboradores (2005) recrutaram sete voluntários obesos que estavam recebendo tratamento com este fármaco em um regime de 600 mg a cada doze horas. Neste estudo, corroborando com o de Hamilton e colaboradores (2013) e com este presente estudo, também foi encontrado uma menor concentração deste antibiótico nos pacientes obesos comparados com outros estudos com voluntários não obesos, porém mesmo em menores concentrações, este fármaco ainda apresentou atividade inibitória contra os patógenos comuns associados à infecções de pele.

Em outro estudo, em que os resultados também vão de encontro aos obtidos neste presente estudo, Chairat e colaboradores (2016) compararam a farmacocinética de duas doses (75mg e 150 mg) de um antiviral, o oseltamivir e seu metabólito ativo, fosfato de oseltamivir, em 12 voluntários obesos e 12 não obesos após sua administração por via oral. Os autores concluíram que indivíduos obesos apresentaram respectivamente um aumento de 25% e 20% no *clearance* e no volume de distribuição do oseltamivir e um aumento de 10% no *clearance* do seu metabólito ativo, quando comparados à indivíduos não obesos. Porém estas alterações foram pequenas e não afetaram a exposição total do metabólito ativo, responsável pela eficácia deste fármaco.

A modificação dos parâmetros farmacocinéticos em pacientes obesos de um contraceptivo de emergência (EDELMAN *et al*, 2016), de um benzodiazepínico (midazolam) (RONGEN *et al*, 2015) e de um estabilizador de humor (lítio) (REISS *et al*, 1994) também foram relatados na literatura.

Por fim, em um estudo de *coorte*, Longo e colaboradores (2013), realizaram um levantamento em uma base de dados com o objetivo de avaliar se existia correlação entre o excesso de peso e a falha no tratamento com antibióticos, sendo falha de tratamento definido pelos autores como qualquer prescrição adicional de antibiótico ou hospitalização por infecção nos 30 dias após a terapia inicial. Foram incluídos os dados de 6.170 pacientes que receberam pelo menos uma terapia

antibiótica durante o curso da pesquisa e estes foram categorizados de acordo com seu peso.

Nos resultados, os autores encontraram que 39% da amostra apresentavam sobrepeso, 21,4% eram obesos e que o antibiótico mais frequentemente prescrito foi a amoxicilina. Dos pacientes incluídos, a falha terapêutica ocorreu em 13,4% destes. Após análise estatística, os autores concluíram que a obesidade é um preditor significativo fator de risco para falha no tratamento com antibióticos e que essa associação pode ser devida à atual estratégia de que uma “dose serve para todos”.

Para tentar justificar as alterações farmacocinéticas encontradas nos voluntários obesos neste presente estudo (\downarrow da absorção total, $\downarrow C_{\max}$, $\uparrow T_{1/2}$, \uparrow volume de distribuição total e por peso corporal e \uparrow *clearance* total), pode-se levantar as seguintes hipóteses:

O tempo de meia-vida está relacionado a dois fatores: volume de distribuição e *clearance* renal. Se o volume de distribuição aumentar, a meia-vida também irá aumentar, já com o *clearance* ocorre uma relação inversa, há um aumento da meia-vida com a redução do *clearance* (STORPIRTIS *et al*, 2011).

Como a obesidade está relacionada a anormalidades da hemodinâmica renal, tal como hiperfiltração glomerular, aumento do fluxo plasmático renal e albuminúria (CHAGNAC *et al*, 2003), estes fatores poderiam vir a aumentar o *clearance* renal da amoxicilina nos voluntários estudados, levando à sua maior taxa de excreção, conseqüentemente diminuindo sua concentração sanguínea e sua concentração máxima (C_{\max}).

Por outro lado, fatores como a obesidade, associada ou não a albuminúria, podem levar a um aumento no volume de distribuição total (como encontrado neste estudo) e este parâmetro parece ter uma influência mais importante na meia-vida do fármaco e no restante dos resultados deste estudo, pois a eliminação da amoxicilina depende da quantidade de fármaco ofertada aos rins por unidade de tempo e a oferta deste fármaco aos órgãos de eliminação depende não só do fluxo sanguíneo, como também da fração de fármaco no plasma. Se o volume de distribuição é elevado, a maior parte do fármaco está no espaço extra-plasmático e indisponível para os órgãos excretores, então, mesmo com um *clearance* total elevado, a amoxicilina não estaria disponível para ser depurada, pois se encontraria distribuída pelos volumes extraplasmáticos.

Perante os resultados obtidos neste presente estudo, os resultados dos estudos discutidos e as correlações dos parâmetros farmacológicos, sugere-se que os resultados encontrados nos voluntários obesos nesta pesquisa estejam ligados a um aumento do volume de distribuição da amoxicilina, já que isto explicaria a menor concentração encontrada no plasma, pois ela estaria distribuída pelos tecidos, fato que também diminuiria a concentração máxima e aumentaria o seu tempo de meia-vida, pois estaria menos disponível para ser excretada, mesmo com um *clearance* total elevado. Estas hipóteses corroboram com as sugeridas em estudos na literatura (BEARDEN; RODVOLD, 2000; HOLLENSTEIN *et al*, 2001; PAI; BEARDEN, 2007; HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010; RICH *et al*, 2012; AL-DORZI; AL HARBI; ARABI, 2014; PAI, 2015).

4.5 Alterações dos parâmetros farmacocinéticos após a realização da cirurgia bariátrica

Um dos achados mais surpreendentes deste trabalho foi o aumento significativo da absorção e da concentração máxima da amoxicilina após os pacientes serem submetidos ao processo cirúrgico, visto que o procedimento leva a diversas alterações anatômicas e fisiológicas, excluindo o duodeno e parte do jejuno, locais estes, responsáveis pela absorção da amoxicilina, portanto, o esperado seria que estes voluntários apresentassem uma menor absorção do fármaco em questão.

O QUADRO 13 resume os parâmetros farmacocinéticos alterados nos obesos antes e após a realização da cirurgia bariátrica.

Quadro 13 - Resumo dos parâmetros farmacocinéticos alterados nos obesos antes e após a cirurgia bariátrica.

Parâmetro	Parâmetros alterados após cirurgia bariátrica
ASC_{0-túltimo}	↑ Absorção (3,5x maior)
T_{max}	∅
C_{max}	↑ Concentração máxima (2,8x maior)
T_{1/2}	∅
Volume de distribuição total	↓ Volume de distribuição total (2,9x menor)
Clearance total	↓ Clearance total (3,7x menor)

*∅ = sem diferença

A literatura relata um número limitado de estudos clínicos avaliando o efeito da cirurgia bariátrica na absorção de medicamentos e quando o faz, somente uma pequena parte utiliza a comparação entre o mesmo voluntário antes e após a cirurgia. Até a finalização deste estudo, não foram encontrados pesquisas relatando o impacto da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina administrada por via oral. Diante disto, os achados desta pesquisa serão comparados a outras classes de antibióticos ou fármacos.

Em seu trabalho avaliando a biodisponibilidade de 400mg de moxifloxacino (antibiótico do grupo das fluoroquinolonas), administrados por via oral e via intravenosa em diferentes ocasiões, em doze pacientes após seis meses à cirurgia bariátrica do tipo *bypass* gástrico, Smet e colaboradores (2012) ao compararem a dose administrada via oral e via endovenosa, encontraram uma quase completa biodisponibilidade de moxifloxacina oral (88%), confirmando que a exposição ao moxifloxacino é equivalente para a administração oral e intravenosa nestes pacientes.

Estes autores citam que ao comparar os valores absolutos (sem realização de análise estatística) de ASC_{∞} e C_{max} obtidos em seus voluntários operados com voluntários que não realizaram a cirurgia bariátrica de outro estudo, eles encontraram estes valores maiores em seus voluntários operados. Como possível justificativa eles citam que a grande maioria de voluntários era do sexo feminino, enquanto que no outro estudo só foram incluídos voluntários do sexo masculino, o que justificaria os maiores valores encontrados, pois a literatura cita que voluntárias femininas apresentam uma maior absorção em estudos farmacocinéticos. Outra justificativa dada pelos autores foi de que a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux envolve alterações anatômicas do trato gastrointestinal, fazendo com que as secreções biliopancreáticas sejam secretadas na porção mais distal do intestino, levando a um aumento na recirculação entero-hepática de sais biliares, podendo aumentar a recirculação do moxifloxacino e sua absorção.

