



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

MARÍLIA ALMEIDA SOARES

**AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES ORAIS DE
ITRACONAZOL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO**

FORTALEZA

2017

MARÍLIA ALMEIDA SOARES

AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES ORAIS DE
ITRACONAZOL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dr. 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)

S655a Soares, Marília Almeida.
AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES ORAIS DE ITRACONAZOL EM
VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO / Marília Almeida Soares. – 2017.
171 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Bioequivalência. 2. Itraconazol. 3. Similar. I. Título.

CDD 615.1

MARÍLIA ALMEIDA SOARES

AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES ORAIS DE
ITRACONAZOL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Aprovada em: _13__/_11__/_2017_____.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus.

Aos meus pais, Goretti e Soares.

À minha companheira Bruna.

À minha amiga (“irmã”) Teane.

Ao meu irmão Marcelo.

AGRADECIMENTOS

À Profa Dra Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela acolhida na UNIFAC, pelas orientações no decorrer do mestrado e por seus valiosos ensinamentos;

Ao Prof Dr Gislei Frota Aragão por todas as críticas fundamentais para aprimoramento desse trabalho e pelas participações nas bancas de qualificação e defesa;

Ao Dr Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru por estar sempre disposto a ajudar em todas as dúvidas, principalmente de cunho estatístico.

Ao Dr Demétrios Fernandes do Nascimento pela solicitude e colaborações no desenvolvimento desse estudo;

À Dra Ana Célia Caetano de Souza pela prestatividade durante o período em que estive na UNIFAC;

À Profa Dra Danielle Macêdo Gaspar por suas sugestões sobre a escrita da dissertação, bem como, pela base acadêmica fornecida durante a iniciação científica;

Ao Prof Dr Thyago Moreira de Queiroz pelos apontamentos enriquecedores para a dissertação;

Ao Prof Dr Pedro Jorge Caldas Magalhães pelos ensinamentos científicos ao longo da graduação e estímulo para que eu realizasse pós-graduação;

Ao Dr Francisco José Batista Lima Júnior por ser um exemplo de profissional e me guiar durante minha iniciação científica, me dando subsídios para que eu atingisse meus objetivos;

Aos colegas da UNIFAC, Mariane, Ana Paula, Teresa, Fábria, Lucilene, Raimundinho, Evanir e todos os outros que contribuíram direta ou indiretamente no desenvolvimento do trabalho;

Aos professores do curso de Pós-Graduação pela motivação e busca incessante de conhecimento;

À banca avaliadora: Profa Dra Maria Elisabete Amaral de Moraes, Profa Dra Gisela Costa Camarão e Prof Dr Gislei Frota Aragão pelo tempo investido e apontamentos essenciais para o crescimento desse trabalho;

À minha família, pelo incentivo constante para meu crescimento profissional e pessoal e apoio incondicional em minhas escolhas;

Às pessoas que me ajudaram ao longo dessa caminhada: Kate, Cássia, Stéfani, Nilsélia e Ricardo.

Aos órgãos financiadores de pesquisa: FINEP, MCT,MS,FUNCAP,CNPq,CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo à pesquisa nacional.

“Navegar é preciso, senão a rotina te cansa.”

O Rappa

RESUMO

AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES ORAIS DE
ITRACONAZOL EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO

Infecções fúngicas, especialmente sistêmicas, estão aumentando progressivamente no Brasil. A paracoccidiodomicose, um exemplo de doença fúngica sistêmica, tem apresentado entre 1 a 3 casos por 100 mil habitantes em áreas endêmicas. Seu principal esquema terapêutico é o uso de itraconazol associado a antibióticos. No entanto, devido a escassez de medicamentos antifúngicos similares eficazes no mercado e ao alto custo dos medicamentos disponíveis, o acesso medicamentoso torna-se inviável por parte da população carente. Visando a promoção da saúde, foi aprovada a RDC 134/2003 que exige a realização de testes de bioequivalência entre medicamentos similares e seu respectivo referência a fim de assegurar a eficácia e segurança dos similares. Os objetivos deste trabalho foram: avaliar comparativamente a biodisponibilidade de duas apresentações farmacêuticas de itraconazol a fim de determinar sua bioequivalência; traçar um perfil entre os parâmetros antropométricos e investigar comparativamente fatores que possam influenciar na biodisponibilidade do itraconazol nas formulações avaliadas. A pesquisa foi realizada com 59 voluntários sadios do sexo masculino e consistiu de um estudo aberto, randomizado, cruzado, com 2 tratamentos, 2 períodos (duas sequências) com intervalo mínimo de sete dias entre os internamentos. Amostras de sangue foram coletadas em intervalos regulares para construção das curvas de concentração plasmática versus tempo. As concentrações de itraconazol foram analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massa (LC-MS/MS). A média geométrica do Itraconazol teste/ Itraconazol referência e o intervalo de confiança (IC) de 90% para C_{max} e $ASC_{0-túltimo}$ foram 82,79% (76,27-89,88%) e 59,73% (54,40-65,60%). Considerando que as formulações estudadas não apresentaram-se dentro da razão entre as médias de C_{max} e $ASC_{0-túltimo}$ entre 80% e 125%, e considerando um intervalo de confiança de 90%, como proposto pelo *Food and Drug Administration* e Agência Nacional de Vigilância Sanitária, conclui-se que as duas formulações de itraconazol não apresentaram biodisponibilidades semelhantes tanto na taxa quanto na extensão de absorção e, portanto, não são bioequivalentes.

Palavras-chave: Bioequivalência, Itraconazol, Similar.

ABSTRACT

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF TWO ORAL ITRACONAZOL FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS OF MALE SEX

Fungal infections, especially systemic, are progressively increasing in Brazil. Paracoccidioidomycosis, an example of systemic fungal disease, has presented between 1 and 3 cases per 100,000 inhabitants in endemic areas. Its main therapeutic regimen is the use of itraconazole associated with antibiotics. However, due to a shortage of effective antifungal drugs on the market and the high cost of available medicines, access to medicines is not viable for the poor. With a view to promoting health, RDC 134/2003 was approved, which requires that bioequivalence tests be carried out between similar medicines and their respective reference in order to ensure the efficacy and safety of the like. The objectives of this study were: to evaluate comparatively the bioavailability of two pharmaceutical formulations of itraconazole in order to determine its bioequivalence; draw a profile between the anthropometric parameters and investigate comparatively factors that may influence the bioavailability of itraconazole in the formulations evaluated. The study was carried out with 59 healthy male volunteers and consisted of an open, randomized, cross-over study with 2 treatments, 2 periods (two sequences) with a minimum interval of seven days between hospitalizations. Blood samples were collected at regular intervals to construct the plasma concentration versus time curves. Itraconazole concentrations were analyzed by High Efficiency Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (LC-MS / MS). The geometric mean Itraconazole test / Itraconazole reference and the 90% confidence interval (CI) for C_{max} and AUC_{0-last} were 82.79% (76.27-89.88%) and 59.73% (54.40-65 , 60%). Considering that the formulations studied were not within the ratio between C_{max} and AUC_{0-last} between 80% and 125%, and considering a 90% confidence interval, as proposed by the Food and Drug Administration and National Surveillance Agency It is concluded that the two formulations of itraconazole did not present similar bioavailabilities both in rate and extent of absorption and therefore are not bioequivalent.