Estes achados não corroboram com os encontrados neste presente estudo, visto que os pacientes operados apresentaram uma menor absorção e concentração máxima após a cirurgia quando comparados com os voluntários não obesos, porém em comparação com eles mesmos antes de realizar a cirurgia, estes valores foram maiores.

Em 2009, Skottheim e colaboradores avaliaram o impacto da cirurgia do tipo *bypass* gástrico em Y de Roux nos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina -

fármaco da classe das estatinas, utilizado para redução dos níveis de colesterol - em 12 voluntários, 8 horas antes e 3-6 semanas após a realização da cirurgia. Como resultados, eles encontraram um variado efeito farmacocinético do medicamento ocasionado pela cirurgia, em 8 dos 12 voluntários foi encontrado um aumento da biodisponibilidade da atorvastatina, entretanto, em 3 pacientes que obtiveram maiores valores de absorção antes da cirurgia, apresentaram uma biodisponibilidade reduzida após a cirurgia.

Os autores sugeriram como explicação que a cirurgia diminui a área de absorção, entretanto, a expressão das proteínas CYP estão mais predominantes no intestino delgado proximal, que é desviado pelo processo cirúrgico, portanto, este desvio pode provocar uma redução no metabolismo de primeira passagem do trato gastrointestinal, aumentando assim a biodisponibilidade dos fármacos, como a atorvastatina. Eles citam ainda que estes dois processos opostos podem, em diferentes graus, afetar a biodisponibilidade dos medicamentos administrados por via oral, dependendo do fármaco e das características do indivíduo.

Estes dados encontrados por Skottheim e colaboradores podem ser comparados aos deste presente estudo, visto que, dos 8 voluntários que foram operados, 7 apresentaram um aumento na absorção depois da cirurgia e um voluntário apresentou uma redução quando comparados à ele mesmo antes do procedimento cirúrgico, também demonstrando que existe um certo grau de variação individual dos resultados.

Hamilton e colaboradores (2013) realizaram um estudo comparando a biodisponibilidade de linezolida em 5 indivíduos obesos, 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia bariátrica do tipo *bypass* gástrico em Y de Roux. Em cada período o voluntário recebeu 600mg de linezolida via oral ou 600mg de linezolida via endovenosa. Como resultados, os voluntários não apresentam diferença na biodisponibilidade entre o fármaco antes e depois da cirurgia, inclusive com uma tendência a maior absorção e uma maior concentração máxima após a realização da cirurgia bariátrica, com grande variação de T_{max} , porém estes valores não apresentaram diferença significativa. Através de uma simulação, os autores encontraram uma clara redução no *clearance* com a perda de peso após a cirurgia, sugerindo uma possível correlação entre o *clearance* do linezolid e peso corporal.

Os autores sugerem que a observação da redução do *clearance* após a cirurgia bariátrica pode ser uma consequência de uma hemodinâmica renal alterada

com a perda de peso, com uma redução da hiperfiltração glomerular e na proteinúria. Também foi encontrada uma marcada baixa exposição sistêmica do linezolid em obesos comparados com controles não obesos. Por fim, os autores demonstram que a biodisponibilidade oral da linezolid não está reduzida após a cirurgia bariátrica *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) (HAMILTON *et al*, 2013)

Estes resultados citados acima vão de encontro com os resultados obtidos neste presente trabalho, onde os voluntários também apresentaram um aumento da absorção total e da concentração máxima da amoxicilina após serem submetidos à cirurgia do tipo *by-pass* gástrico em Y de Roux e uma grande variação de tempo para atingir a concentração máxima, mas sem significado estatístico para este parâmetro. Já em relação à correlação da absorção com o IMC, neste trabalho não foi observada esta correlação em nenhum grupo e, nem correlacionar essa absorção com percentual de peso perdido dos pacientes operados.

Em seu estudo para avaliação do efeito da cirurgia bariátrica na biodisponibilidade da azitromicina (antibiótico da classe dos macrolídeos), Padwal e colaboradores (2012) recrutaram 14 pacientes que foram submetidos ao *bypass* gástrico (após 3 meses) e 14 voluntários controles (pareados por IMC) e encontraram os seguintes resultados: menor absorção total (diminuição de 32%) e menores concentrações de azitromicina em pacientes que foram submetidos à cirurgia quando comparados aos seus controles, sem diferença significativa em relação ao C_{max} .

Os resultados obtidos por Padwal e colaboradores vão em direção oposta aos obtidos neste presente estudo, onde foi encontrada uma melhora da absorção depois da cirurgia bariátrica.

Chagnac e colaboradores (2003) avaliaram a influência da perda de peso na função renal de pacientes obesos mórbidos, mostrando que nestes pacientes existem alterações hemodinâmicas renais, com um aumento da taxa de filtração glomerular, aumento do fluxo plasmático renal e albuminúria e que após a perda de peso estes parâmetros melhoraram (ou seja, diminuíram) substancialmente (os autores também relatam que a diminuição da albuminúria não se deu somente por diminuição da taxa de filtração glomerular, mas também devido a uma diminuição no seu *clearance*).

Confirmando os achados acima, Navarro-Díaz e colaboradores (2006), com o mesmo intuito de avaliar o efeito da perda de peso na função renal, porém após a realização da cirurgia bariátrica, analisaram os parâmetros renais de 61 pacientes que apresentavam obesidade mórbida elevada (média de IMC=53,62 kg/m²). Os autores

acompanharam os voluntários antes da cirurgia e por dois anos após e encontraram os seguintes resultados: comparando com os dados de voluntários saudáveis, os obesos mórbidos, antes de se submeterem à cirurgia, apresentavam um maior *clearance* de creatinina, proteinúria e albuminúria. Após um ano de cirurgia, estes voluntários obesos apresentaram uma média de perda de peso de 53,3 kg e uma melhora de todos os parâmetros renais, com diminuição significativa do *clearance* de creatinina, da proteinúria e albuminúria.

A seguir o QUADRO 14 resume os principais estudos clínicos farmacocinéticos disponíveis na literatura avaliando a biodisponibilidade de medicamentos após a cirurgia bariátrica *bypass* em Y de Roux.

Neste quadro é possível observar que os resultados dos estudos são variados e não parece existir uma tendência maior ou menor na absorção de várias classes de medicamentos após a cirurgia bariátrica *bypass* gástrico em Y de Roux e que nenhum algoritmo claro e simples pode prever a absorção cinética dos fármacos.

Quadro 14 – Estudos farmacocinéticos clínicos disponíveis na literatura sobre a absorção de medicamentos após a cirurgia bariátrica *bypass* Y de Roux.

Fármaco	Número voluntários	Principais desfechos	Conclusões
Omeprazol (20 mg) Comprimido	N = 18 (RYGB pelo menos um ano antes) N=18 controles	↓ Tmax ∅ ASC ∅ T1/2 ∅ biodisponibilidade ∅ Cmax	- Pacientes que tomaram omeprazol 1 ano depois da RYGB apresentaram taxa de absorção significativamente mais rápida. - Nenhuma outra mudança no perfil de absorção foi observados.
Cafeína (40 mg) Comprimidos	N=18 (RYGB pelo menos um ano antes) N=18 controles	↓ Tmax ∅ ASC ∅ T1/2 ∅ biodisponibilidade ↑ 50% Cmax	- Pacientes que tomaram cafeína 1 ano após RYGB apresentaram taxa de absorção significativamente mais rápida. - Nenhuma outra mudança no perfil de absorção foi observado.
Azitromicina (2 comprimidos de 250 mg)	N=14 (3 meses ou mais após a cirurgia) N=14 controle (voluntários com IMC pareado)	↓ 32% ASC	- Existe um risco para falha terapêutica com Azitromicina em pacientes Após RYGB. - Modificação da dose e/ou o monitoramento pode ser necessário nesses pacientes.

<p>Linezolida 600 mg oral e 600mg I.V</p>	<p>N= 5 Antes e após a cirurgia: 1 período dose oral + 1 período dose I.V</p>	<p>↑ Das concentrações após RYGB para ambas administrações Correlação com perda de peso</p>	<p>- Maiores exposições de linezolida após RYGB pode ser devido a menor <i>clearance</i> nos pacientes operados</p>
<p>Moxifloxacino 400 mg oral ou 400mg I.V</p>	<p>N= 12 Antes e após a cirurgia: 1 período dose oral + 1 período dose I.V</p>	<p>Exposição similar para as via oral e I.V Exposição ↑~50% em voluntários não submetidos à RYGB</p>	<p>- Aumento na absorção via circulação enteropática</p>
<p>Citalopram Escitalopram Sertralina Duloxetina Venlafaxina</p>	<p>N= 12 Pacientes deprimidos em uso de inibidores de recaptação de serotonina Antes, 1, 6 e 12 meses após RYGB</p>	<p>↓ ASC 8 pacientes comparados ao pré-operatório Após 6 meses os valores retornaram 4 pacientes apresentaram piora da depressão (resolvida em após 12 meses em 3 pacientes) Renormalização da ASC foi associada à melhora dos sintomas clínicos</p>	<p>- Pacientes neste estudo Estavam em risco de redução da Biodisponibilidade dos inibidores de recaptação de serotonina 1 mês após RYGB. - O monitoramento psiquiátrico após a cirurgia pode ser necessário.</p>
<p>Metformina 2 comprimidos de 500mg</p>	<p>N = 16 (após RYGB) N=16 (controles pareados) Plasma e urina foram mensurados</p>	<p>↑50% biodisponibilidade após RYGB ↓ níveis de glicose após RYGB</p>	<p>- Pacientes tratados com Metformina devem ser Monitorado após RYGB para prevenir toxicidade.</p>
<p>Tolbutamida 100 mg</p>	<p>N = 18 (após 1 ano de RYGB) N=18 controles</p>	<p>↓ Tmax após RYGB Ø ASC Ø Cmax</p>	<p>- Pacientes que tomaram tolbutamida 1 ano após RYGB apresentaram taxa de absorção significativamente mais rápida. - Nenhuma outra mudança foi observada</p>
<p>Dextrometorfano 6 mg</p>	<p>N = 18 (após 1 ano de RYGB) N=18 controles</p>	<p>↓ Tmax após RYGB Ø ASC Ø Cmax</p>	<p>- Pacientes que tomaram dextrometorfano 1 ano após RYGB tinha taxa de absorção significativamente mais rápida. - Nenhuma outra mudança foi observada</p>

Atorvastatina 20-80 mg	N= 12 8hs antes e 3-6 semanas após cirurgia RYGB	Variado efeito da RYGB à exposição da atorvastatina	- A dose de atorvastatina deve iniciar pela menor dose após RYGB
Digoxina 0,5 mg	N= 12 Antes e 3 e 12 meses após cirurgia RYGB	∅ ASC ∅ Cmax ↓ Tmax de 40 pré- RYGB para 30 min e 20min respectivamente 3 e 12 meses pós- RYGB	- RYGB acelera a taxa de absorção de digoxina, Provavelmente por causa do intestino encurtado resultante de alterações GI superiores. -No entanto, a exposição total A digoxina é inalterada em pacientes após RYGB.
Furosemide 40 mg em comprimido	N = 18 (após 1 ano de RYGB) N=18 controles	↓ Tmax após RYGB ∅ ASC ∅ Cmax	-Pacientes que tomaram Furosemida 1 ano após RYGB apresentaram uma taxa de absorção mais rápida - Nenhuma outra mudança no perfil de absorção foi observada.
Midazolam Solução de 7,5 mg via oral 5 mg I.V	N= 18 160 ± 48 min pré-RYGB e 1 ano pós-RYGB	↑ Clearance (1,7x) pós- RYGB ∅ Biodisponibilidade ↓ Volume de distribuição central e periférico	O aumento do clearance pode ter sido resultado de um aumento da atividade hepática de CYP3A

∅ = sem efeito / I.V= intravenoso / N= número de voluntários

Fonte: Adaptado de AZRAN *et al*, 2016

Em alguns dos estudos citados na discussão e no quadro, os autores administraram o medicamento por via oral e via intravenosa, não encontrando diferenças após a comparação na biodisponibilidade das duas vias. Isto pode vir a sugerir que possíveis fatores modificadores da absorção relacionados à obesidade citados na literatura (tais como motilidade alterada, metabolismo de primeira passagem, etc.) não venham a interferir, de forma importante, na biodisponibilidade dos fármacos citados, ou seja, essas diferenças encontradas nas concentrações plasmáticas totais devem ser atribuídas a outros fatores farmacocinéticos. Este fato também é reforçado através deste presente estudo, visto que mesmo após o desvio de grande parte do intestino pelo procedimento de *bypass* gástrico em Y de Roux, a absorção da amoxicilina se mostrou maior.

Por fim, baseados nos estudos citados anteriormente, nos resultados encontrados neste estudo (↑ da absorção total, ↑ C_{max}, ↓ volume de distribuição total e

por peso corporal e ↓ *clearance* total) e nas correlações farmacocinéticas, pode-se levantar as seguintes hipóteses que justifiquem os resultados encontrados em nosso trabalho:

A modificação da composição corporal encontrada nestes voluntários (média de perda de peso de 17 quilos) após o processo cirúrgico poderia explicar:

⇒ A diminuição do volume de distribuição total, que poderia levar o aumento da concentração da amoxicilina no plasma através da diminuição da sua distribuição pelo organismo;

⇒ Menor *Clearance* total, diminuindo a quantidade de amoxicilina a ser depurada e assim diminuindo sua chance de ser excretada;

⇒ Hemodinâmica renal melhorada, reduzindo a hiperfiltração glomerular, conseqüentemente diminuindo a taxa de excreção da amoxicilina, podendo ter ocasionado um aumento nas concentrações (médias e máxima) encontradas nestes voluntários, baseado no fato de que a principal via de eliminação da amoxicilina ocorre através dos rins por filtração glomerular e secreção tubular;

⇒ Diminuição da albuminúria, aumentando as chances de ligações entre a albumina e a amoxicilina, tornando-a menos passível de se distribuir pelo organismo e de ser excretada pelos rins, aumentando sua concentração plasmática.

Frente aos resultados encontrados neste estudo, onde foi demonstrado que o grupo de obesos apresentou menores concentrações plasmáticas de amoxicilina, um antibiótico de vasta utilização para o combate de diversas doenças causadas por patógenos bacterianos, somado aos estudos que indicam que os pacientes obesos apresentam maior vulnerabilidade ao acometimento de doenças infecciosas, sugere-se que o paciente que apresenta este perfil de peso pode estar sendo subtratado, fato este que, além de poder ocasionar uma falha terapêutica, pode acarretar no aparecimento de cepas resistentes, diminuindo a opção de tratamento para estes quadros infecciosos.

Surpreendentemente, após a realização da cirurgia bariátrica *bypass* gástrico em Y de Roux, os voluntários apresentaram uma melhora da absorção da amoxicilina, porém os valores obtidos ainda se mostram aquém quando comparados com indivíduos não obesos, retornando a problemática de uma possível subdose. Entretanto, se a dose de amoxicilina for ajustada para pacientes obesos, é possível que os pacientes operados sejam expostos a uma superdosagem; portanto, podem ser

necessários um monitoramento a longo prazo dos níveis de fármacos, marcadores laboratoriais e sintomas clínicos nestes pacientes.

Uma vez que cada dia mais a obesidade vêm aumentando, chegando a ser considerada uma epidemia, as agências regulatórias deveriam exigir nas fases de desenvolvimento e/ou de renovação de registro de medicamentos antimicrobianos, a inclusão de pacientes obesos, com a finalidade de se chegar a uma dose correta para esta significativa parcela da população, conforme demonstrado neste estudo e em outros, que estes pacientes apresentam importantes alterações de parâmetros farmacocinéticos.

No momento atual em que o desenvolvimento de novos antibióticos se apresenta escasso, a saída é otimizar o uso dos antimicrobianos já existentes, por isto, se deve a importância da realização de testes farmacocinéticos clínicos, pois com os dados obtidos, se torna possível avaliar se a concentração mínima exigida para atividade bactericida está sendo alcançada e mantida de modo satisfatório, a fim de neutralizar a atividade microbiana e evitar que o mesmo crie mecanismos de resistência, obtendo assim o sucesso terapêutico e dificultando o aparecimento de cepas super-resistentes.