Keywords: Bioequivalence, Itraconazole, Similar.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variâncias
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC _(0-T_{infinito})	Área Sob a Curva de concentração zero a tempo infinito (h)
ASC _(0-T_{último})	Área Sob a Curva de concentração zero a tempo último (h)
ASC	Área Sob a Curva
b.p.m	Batimentos por minuto
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C _{max}	Pico de Concentração Máxima do princípio ativo
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMEP	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQ	Controle de Qualidade
CQA	Controle de Qualidade Alto
CQB	Controle de Qualidade Baixo
CQD	Controle de Qualidade de Diluição
CQM	Controle de Qualidade Médio
CV	Coefficiente de Variação
ECG	Eletrocardiograma
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
Ke	Constante de Eliminação
LIQ	Limite de Quantificação
Ln	Logaritmo natural
mmHg	Milímetros de mercúrio
MS	Ministério da Saúde
MS/MS	<i>Mass spectometry</i>
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC
OMS	Organização Mundial de Saúde
PROPESQ	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
t _{1/2}	Tempo de meia-vida de eliminação do fármaco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T _{max}	Tempo do pico de concentração máxima
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica da UFC
USP	United States Pharmacopeia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das fases de desenvolvimento de medicamentos.	17
Figura 2: Fórmula estrutural do Itraconazol	25
Figura 3: Gráfico da curva média da concentração sérica de formulações teste e referência (ng/mL) versus tempo (h)	65
Figura 4: Razão entre as formulações teste e referência com relação ao parâmetro C_{max}	66
Figura 5: Razão entre as formulações teste e referência com relação ao parâmetro $ASC_{último}$	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características Químicas do Itraconazol.....	25
Quadro 2 - Itens da Avaliação Clínica.....	37
Quadro 3 - Exames Laboratoriais Vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários.....	39
Quadro 4 - Randomização de voluntários de acordo com tratamento	44
Quadro 5 - Parâmetros Farmacocinéticos	46
Quadro 6 - Parâmetros validados para o método analítico do itraconazol.....	52
Quadro 7 - Descrição geral das condições cromatográficas	53
Quadro 8 - Parâmetros de detecção	53
Quadro 9 - Descrição de equipamentos utilizados	53
Quadro 10 – Descrição de materiais utilizados	54
Quadro 11 - Descrição dos reagentes utilizados.....	54
Quadro 12 - Padrões de referência utilizados.....	55
Quadro 13 - Soluções utilizadas no método analítico	56
Quadro 14 - Descrição dos produtos estudados:.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias, desvios padrões e coeficientes de variação dos dados antropométricos.....	62
Tabela 2- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos do Sporanox®(Referência).....	63
Tabela 3- Estatística descritiva de parâmetros farmacocinéticos referentes à formulação teste.....	64
Tabela 4-Biodisponibilidade comparativa média, n=59.....	67

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
1.2.1.	CONSIDERAÇÕES SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS	16
1.2.2.	FASES DE DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO.....	17
1.2.3.	Testes de bioequivalência	18
1.2.4.	Biodisponibilidade	18
1.2.5.	Aspectos éticos da pesquisa clínica	18
1.2.6.	Fase de Investigação Físico-Química e Farmacocinética	19
1.2.7.	Farmacologia Experimental.....	19
1.2.8.	Farmacologia Clínica.....	19
1.2.9.	Estudos Não Controlados.....	19
1.2.10.	Estudos Controlados.....	19
1.2.11.	Estudos Unicêntricos ou Monocêntricos.....	22
1.2.12.	Estudos Multicêntricos	22
1.2.13.	Ensaio Randomizados.....	23
1.2.14.	Ensaio Não Randomizados	23
1.2.15.	Ensaio clínico fase 1:.....	23
1.2.16.	Ensaio clínico fase 2:.....	23
1.2.17.	Ensaio clínico fase 3:.....	24
1.2.18.	Ensaio clínico fase 4 ou Farmacovigilância:.....	24
1.2.19.	Itraconazol.....	24
2.	JUSTIFICATIVA	34
3.	OBJETIVO	35
4.	PROTOCOLO DE ESTUDO	36
4.2.1.	Problemas relacionados com o fármaco:	39
4.2.2.	Doenças ou problemas de saúde:	40
4.2.3.	Hábitos e Dependências	40
4.2.4.	Outras Condições	40
4.2.5.	Medicamentos	41
4.2.6.	Dieta : Horários de Jejum e Alimentação	41
4.2.7.	Solicitação do voluntário	42
4.2.8.	Coleta das amostras biológicas	44
4.2.9.	Descrição dos Métodos Estatísticos e Critérios	46
4.2.10.	Detecção de <i>Outlier</i>	47
4.2.11.	Critérios de Aceitação dos desvios de Protocolo	47
5.	ASPECTOS ÉTICOS	48
6.	EVENTOS ADVERSOS.....	48
6.2.1.	Especificação dos Parâmetros de Segurança	48
6.2.2.	Procedimentos Durante o Estudo.....	49
6.2.3.	Procedimentos pós estudo.....	50
6.2.4.	Procedimentos para Obter Relatos e Registrar e Comunicar Eventos Adversos e Doenças Intercorrentes	50
6.2.5.	Tipo de duração do seguimento dos voluntários após eventos adversos.....	51