O uso correto de antibióticos, portanto, depende de uma compreensão clara dos parâmetros farmacocinéticos (concentrações séricas) e farmacodinâmicos (concentrações inibitórias mínimas) para direcionar sua real atividade e assim auxiliar sua correta prescrição



CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo os voluntários obesos apresentaram diminuição dos parâmetros $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$ e $C_{m\acute{a}x}$ e um aumento dos parâmetros $t_{1/2}$, volume de distribuição total e *clearance* corporal total da amoxicilina quando comparados a voluntários não obesos.

Os voluntários obesos que foram submetidos à cirurgia bariátrica da modalidade *bypass* gástrico em Y de Roux apresentaram aumento dos parâmetros $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$ e $C_{m\acute{a}x}$ e diminuição do volume de distribuição total e *clearance* corporal total da amoxicilina.

Não houve correlação entre o índice de massa corporal e perda de peso com o parâmetro $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$ em todos os grupos estudados.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o cronograma de coleta das amostras deveria ter contemplado um maior tempo de última coleta após a administração da amoxicilina, visto que no grupo dos pacientes operados ainda foi possível detectar concentrações plasmáticas do fármaco no último horário coletado.



CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Até o presente momento, não foi encontrado na literatura estudos avaliando parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina administrados por via oral em voluntários obesos e comparando estes parâmetros antes e depois dos mesmos serem submetidos à cirurgia bariátrica da modalidade *bypass* gástrico em Y de Roux.

Os pacientes obesos apresentam alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina (redução na absorção e na concentração máxima obtida e um aumento no tempo de meia-vida) comparados a voluntários não obesos.

Os voluntários submetidos à cirurgia bariátrica *bypass* gástrico em Y de Roux apresentam uma melhora dos parâmetros farmacocinéticos da amoxicilina (aumento da absorção total e concentração máxima), entretanto, estes valores ainda não se assemelham aos valores encontrados nos voluntários não obesos.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABERNETHY, D. R.; GREENBLATT, D. J. Phenytoin disposition in obesity: Determination of loading dose. **Archives of Neurology**, v. 42, n. 5, p. 468–471, 1985.

ADAMS, J.P.; MURPHY, P.G. Obesity in anaesthesia and intensive care. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, p.91-108, 2000.

AGREN, G.; NARBRO, K.; JONSSON, E.; NÄSLUND, I.; SJÖSTRÖM, L.; PELTONEN, M. Cost of in-patient care over 7 years among surgically and conventionally treated obese patients. **Obesity Research**, v 10, p.1276-1283, 2002.

AKKARY, E.; SIDANI, S.; BOONSIRI, J.; et al. The paradox of the pouch: prompt emptying predicts improved weight loss after laparoscopic Roux-Y gastric bypass. **Surgical Endoscopy**, v. 23, n. 4, p. 790, 2008.

ALLARD, S.; KINZIG, M.; BOIVIN, G.; SÖRGEL, F.; LEBEL, M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 54, n. 4, p. 368–373, 1993.

AL-DORZI, H. M.; HARBI, S. A. AL; ARABI, Y. M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p. 165–173, 2014.

ALMEIDA, J.M. G; SANTOS, C. M; MORAES, A, J. Proposição de fórmula de excipiente-padrão para o fármaco amoxicilina manipulado em cápsulas. E-RAC, v. 3, n. 1, 2013.

AMINOV, R. I. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. **Frontiers in Microbiology**, v. 1, p. 134, 2010.

Amoxicilina. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Farm. Resp: Gabriela Mallmann – CRF-SP 30.138. Bula de remédio.

ANDRADE, R. J.; TULKENS, P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 7, p. 1431–1446, 2011.

ARANCIBIA, A.; GUTTMANN, J.; GONZÁLEZ, G.; GONZÁLEZ, C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 17, n. 2, p. 199–202, 1980.

ARIANO, R. E.; NYHLÉN, A.; DONNELLY, J. P.; et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 1, p. 32–38, 2005.

ARON-WISNEWSKY, J.; DORE, J.; CLEMENT, K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 10, p. 590–598, 2012.

AZRAN, C.; WOLK, O.; ZUR, M.; et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 11, p. 1050–1066, 2016.

BARR, W. H.; ZOLA, E. M.; CANDLER, E. L.; et al. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. 3, p. 279–285, 1994.

BEARDEN, D. T.; RODVOLD, K. A. Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 38, n. 5, p. 415–426, 2000.

BENEDEK, I. H.; BLOUIN, R. A.; MCNAMARA, P. J. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 18, n. 6, p. 941–946, 1984.

BLOUIN, R. A.; WARREN, G. W. Pharmacokinetic Considerations in Obesity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 1, p. 1–7, 1999.

BLOUIN, R.A.; ENSOM, M.H.H. **Special pharmacokinetic considerations in the obese.** In **Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring** 4th ed. (eds. Schentag, J.J., Burton, M.E., Shaw, L.M., & Evans, W.E.) 231-241 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD). 2006.

BOEKHOLT, A. VAN; FLEUREN, H.; MOUTON, J.; et al. Serum concentrations of amoxicillin in neonates during continuous intravenous infusion. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 35, n. 6, p. 1007–1012, 2016.

BRASIL. Resolução RE nº 896, de 29 de maio de 2003. Guia para provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico/ Ministério da Saúde. **Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão.** 2016. Brasil

BROCKS, D. R.; BEN-ELTRIKI, M.; GABR, R. Q.; PADWAL, R. S. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 8, n. 12, p. 1505–1519, 2012.

BUCHWALD, H.; AVIDOR, Y.; BRAUNWALD, E.; AL, ET. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 292, n. 14, p. 1724–1737, 2004.

BUCHWALD, H.; WILLIAMS, S. E. Bariatric surgery worldwide 2003. **Obesity Surgery**, v. 14, n. 9, p. 1157–1164, 2004.

BUFFÉ; C.; DE ARAÚJO, B.V.; DALLA COSTA, T. Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos na otimização de terapias antimicrobianas. **Caderno de Farmácia**, v. 17, n. 2, p. 97–109, 2001.

CASEY J. R. Treating acute otitis media post-PCV-7: judicious antibiotic therapy. **Postgrad Med**, v.118 (6 Suppl Emerging), p. 32-3, 2005.

CFM. Conselho Federal de Medicina. **RESOLUÇÃO CFM Nº 2.131/2015**. Altera o anexo da Resolução CFM nº 1.942/10, publicada no D.O.U. de 12 de fevereiro de 2010, Seção I, p. 72 (Estabelece normas seguras para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida). Diário Oficial da União de 12 de novembro de 2015.

CHAGNAC, A.; WEINSTEIN, T.; HERMAN, M.; et al. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 6, p. 1480–1486, 2003.

CHAIRAT, K.; JITTAMALA, P.; HANPITHAKPONG, W.; et al. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 6, p. 1103–1112, 2016.

CHAN, L.-N.; LIN, Y. S.; TAY-SONTHEIMER, J. C.; et al. Proximal Roux-en-Y Gastric Bypass Alters Drug Absorption Pattern But Not Systemic Exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein Substrates. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 4, p. 361–369, 2015.

CHEYMOL, G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 39, n. 3, p. 215–231, 2000.

CHEYMOL, G.; POIRIER, J.-M.; BARRE, J.; PRADALIER, A.; DRY, J. Comparative Pharmacokinetics of Intravenous Propranolol in Obese and Normal Volunteers. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 27, n. 11, p. 874–879, 1987.

CHO, S.-J.; YOON, I. S.; KIM, D.-D. Obesity-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 43, n. 3, p. 161–169, 2013.

CRAIG, W. A. Antimicrobial resistance issues of the future. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 25, n. 4, p. 213–7, 1996.

CRAIG, W. A. State-of-the-Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 1–10, 1998.

CRAIG, W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a Basis for Determining Dosage Regimens. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 12, n. Suppl 1, p. 6–8, 1993.

CURTIN-WIRT, C.; CASEY, J. R.; MURRAY, P. C.; et al. Efficacy of Penicillin vs. Amoxicillin in Children with Group A Beta Hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis. **Clinical Pediatrics**, v. 42, n. 3, p. 219–225, 2003.

DAGAN, R. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 7, n. SUPPL. 1, 2003.

DARWICH, A. S.; HENDERSON, K.; BURGIN, A.; et al. Trends in oral drug bioavailability following bariatric surgery: Examining the variable extent of impact on exposure of different drug classes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 5, p. 774–787, 2012.

DELATTRE, I. K.; TACCONE, F. S.; JACOBS, F.; et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? **Expert Review of Anti-infective Therapy**, p. 1–12, 2017.

DERRY, C. L.; KROBOTH, P. D.; PITTENGER, A. L.; et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Triazolam After Two Intermittent Doses in Obese and Normal-Weight Men. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 15, n. 3, 1995.

DOLLERY, Colin. **Therapeutic Drugs**. 2nd edition. CBS Publishers & Distributors Pvt. Ltd. 1998, p.162-165.

DRUSANO, G. L. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 32, n. 3, p. 289–297, 1988.

EDELMAN, A. B.; CHERALA, G.; BLUE, S. W.; ERIKSON, D. W.; JENSEN, J. T. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: Single and double dosing. **Contraception**, v. 94, n. 1, p. 52–57, 2016.

EDELMAN, A. B.; CHERALA, G.; STANCZYK, F. Z. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: A review. **Contraception**, v. 82, n. 4, p. 314–323, 2010.

EDWARDS, A.; ENSOM, M. H. Pharmacokinetic Effects of Bariatric Surgery. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 46, n. 1, p. 130–136, 2012.

ELDER, K. A.; WOLFE, B. M. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2253–2271, 2007.

ERSTAD, B. L. Which weight for weight-based dosage regimens in obese patients? **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 59, n. 21, p. 2105 LP-2110, 2002.

EUCAST. **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017

European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.

European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Working Group (**ECDC/EMA**). (2009). *The Bacterial Challenge: Time to React*.

FALAGAS, M. E.; ATHANASOULIA, A. P.; PEPPAS, G.; KARAGEORGOPOULOS, D. E. Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. **Obesity Reviews**, v. 10, n. 3, p. 280–289, 2009.

FINKEL, RICHARD; CUBEDDU, LUIGI. X; CLARK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. 4th ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 568p.

FOX, A. **Estrutura do peptidoglicano de S.aureus**. Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter_4_bp.htm>. Acessado em:15/06/17

GARRISON, G. D.; SORUM, P. C.; HIOE, W.; MILLER, M. M. High-Dose Versus Standard-Dose Amoxicillin for Acute Otitis Media. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 1, p. 15–19, 2004.

GORDON, R. C.; REGAMEY, C.; KIRBY, W. M. M. Comparative Clinical Pharmacology of Amoxicillin and Ampicillin Administered Orally. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 1, n. 6, p. 504–507, 1972.

GOTTBERG, B.; BERNÉ, J.; QUIÑÓNEZ, B.; SOLÓRZANO, E. Prenatal effects by exposing to amoxicillin on dental enamel in wistar rats. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 19, n. 1, 2014.

HAMILTON, R.; THAI, X. C.; AMERI, D.; PAI, M. P. Oral bioavailability of linezolid before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: is dose modification necessary in obese subjects? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 3, p. 666–673, 2013.

HANLEY, M. J.; ABERNETHY, D. R.; GREENBLATT, D. J. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 49, n. 2, p. 71–87, 2010.

HEALTH QUALITY ONTARIO. Bariatric surgery: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series, v. 5 (1), 2005.

HOFFMAN, A.; DANENBERG, H. D.; KATZHENDLER, I.; et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic rationales for the development of an oral controlled-release amoxicillin dosage form. **Journal of Controlled Release**, v. 54, n. 1, p. 29–37, 1998.

HOLLENSTEIN, U. M.; BRUNNER, M.; SCHMID, R.; M, M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v. 25, p. 354–358, 2001.

HOROWITZ, M.; COOK, D. J.; COLLINS, P. J.; et al. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. **British Journal of Surgery**, v. 69, n. 11, p. 655–657, 1982.

HUANG, Z; UNG, T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Curr Drug Metab**, v. 14, n. 2, p. 226-38, 2013.

HUTTUNEN, R.; SYRJÄNEN, J. Obesity and the outcome of infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 7, p. 442–443, 2012.

JACOBS, M. R. How can we predict bacterial eradication? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 7, p. S13–S20, 2003.

JAIN, R.; CHUNG, S. M.; JAIN, L.; et al. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 77–89, 2011.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10th ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KNIBBE, C. A. J.; BRILL, M. J. E.; RONGEN, A. VAN; et al. Drug Disposition in Obesity: Toward Evidence-Based Dosing. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 55, n. 1, p. 149–167, 2015.

LACY, C.F; ARMSTRONG, L. L; GOLDMAN, M. P; LANCE, L. L. **Drug Information Handbook: A comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals**. 17nd edition. American Pharmacists Association. Ed. Lexi-Comp. 2008-2009. 7377 p.

LI, C.; DU, X.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P. Clinical Pharmacodynamics of Meropenem in Patients with Lower Respiratory Tract Infections . **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 5, p. 1725–1730, 2007.

LIEW, K. BIN; LOH, G. O. K.; TAN, Y. T. F.; PEH, K. K. Randomized two-way cross-over bioequivalence study of two amoxicillin formulations and inter-ethnicity pharmacokinetic variation in healthy Malay volunteers. **Biomedical Chromatography**, v. 28, n. 9, p. 1246–1253, 2014.

LIGON, B. L. Penicillin: its discovery and early development. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 52–57, 2004.

LOBANOVSKA, M.; PILLA, G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, n. 1, p. 135–145, 2017.

LONGO, C.; BARTLETT, G.; MACGIBBON, B.; et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, n. 9, p. 970–976, 2013.

MACVANE, S. H.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P. Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 3, p. 1359–1364, 2014.

MADIGAN, MICHAEL T; MARTINKO, JOHN M; BENDER, KELLYS S; BUCKLEY, DANIEL H; STAHL, D. A. **Microbiologia de Brock**. 14th ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAGGARD, M.; SHUGARMAN, L.; SUTTORP, M.; MAGLIONE, M.; SUGERMAN, H.; LIVINGSTON, E.; NGUYEN, N.T.; MOJICA, W.A.; HILTON, L.; RHODES, S.; MORTON, S.C.; SHEKELLE, P.G. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. **Annals of Internal Medicine**, n. 142, p.547-559, 2005.

MCKINNON, P. S.; DAVIS, S. L. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Treatment of Bacterial Infectious Diseases. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, p. 271–288, 2004.

MCKINNON, P. S.; PALADINO, J. A.; SCHENTAG, J. J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 31, n. 4, p. 345–351, 2008.

MEGRAN, D. W.; LEFEBVRE, K.; WILLETTS, V.; BOWIE, W. R. Single-dose oral cefixime versus amoxicillin plus probenecid for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 2, p. 355–357, 1990.

MELO, V. V; DUARTE, I. P; SOARES, A. Q. **Guia Antimicrobianos**. 1.ed. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). Goiânia, 2012. 57f.

MILLER, A. D.; SMITH, K. M. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 63, n. 19, p. 1852–1857, 2006.

MOUTON, J. W.; AMBROSE, P. G.; CANTON, R.; et al. Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. **Drug Resistance Updates**, v. 14, n. 2, p. 107–117, 2011.

MOUTON, J. W.; BROWN, D. F. J.; APFALTER, P.; et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. E37–E45, 2012.

MULLER, A. E.; PUNT, N.; MOUTON, J. W. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 4, p. 900–906, 2013.

NAVARRO-DÍAZ, M.; SERRA, A.; ROMERO, R.; et al. Effect of Drastic Weight Loss after Bariatric Surgery on Renal Parameters in Extremely Obese Patients: Long-Term Follow-Up. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 12 suppl 3, p. S213–S217, 2006.

ORTIZ, V. E.; KWO, J. Obesity: physiologic changes and implications for preoperative management. **BMC Anesthesiology**, v. 15, p. 97, 2015.