7.	PROTOCOLO ANALÍTICO	51
7.2.1.	Validação Pré-Estudo	51
7.2.2.	Padrões de Referência.....	54
7.2.3.	Preparação dos padrões de calibração, controles de qualidade e padrão de diluição	55
7.2.4.	Soluções de Trabalho	55
7.2.5.	Preparo da Corrida Analítica	56
7.2.6.	Controle de Qualidade	58
7.2.7.	Validação do estudo entre listas.....	58
7.2.8.	Reintegração	59
7.2.9.	Desvios de protocolo	59
8.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
8.2.1.	MEDICAMENTOS ESTUDADOS	60
8.2.2.	POPULAÇÃO DO ESTUDO	61
8.2.3.	SINAIS VITAIS E EXAMES LABORATORIAIS	62
8.2.4.	EVENTOS ADVERSOS	62
8.2.5.	FARMACOCINÉTICA	63
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
10.	CONCLUSÃO.....	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE A : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	77
	APÊNDICE B: Administração medicamentosa	85
	APÊNDICE C: Resumo da avaliação clínica.....	88
	APÊNDICE D: Sinais vitais	90
	APÊNDICE E :Exames Hematimétricos e Bioquímicos	104
	APÊNDICE F: Lista de randomização.....	107
	APÊNDICE G: Eventos adversos	109
	APÊNDICE H : curvas de concentrações plasmáticas versus tempo em escala linear (gráfico) e parâmetros farmacocinéticos (quadro).....	110
	APÊNDICE I : Parecer do CEP.....	169

1. INTRODUÇÃO

1.2.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS

Ensaio clínico pode ser definido por qualquer forma de plano experimental que envolva pacientes e seja planejada para clarificar a melhor opção terapêutica para futuros pacientes com uma determinada condição clínica. Sua principal característica é a utilização de resultados baseados em amostras limitadas de pacientes, de modo a inferir sobre qual tratamento deva ser aplicado à população geral que irá necessitá-lo no futuro (POCOCK SJ, 1983).

A história de ensaios clínicos remonta a tempos em que a única forma de experimentação era através de pesquisas empíricas e sem metodologias científicas, como exemplo, experimentos envolvendo tratamento de feridas com cebolas esmagadas ou o uso de sangria em pacientes que sofriam de escorbuto (POCOCK SJ, 1983). No entanto, esse tipo de experimentação sem metodologias definidas, não trazia benefícios a todos os participantes de pesquisa. Então, durante o período entre primeira e segunda guerra mundial, o Conselho de Investigação Médica incentivou a sistematização de metodologia para pesquisa clínica. Os primeiros ensaios clínicos controlados foram introduzidos por Harry Gold em 1930. Amberson, MacMahon e Pinner, em 1931 deram continuidade ao lançarem ensaios clínicos “simples cego” randomizados e controlados. Por volta de 1950 surgiram os ensaios “duplo cego”, sendo um grande marco de minimização de erros sistemáticos inerentes a pesquisa clínica (POCOCK SJ, 1983).

Em 1988, com a criação da primeira resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) houve a primeira tentativa de regulamentar a pesquisa clínica no Brasil. No entanto, apenas em 1996, com a resolução CNS n 196/96 e outras complementares houve consolidação de uma legislação brasileira sobre pesquisa clínica. Essas resoluções foram um marco no compromisso governamental com voluntários de pesquisa e criação de instrumentárias legais essenciais para regulamentação da pesquisa clínica no Brasil, visto que a criação de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) nas diversas instituições de pesquisa e da constituição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) houve a preocupação e garantia de respeito de direitos do participante de pesquisa durante a condução de ensaios clínicos (KAWANO *et al*, 2006).

Atualmente a Farmacologia Clínica desenvolve atividades relacionadas a estudos farmacocinéticos e elaboração, execução e análise de ensaios clínicos para avaliar segurança,