PADWAL, R. S.; BEN-ELTRIKI, M.; WANG, X.; et al. Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 9, p. 2203–2206, 2012.

PADWAL, R.; BROCKS, D.; SHARMA, A. M. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. **Obesity Reviews**, v. 11, n. 1, p. 41–50, 2010.

PAI, M. P. Treatment of bacterial infections in obese adult patients: how to appropriately manage antimicrobial dosage. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 24, p. 12–17, 2015.

PAI, M. P.; BEARDEN, D. T. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 27, n. 8, p. 1081–1091, 2007.

PECK, C. C.; CROSS, J. T. “Getting the Dose Right”: Facts, a Blueprint, and Encouragements. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 1, p. 12–14, 2007.

PEI, Q.; YANG, G.-P.; LI, Z.-J.; et al. Simultaneous analysis of amoxicillin and sulbactam in human plasma by HPLC-DAD for assessment of bioequivalence. **Journal of Chromatography B**, v. 879, n. 21, p. 2000–2004, 2011.

PENA, M.; BACALLAO, J. — La obesidade en la pobreza: um problema emergente en las Américas, in PENA, M.; BACALLAO, J. — La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud publica. Washington: OPAS, (Publicación Científica, 576). 3-11, 2000.

RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M; FLOWER, R. **Rang & Dale Farmacologia**. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REFAT, M. S.; AL-MAYDAMA, H. M. A.; AL-AZAB, F. M.; AMIN, R. R.; JAMIL, Y. M. S. Synthesis, thermal and spectroscopic behaviors of metal–drug complexes: La(III), Ce(III), Sm(III) and Y(III) amoxicillin trihydrate antibiotic drug complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 128, p. 427–446, 2014.

REISS, R. A.; HAAS, C. E.; KARKI, S. D.; et al. Lithium pharmacokinetics in the obese. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 55, n. 4, p. 392–398, 1994.

RHODES, N. J.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P.; et al. Defining Clinical Exposures of Cefepime for Gram-Negative Bloodstream Infections That Are Associated with Improved Survival. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 1401–1410, 2016.

RICH, B. S.; KEEL, R.; HO, V. P.; et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. **Obesity Surgery**, v. 22, n. 3, p. 465–471, 2012.

RONGEN, A. VAN; VAUGHNS, J. D.; MOORTHY, G. S.; et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 5, p. 1185–1196, 2015.

RYDÉN, A.; TORGERSON, J. The Swedish Obese Subjects Study - What has been accomplished to date? **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v.2, p. 549-560, 2006.

SCHRAMM, S. G. **Emprego de meta-análise para avaliação da intercambiabilidade entre medicamentos**. 2008. 240f. Tese (Área de Produção e Controle Farmacêuticos) – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SEGAL, A.; FANDIÑO, J. Indicações e contra-indicações para a realização das operações bariátricas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, p. 68-72, 2002.

SHULMAN, S. T.; BISNO, A. L.; CLEGG, H. W.; et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 10, p. 86–102, 2012.

SITE SBCBM.ORG.BR - Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e metabólica – Figura gastrectomia vertical

Disponível em: <<http://www.sbcm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-l-a-aroscopica/>>. Acesso em: 27/06/17

SITE WWW.VERYWELL.COM - **Figura banda gástrica ajustável – QUADRO 5.**

Disponível em: <<https://www.verywell.com/what-you-need-to-know-about-weight-loss-surgery-3157245>>

Acesso em: 27/06/17

SITE WWW.VERYWELL.COM – **Figuras QUADRO 6.**

Disponível em: <<https://www.verywell.com/what-you-need-to-know-about-weight-loss-surgery-3157245>>

Acesso em: 27/06/17

SKOTTHEIM, I. B.; STORMARK, K.; CHRISTENSEN, H.; et al. Significantly Altered Systemic Exposure to Atorvastatin Acid Following Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 86, n. 3, p. 311–318, 2009.

SMET, J. DE; COLIN, P.; PAEPE, P. DE; et al. Oral bioavailability of moxifloxacin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 226–229, 2012.

SMITH, A.; HENRIKSEN, B.; COHEN, A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 23, p. 2241 LP-2247, 2011.

SONG, J.; WHO, T. Review Introduction : the goals of antimicrobial therapy. , v. 7 (S1-S4), 2003.

STEIN, G. E.; SCHOOLEY, S. L.; PELOQUIN, C. A.; et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linezolid in Obese Patients with Cellulitis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 3, p. 427–432, 2005.

STEIN, J.; STIER, C.; RAAB, H.; WEINER, R. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. 582–609, 2014.

STORPIRTIS, S; GAI, M. N. CAMPOS, D. R; GONÇALVES, J. E. **Farmacocinética básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 222 p.

STUNKARD, A.J. — **Fatores determinantes de la obesidade**: opinion actual, in PENA, M.; BACALLO, J. — La obesidad en La pobreza: un nuevo reto para la salud publica. Washington: OPAS, v. 576, p. 27-32, 2000.

VELDE, F. DE; WINTER, B. C. M. DE; KOCH, B. C. P.; GELDER, T. VAN; MOUTON, J. W. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: Consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 10, p. 2909–2917, 2016.

WANG, Y; ZHANG. C. Bariatric Surgery to Correct Morbid Obesity Also Ameliorates Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Am J Biomed Sci**, v.1, n.1, n. 56-59, 2009.

WHO - World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. April, 2014, 257p.

WHO - World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. June 2016

ZANNI, R.; GALVEZ-LLOMPART, M.; MACHUCA, J.; et al. Molecular topology: A new strategy for antimicrobial resistance control. **European journal of medicinal chemistry**, v. 137, p. 233–246, 2017.

ZEVE, L. M J.; JÚNIOR, O. N. P. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura - Bariatric surgery techniques: a literature review. **Revista Ciência & Saúde**, v. 5, n. 2, p. 132–140, 2012.

ZHOU, S. F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7–8, p. 802–832, 2008.

ZINGMOND, DAVID S.; MCGORY, MARCIA L; KO, C. Hospitalization Before and After Gastric Bypass Surgery. **Jama**, v. 294, n. 15, p. 1918, 2005.



APÊNDICES



APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo clínico da biodisponibilidade de fármacos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

INFORMAÇÕES AO SUJEITO DA PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes que você decida fazer parte deste estudo é importante que você leia com atenção as informações abaixo. Esta página e as próximas contêm informações sobre a sua participação no estudo. A equipe de pesquisadores responsáveis pelo estudo discutirá com você e responderá qualquer dúvida que você possa ter. A participação no estudo é voluntária e depende exclusivamente da sua vontade e você está livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento.

O termo de consentimento livre e esclarecido é um documento para explicar o que será realizado durante o estudo. Caso você concorde e forneça seu consentimento formal através de assinatura, você poderá participar do estudo. Portanto, se após a explicação do estudo restar alguma dúvida, não assine este termo antes que esta dúvida seja devidamente esclarecida.

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar como as seguintes classes de medicamentos se comportam no organismo: antibióticos (amoxicilina e ciprofloxacino), anti-hipertensivos – medicamento utilizado para baixar a pressão arterial (enalapril e losartan), hipoglicemiante – medicamento para baixar os níveis de açúcar no sangue (metformina), benzodiazepínico – medicamento utilizado como tranquilizante (bromazepam), bloqueador da bomba de próton – medicamento utilizado para o tratamento de úlcera (pantoprazol), antidepressivo (sertralina) e anticoncepcional (etinilestradiol) em pacientes de ambos os sexos, antes e após o procedimento de cirurgia bariátrica (redução do estômago), com exceção do anticoncepcional, que só será avaliado em um grupo de voluntários do sexo feminino. Ressaltando que cada voluntário poderá fazer o uso de mais de uma classe de medicamentos nos três internamentos. Em cada internamento, você receberá a medicação em jejum.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

A primeira fase do estudo acontecerá antes da cirurgia e a segunda fase acontecerá entre 60 a 90 dias após a cirurgia. Em cada fase do estudo acontecerá os seguintes procedimentos:

a) Nesta etapa você será solicitado que se apresente para internação, na Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina – UFC, localizada dentro do Núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamento (NPDM), na rua Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 às 20 horas da noite anterior da primeira administração do medicamento.

a) No dia seguinte, antes da administração do medicamentos, será coletado por um profissional capacitado, uma amostra de 10 mL de sangue para o controle do método de dosagem do medicamento no sangue.

a) Será administrado 1 comprimido da medicação com o voluntário em jejum de pelo menos 8 horas, acompanhado de 200 mL de água sem gás.