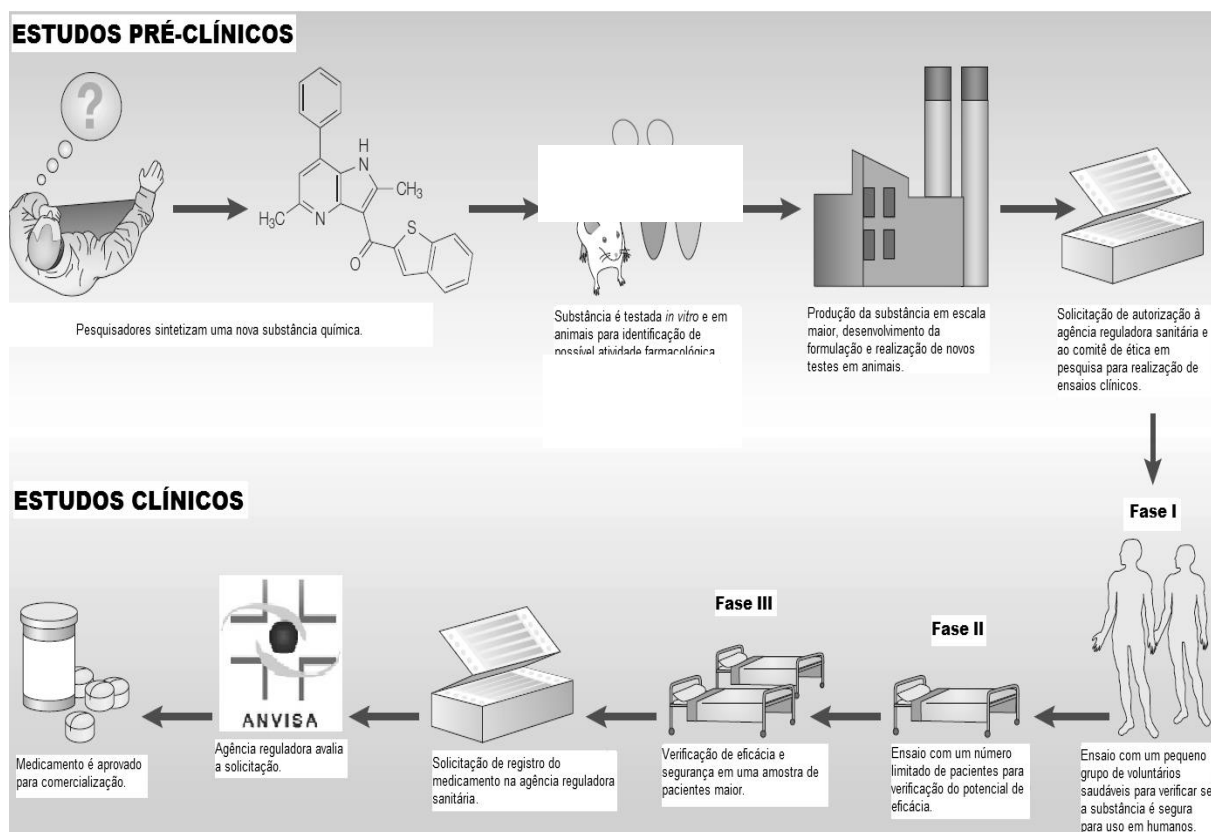
qualidade e eficácia de medicamentos a serem administrados em seres humanos (MORAES & MORAES, 2000).

1.2.2. FASES DE DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO

A etapa inicial no desenvolvimento de novos medicamentos é a fase de síntese química, na qual busca-se melhores formas de produção através de planejamento, a fim de obter eficácia, baixo custo de produção e estabilidade da mesma. Após essa etapa, tem-se a fase pré-clínica, onde a substância é inicialmente testada em seres vivos através de experimentação em animais, realizada através de pesquisas em culturas de células, órgãos isolados ou técnicas *in vivo* (Figura 1).

Nessa fase, a nova molécula, após identificação em experimentos *in vitro*, passa por testes em que investigam a atividade farmacológica e segurança (perfil de toxicidade).

A molécula testada, caso apresente um perfil de especificidade farmacológica e toxicidade aceitável, segue para a pesquisa clínica, que é onde será administrada em humanos pela primeira vez em busca de avaliar seu comportamento (ANVISA; KESTENBAUM, 2009). *Figura 1. Representação das fases de desenvolvimento de medicamentos.*



Fonte: : adaptado de LOMBARDINO e LOWE (2004).

1.2.3. Testes de bioequivalência

Tem o objetivo de comparar dois ou mais medicamentos administrados através de uma mesma via extravascular. Esses testes avaliam parâmetros voltados à absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica administrada, contendo a mesma dose molar e desenho experimental.

Para ser considerado bioequivalente, o medicamento avaliado não deve apresentar diferenças estatisticamente significativas de velocidade e extensão de absorção em relação ao respectivo medicamento referência (ANVISA; KESTENBAUM,2009).

1.2.4. Biodisponibilidade

São estudos referentes à eficácia clínica do medicamento avaliado. Verifica basicamente a velocidade e quantidade de princípio ativo contido no medicamento que alcança a circulação sistêmica (ANVISA,2003).

Estudos de biodisponibilidade são importantes para determinar a segurança, eficácia terapêutica e como a formulação afeta a farmacocinética do ativo, o que é um item intrínseco na avaliação da qualidade do medicamento. Os parâmetros fundamentais para testes de biodisponibilidade são: Área Sob a Curva (ASC), curva de concentração plasmática versus tempo (CP), pico de concentração plasmática (C_{max}) e tempo para atingir C_{max} (T_{max}) (ANVISA,2003).

1.2.5. Aspectos éticos da pesquisa clínica

Após os abusos ocorridos durante a Segunda Guerra Mundial virem a tona, foi necessária a criação de mecanismos de controle em pesquisas com seres humanos, sendo o Código de Nuremberg (1946) o pioneiro na defesa dos direitos do voluntário de pesquisa (CASTILHO e KALIL,2005).

Entretanto, situações abusivas ao voluntário de pesquisa ainda eram reportadas com muita frequência, havendo necessidade então da Declaração de Helsinque I, que eram mudanças no Código de Nuremberg (CASTILHO e KALIL,2005).

Com o tempo, a Declaração de Helsinque I precisou de reformas e originou a Declaração de Helsinque II e em 1988 houve a criação do CNS e estabelecimento de regras para pesquisa em Saúde no Brasil (CASTILHO e KALIL,2005).

1.2.6. Fase de Investigação Físico-Química e Farmacocinética

Envolve a caracterização físico-química da molécula pesquisada, desenvolvimento de formas terapêuticas adequadas e determinação da estabilidade do fármaco (ANVISA; MORAES; MORAES,2000).

1.2.7. Farmacologia Experimental

Estabelece as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, toxicológicas e possíveis efeitos teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos em várias espécies de animais. Tem o objetivo de conhecer a farmacologia da substância avaliada para garantir segurança e dar início aos estudos em humanos (ANVISA; MORAES; MORAES,2000).

1.2.8. Farmacologia Clínica

É a pesquisa realizada em seres humanos, ocorrendo após aprovação nas etapas anteriores e tem o objetivo de caracterizar aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia terapêutica, segurança e reações adversas relacionadas ao uso do medicamento (MORAES;MORAES,2000).

CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS (METODOLOGIA)

1.2.9. Estudos Não Controlados

Ensaio clínico não controlado se refere a pesquisa em que todos os participantes recebem intervenção. Pode-se resumir em um estudo descritivo dos efeitos de uma intervenção em um grupo e geralmente é utilizado para avaliar efeitos secundários, alterações bioquímicas após terapias em longo prazo, tolerância, interações e eficácia de fármacos (GUZZO,2004).

1.2.10. Estudos Controlados

São pesquisas realizadas quando se tem conhecimentos mais abrangentes sobre uma determinada doença e envolvem os grupos de “caso” e o de “controle. O grupo controle necessita que seus integrantes sejam o mais similares possível daqueles do grupo de caso ou experimental. A diferença entre os dois grupos é que o grupo controle recebe placebo ou tratamento referência e o grupo caso é submetido ao novo tratamento proposto, fatores de

exposição ou ausência de fatores de exposição. Tais estudos possibilitam a proposição de hipóteses através da comparação de resultados entre os grupos caso e controle. Normalmente, são utilizados em estudos analíticos que envolvem cálculos de probabilidades estatísticas (CAMPANA,2001; PORTELA,2015;NCI,2017).

Os estudos controlados são divididos em quatro tipos:

1.2.10.1. Estudos Abertos:

Não ocorre mascaramento no ensaio, desse modo, todos os integrantes da equipe de investigação, bem como todos os voluntários envolvidos sabem a que grupo pertence cada indivíduo da casuística, se ao grupo caso (experimental) ou controle (FLETCHER,2003). Esses estudos são utilizados para avaliação de técnicas cirúrgicas, dessensibilização de drogados e fumantes, ensaios com alterações de estilo de vida e outros. No entanto, pelo fato do observador ter ciência em qual grupo o voluntário se encontra pode ocorrer tendenciosidade (MORAES; MORAES,2000;PORTELA,2015).