- b) Serão coletadas amostras de sangue de 6 mL, o número de amostras sanguíneas vai depender da classe do medicamento que for administrado, no grupo da amoxicilina, Cloridrato de Ciprofloxacino, do Maleato de Enalapril e do Losartan serão colhidas 10 amostras de sangue. Nos grupos do Cloridrato de Metformina e Pantoprazol serão colhidas 11 amostras de sangue, no grupo da Sertralina serão colhidas 09 amostras de sangue, no grupo do bromazepam serão colhidas 15 amostras de sangue e no grupo do Etinilestradiol serão colhidas 22 amostras de sangue. Estas amostras serão coletadas através de uma agulha introduzida em veia superficial para a dosagem do medicamento. Para todas as classes de medicamentos, uma amostra de 10 mL será coletada antes da administração da medicação com a finalidade de controle do método de dosagem deste medicamento no sangue.
- c) Será verificada sua pressão, pulso e temperatura, em intervalos regulares.
- d) Serão também servidas refeições padronizadas durante o período de internação ou bebidas em horários preestabelecidos. Após as coleta você receberá alta da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC).

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável que você não tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de fármacos ou álcool e caso o investigador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de fármacos; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter doado 1500 mL (um litro e meio) no período de um ano antecedendo o estudo; c) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua RESPONSABILIDADE em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às internações na data e horários informados; b) **não engravidar, conforme orientação, durante a participação no estudo (desde a seleção até o pós-estudo)**; c) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação; d) tomar toda a medicação prevista; e) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de uma dose única de cada classe de medicamento tem pouca probabilidade de aparecer, porém a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que freqüentemente resolve sem maiores problemas.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função do tratamento.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Não é esperado que você venha a sofrer algum problema de saúde por participar deste estudo. Porém, em casos de eventuais danos à sua saúde decorrente da administração do medicamento, você receberá tratamento adequado, sem custo algum, independentemente de tratar-se de riscos previstos ou não.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico desta Instituição.

Você obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

EU SEREI DE ALGUMA FORMA, RESSARCIDO PELAS DESPESAS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Você será ressarcido das despesas e tempo despendido na realização do supracitado estudo clínico no valor de R\$ 30,00 reais na primeira fase no estudo e no valor de 70,00 reais na segunda fase do estudo. Caso desista, ou seja, dispensado antes do estudo ser finalizado o voluntário receberá proporcionalmente ao tempo despendido, no final do estudo. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a internação não dá direito a ressarcimento.

Estima-se que, durante o período de sua participação no estudo, vocês terão como despesas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até à Unidade de Farmacologia Clínica para. O ressarcimento destas despesas já está incluído no item acima.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja algum problema, dúvida, etc., você deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366-8250) e solicitar que a mesma contate os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrem em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê em Pesquisa da UFC, fone 3366-8344, para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo.

ASSINATURAS

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo o também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do voluntário	Data	Assinatura
Nome da pessoa que está obtendo o termo de consentimento	Data	Assinatura
Nome da Testemunha (se o voluntário não souber ler)	Data	Assinatura
CONTROLE INTERNO	Nº do Estudo:	Nº do Voluntário: _____

TELEFONES PARA CONTATO

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA	(85) 3366 8250
Profa. Maria Elisabete Amaral de Moraes, MD, PhD	(85) 3366.8346
Prof. Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD.	(85) 3366.8346
Prof. Fernando Antônio Frota Bezerra, MD, MSc	(85) 3366.8346
Marina Becker Sales Rocha	(85) 3366 8346

APÊNDICE B – TABELAS DAS CONCENTRAÇÕES DE AMOXICILINA OBTIDAS POR TEMPO DE COLETA EM CADA GRUPO DE VOLUNTÁRIOS

GRUPO VOLUNTÁRIOS MAGROS (μ/mL)											
	00:00	00:20	00:40	01:00	01:30	02:00	02:30	03:00	04:00	06:00	08:00
Vol.01	0,000	1,724	3,918	5,586	5,069	3,973	2,765	1,831	0,787	0,000	0,000
Vol.02	0,000	0,000	0,908	2,002	3,877	4,976	5,304	5,972	3,613	1,032	0,000
Vol.03	0,000	0,000	0,740	1,492	2,409	2,752	5,900	5,668	2,718	0,736	0,000
Vol.04	0,000	1,117	0,000	3,914	6,680	6,294	4,680	3,109	1,425	0,000	0,000
Vol.05	0,000	2,101	5,282	5,076	4,124	3,175	2,078	1,632	0,623	0,000	0,000
Vol.06	0,000	0,000	0,000	0,718	1,288	2,059	2,619	5,777	2,561	0,844	0,000
Vol.07	0,000	0,000	0,000	0,905	1,989	2,514	3,831	5,663	2,570	0,697	0,000
Vol.08	0,000	1,153	1,688	2,704	4,394	4,933	3,807	1,715	0,000	0,000	0,000
Vol.09	0,000	0,519	2,409	3,989	6,042	5,517	3,421	2,755	1,227	0,000	0,000
Vol.10	0,000	0,000	2,700	2,959	3,798	5,344	4,785	2,807	1,092	0,000	0,000
Vol.11	0,000	0,000	0,888	2,374	3,222	2,632	3,464	4,203	2,236	0,000	0,521
Vol.12	0,000	0,000	0,756	5,467	7,047	6,268	4,352	5,657	1,264	0,000	0,000
Vol.13	0,000	0,000	3,052	5,567	8,865	9,389	7,128	3,960	1,483	0,000	0,000
Vol.14	0,000	0,000	1,405	2,639	3,570	4,036	4,000	2,806	1,054	0,000	0,000
Vol.15	0,000	0,000	3,464	4,897	5,901	5,755	5,018	3,406	0,000	0,000	0,000
Vol.16	0,000	0,000	1,399	4,633	6,020	6,233	5,029	3,685	1,593	0,000	0,000
Vol.17	0,000	0,000	2,087	4,324	5,074	5,220	6,306	4,773	2,292	0,667	0,000
Vol.18	0,000	0,000	7,265	4,615	1,819	6,628	4,833	3,137	1,301	0,000	0,000
Vol.19	0,000	0,000	1,095	3,201	3,354	4,202	3,340	2,778	1,407	0,000	0,000
Vol.20	0,000	1,008	5,238	7,215	7,395	7,029	5,947	4,125	1,795	0,000	0,000
Vol.21	0,000	0,000	0,535	0,983	1,649	2,708	6,684	6,674	3,450	0,639	0,000
Vol.22	0,000	0,000	2,569	3,832	4,098	4,635	5,968	5,850	3,186	0,699	0,000
Vol.23	0,000	0,000	0,970	2,456	3,982	4,209	5,719	6,063	2,860	0,530	0,000
Vol.24	0,000	1,544	7,120	8,491	6,859	6,369	4,704	2,903	1,527	0,979	0,000

GRUPO VOLUNTÁRIOS OBESOS (μmL)