1.2.10.2. Estudos Simples Cego:

São caracterizados pela pesquisa onde apenas a equipe de investigação tem ciência do tipo de tratamento aplicado a cada voluntário ou ao grupo que o voluntário pertence, os pacientes não sabem. Normalmente usa-se esse tipo de estudo em especialidades médicas onde não é possível o investigador não saber o que está fazendo, como em estudos relativos a tratamentos por intervenções cirúrgicas ou radioterapia. Ainda nesses casos, procura-se randomizar os voluntários pertencentes a cada grupo (MORAES; MORAES,2000; HADDAD,2004; PORTELA,2015). O objetivo desse tipo de estudo é evitar vieses aos voluntários que receberam o tratamento placebo.

1.2.10.3. Estudos Duplo Cego:

Nesse tipo de estudo o observador e o participante não têm ciência sobre o tratamento a que os participantes estão submetidos. Dessa forma ambos, observador e voluntário não sabem se receberam placebo, medicamento referência ou medicamento teste. São utilizados com frequência em estudos que avaliam eficácia de medicamentos. Estudos duplo cego permitem redução em seleção tendenciosa e promovem objetividade dos resultados. Todavia, há necessidade de organização e preparação de formas farmacêuticas para o fármaco em avaliação, medicamento placebo e referência (MORAES;

MORAES,2000;PORTELA,2015).

Os estudos duplo cego são ainda, subdivididos nas categorias:

- Duplo cego não simulado:

Pesquisador e sujeitos de pesquisa não sabem a dose do produto em investigação que cada voluntário está recebendo. Neste tipo de estudo, o recebimento de uma forma farmacêutica já é suficiente para garantir o mascaramento do estudo. Por exemplo: o sujeito necessita do uso somente de comprimidos orais, que podem conter substância ativa ou não, para garantir o mascaramento do tratamento (CARSON,2010; NORDMANN,2012).

- Duplo cego simulado (*dummy*):

Pesquisador e sujeitos de pesquisa não sabem o produto em investigação que cada paciente está recebendo. O voluntário da pesquisa precisa receber pelo menos duas formas farmacêuticas para garantir a cegagem do estudo. Por exemplo: o sujeito deve fazer uso de comprimidos orais e injeção, que podem conter substância ativa ou não (NORDMANN,2012).

1.2.10.4. Estudos Triplo Cego:

Nesses estudos além da equipe de investigação e dos pacientes, o profissional de Bioestatística que faz as análises também não sabe qual é o grupo controle e o grupo experimental (NORDMANN,2012; THIESE,2014).

As subdivisões desses estudos são:

- Triplo cego não simulado:

Além do pesquisador e do sujeito de pesquisa, quem analisa os resultados desconhece o tratamento. Neste tipo de estudo, o recebimento de uma forma farmacêutica já é suficiente para garantir o mascaramento do estudo. Por exemplo: o sujeito só precisa uso somente de comprimidos orais, que podem conter substância ativa ou não, para garantir a cegagem do tratamento (NORDMANN,2012 ;THIESE,2014).

- Triplo cego simulado (*dummy*):

Além do pesquisador e do sujeito de pesquisa, quem analisa os resultados desconhece

o tratamento. Neste tipo de estudo o voluntário precisa receber pelo menos três formas farmacêuticas para garantir a cegagem do estudo. Por exemplo: o sujeito deve fazer uso de comprimidos orais, cápsulas e injeção, que podem conter substância ativa ou não (NORDMANN,2012 ;THIESE,2014).

1.2.10.5. Estudos Quadrúplo Cego:

Além da equipe de investigação, dos pacientes e do bioestatístico que faz as análises, o investigador que está escrevendo a discussão sobre os resultados também não sabe qual o grupo controle e qual o experimental. Somente depois de escrito o artigo, as identidades dos grupos são reveladas e o artigo é editado para versão final (NORDMANN, 2012 ;THIESE,2014).

CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS (INVESTIGAÇÃO)

1.2.11. Estudos Unicêntricos ou Monocêntricos

Estudos que tem apenas um local de realização, como complexo hospitalar ou hospitais, coordenados por um investigador ou uma equipe de investigação. Pode ser restrito a uma única unidade de pesquisa ou a outras unidades integrantes do complexo. Normalmente o número de voluntários no estudo é reduzido se comparado a estudos multicêntricos, podendo dificultar a diferenciação entre tratamentos (ANVISA; MORAES; MORAES,2000).