	00:00	00:20	00:40	01:00	01:30	02:00	02:30	03:00	04:00	06:00	08:00
Vol.01	0,000	0,027	0,460	0,442	0,471	0,574	0,525	0,340	0,144	0,023	0,000
Vol.02	0,000	0,000	0,193	0,468	0,567	0,502	0,469	0,325	0,177	0,038	0,020
Vol.03	0,000	0,000	0,073	0,191	0,448	0,520	0,540	0,397	0,306	0,113	0,047
Vol.04	0,000	0,000	0,037	0,093	0,561	0,501	0,479	0,361	0,245	0,047	0,029
Vol.05	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,301	0,492	0,371	0,205	0,050	0,033
Vol.06	0,000	0,000	0,038	0,231	0,173	0,730	0,455	0,465	0,272	0,070	0,052
Vol.07	0,000	0,000	0,086	0,238	0,892	1,590	0,916	0,666	0,311	0,053	0,028
Vol.08	0,000	0,000	0,050	0,000	0,298	0,551	0,383	0,785	0,633	0,132	0,118
Vol.09	0,000	0,000	0,143	0,511	0,448	0,917	0,564	0,400	0,223	0,079	0,035
Vol.10	0,000	0,031	0,274	0,461	0,512	0,887	0,493	0,334	0,170	0,052	0,040
Vol.11	0,000	0,143	0,450	0,648	0,705	0,725	0,583	0,418	0,151	0,040	0,000
Vol.12	0,000	0,000	0,043	0,122	0,420	0,492	0,590	0,869	0,724	0,181	0,055
Vol.13	0,000	0,000	0,051	0,141	0,283	0,689	0,641	0,580	0,536	0,092	0,031
Vol.14	0,000	0,000	0,000	0,051	0,060	0,047	0,042	0,179	0,719	0,182	0,079
Vol.15	0,000	0,000	0,000	0,000	0,022	0,054	0,089	0,101	0,953	0,222	0,028
Vol.16	0,000	0,000	0,024	0,288	0,573	0,554	0,655	0,849	0,734	0,161	0,083
Vol.17	0,000	0,030	0,256	0,533	0,499	0,615	0,695	0,645	0,569	0,166	0,060
Vol.18	0,000	0,000	0,240	0,324	0,232	0,486	0,462	0,307	0,170	0,030	0,000

GRUPO VOLUNTÁRIOS OBESOS T2 (μmL)

	00:00	00:20	00:40	01:00	01:30	02:00	02:30	03:00	04:00	06:00	08:00
Vol.02	0,000	0,051	0,461	0,852	1,630	1,720	1,380	1,120	0,499	0,126	NA
Vol.03	0,000	0,058	0,425	0,634	0,843	1,060	1,150	1,200	1,310	0,458	0,135
Vol.04	0,000	0,090	1,050	1,510	1,980	2,590	2,220	2,180	2,050	0,911	0,326
Vol.05	0,000	0,000	0,227	0,779	0,488	0,692	0,787	0,865	0,433	0,107	0,047
Vol.08	0,000	0,237	2,230	3,680	3,970	3,970	3,610	3,110	2,300	0,825	0,301
Vol.16	0,000	0,000	0,066	0,129	0,158	0,158	0,149	0,121	0,085	0,046	0,024
Vol.17	0,000	0,038	0,204	0,368	0,690	1,000	1,430	1,750	2,410	1,950	0,876
Vol.18	0,000	0,000	0,123	0,244	0,370	0,609	0,939	1,030	1,130	0,589	0,250

NA= amostra plasmática não foi coletada devido à perda de acesso sanguíneo.

APÊNDICE C – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS POR GRUPO

GRUPO OBESOS N= 18							
Variável	Unidade	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC_{inf}	[ug*h]/mL)	2,18	0,62	1,18	2,07	3,31	28,60
ASC_{último}	([ug*h]/mL)	2,09	0,60	1,11	1,97	3,16	28,88
C_{max}	(ug*/mL)	0,758	0,255	0,486	0,722	1,590	33,63
t_{1/2}	(h)	1,33	0,41	0,78	1,29	2,57	31,13
T_{max}	(h)	2,36	0,76	1,30	2,00	4,00	32,32

GRUPO OBESOS T0 N= 8							
Variável	Unidade	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC_{inf}	[ug*h]/mL)	2,13	0,82	1,18	1,83	3,31	38,59
ASC_{último}	([ug*h]/mL)	2,03	0,77	1,11	1,76	3,16	37,88
C_{max}	(ug*/mL)	0,62	0,14	0,49	0,57	0,85	21,99
t_{1/2}	(h)	1,30	0,22	0,89	1,29	1,65	17,11
T_{max}	(h)	2,19	0,65	1,3	2,	3	29,77

GRUPO OBESOS T2							
N= 8							
Variável	Unidade	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC_{inf}	[ug*h]/mL)	8,28	6,21	0,72	5,99	17,31	74,92
ASC_{último}	([ug*h]/mL)	7,21	5,13	0,64	5,43	15,86	71,21
C_{max}	(ug*/mL)	1,77	1,19	0,16	1,515	3,97	67,44
t_{1/2}	(h)	1,96	1,16	0,96	1,50	4,60	59,16
T_{max}	(h)	2,70	1,20	1,3	2,5	4	44,40

GRUPO CONTROLE (não obesos)							
N= 24							
Variável	Unidade	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC_{inf}	[ug*h]/mL)	16,33	3,61	10,69	16,11	22,92	22,09
ASC_{último}	([ug*h]/mL)	14,71	3,54	9,07	13,93	20,84	24,07
C_{max}	(ug*/mL)	6,10	1,25	4,04	5,97	9,39	20,50
t_{1/2}	(h)	0,98	0,25	0,66	0,90	1,72	25,79
T_{max}	(h)	1,99	0,75	0,67	2,00	3,00	37,41



ANEXOS

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico da biodisponibilidade de fármacos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

Pesquisador: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15509813.5.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 255.607

Data da Relatoria: 25/04/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo monocêntrico, aberto, aleatorizado, dose única, com pelo menos dois períodos de tratamento, nos quais os voluntários receberão, em cada período distinto, em jejum, uma das formulações contendo os seguintes princípios ativos: amoxicilina, ciprofloxacino, metformina, enalapril, losartan, bromazepam, pantoprazol, sertralina e etinilestradiol. As formulações serão administradas em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, de pelo menos três meias-vidas do fármaco em estudo. Os períodos de tratamento devem obedecer a um intervalo entre eles (washout), que será específico para cada fármaco, dependente da meia vida do mesmo (pelo menos 5 t_{1/2}). Cada voluntário participará somente de um estudo de biodisponibilidade, ou seja, aquele que participar do estudo de biodisponibilidade da amoxicilina somente participará deste estudo específico. Em relação ao estudo de biodisponibilidade do etinilestradiol, por ser um fármaco utilizado como anticoncepcional oral, somente mulher participará deste estudo. Todas as formulações a serem avaliadas serão as consideradas de Referência pela Anvisa. Cada grupo de voluntários receberá a formulação específica como dose única, entre 7 e 8 horas da manhã do dia após jejum de pelo menos 8 horas, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás. A primeira fase do estudo acontecerá entre 60-90 dias antes da cirurgia, a segunda fase acontecerá entre 60 a 90 dias após a cirurgia e a terceira fase entre 180 a 210 dias após a cirurgia.

População do estudo: Sexo Masculino e Feminino; Idade: De 18 a 60 anos. 140 voluntários obesos com indicação de cirurgia bariátrica. Serão selecionados da população elegível para realização de

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS



Anuência da Pesquisa

Venho, por meio deste, autorizar a pesquisa intitulada "ESTUDO CLÍNICO DA BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA" de autoria de Maria Elisabete Amaral de Moraes com objetivo geral de Avaliar a biodisponibilidade de fármacos em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, e como objetivos específicos os seguintes: Avaliar a biodisponibilidade dos antibióticos amoxicilina e ciprofloxacino em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade dos anti-hipertensivos enalapril e losartan em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade do hipoglicemante metformina em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade do benzodiazepínico bromazepam em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade do bloqueador da bomba de próton pantoprazol em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade do antidepressivo sertralina em pacientes de ambos os sexos, antes e após procedimento de gastroplastia; Avaliar a biodisponibilidade do anticoncepcional etinilestradiol em pacientes do sexo feminino, antes e após procedimento de gastroplastia.

Esclareço que:

- As informações coletadas na pesquisa somente poderão ser utilizadas para os objetivos do presente estudo;
- Também esclareço que as informações ficarão em sigilo e que o anonimato dos pacientes será preservado;
- Ressalto que os dados só serão coletados após a aprovação do Comitê de Ética, em caso de não optar pelo CEP/HGCC como instituição preponente, informo que o mesmo deverá estar em coparticipante
- Informo que a presente pesquisa não trata danos ao hospital

Ligia Fernandes Scopacasa
Enfermeira - COREN-CE 312158
Membro da Comissão Científica HGCC

Fortaleza, 25 de maio de 2016.

Ligia Fernandes Scopacasa

Membro da Comissão Científica do Hospital Geral Dr. César Cals