1.2.12. Estudos Multicêntricos

Caracterizados pela condução simultânea e controlada de um mesmo protocolo em diversas instituições (WORTHINGTON, 2004). Tem como objetivo a obtenção de amostras em tamanho ideal em um menor espaço de tempo, bem como busca resultados em número considerável e de maneira rápida. Avalia variáveis em diversas amostras populacionais não relacionadas permitindo assim maior validação de resultados (WORTHINGTON, 2004; CHUANG,2005). Estudos desse tipo, que envolvam pesquisadores brasileiros e internacionais, é regulado pela Resolução 292 de 08/07/99 do Conselho Nacional de Saúde (ANVISA; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION,2005).

CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS (ALOCAÇÃO DO TRATAMENTO)

1.2.13. Ensaio Randomizados

Nesses ensaios os pacientes são alocados em grupos controle ou teste de forma aleatória ou randomizada. Tal processo permite eliminação de vieses de seleção como preferência do investigador na distribuição de voluntários nos grupos, e assim, fatores que venham a interferir nos resultados (ANVISA).

1.2.14. Ensaio Não Randomizados

Tem como característica a alocação dos voluntários através de um sistema predeterminado, por decisão do investigador ou do próprio voluntário. Os principais métodos são o de alocação alternada ou o de apresentação. A desvantagem é de permitir que o investigador decida qual tratamento o voluntário vai receber, enviesando os resultados (ANVISA).

CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS (FINALIDADE)

1.2.15. Ensaio clínico fase 1:

Constitui a primeira fase do estudo em seres humanos, onde a nova molécula é avaliada em pequenos grupos de pessoas (20 a 100 voluntários), saudáveis, em busca de estabelecimento de um perfil farmacocinético, avaliação da biodisponibilidade e investigação preliminar do seu perfil de segurança. Quando possível também é avaliado o perfil farmacodinâmico (ANVISA; KESTENBAUM,2009;SCHMIDT,2001).

1.2.16. Ensaio clínico fase 2:

Também chamada de “Estudo Terapêutico Piloto”, é caracterizada por ensaios projetados a fim de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da nova molécula em pacientes afetados por uma determinada condição patológica ou enfermidade. As pesquisas são realizadas em um número um pouco maior de voluntários (entre 100 a 200 pessoas). Nessa fase, há a possibilidade de estabelecimento de relações dose-resposta (ANVISA; KESTENBAUM,2009;SCHMIDT,2001).

A fase 2 é subdividida em “a” e “b”. A fase “2a” visa a determinação do perfil de segurança em pacientes, não é superior a 2 semanas. Nessa subfase, ocorre a avaliação do

fármaco testado com um placebo. Na fase “2b” é avaliada a eficácia terapêutica do novo produto. Nessa subfase, o fármaco teste é comparado ao tratamento padrão (ANVISA; KESTENBAUM,2009;SCHMIDT,2001).

1.2.17. Ensaio clínico fase 3:

Abrange um maior e mais variado número de voluntários (entre 500 a 3000 pessoas) com a doença ou condição patológica estudada. Visa determinar o risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do ativo testado e seu valor geral terapêutico. Também, busca estudar as possibilidades de ampliação das indicações terapêuticas. Nessa fase ocorrem comparações de potência e segurança com outro fármaco da mesma família bioquímica ou mesma indicação terapêutica. Na fase “3 a” os ensaios são apresentados para análise da Agência Reguladora visando aprovação e registro. Na fase “3b” ocorrem os ensaios clínicos iniciados após o deferimento do registro. A fase 3 permite a avaliação de reações adversas mais frequentes e estudo de interações clinicamente relevantes (ANVISA; KESTENBAUM,2009; SCHMIDT,2001).

1.2.18. Ensaio clínico fase 4 ou Farmacovigilância:

Tem o objetivo de detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperados (pós comercialização). Normalmente são estudos de vigilância pós-comercialização, com o objetivo de estabelecimento de valor terapêutico, registro de novas reações adversas ou confirmação das já conhecidas e estratégias de tratamento (ANVISA; KESTENBAUM,2009; SCHMIDT,2001).

IMPORTÂNCIA E CARACTERÍSTICA DO GRUPO AZOL

O grupo azol representado por compostos aromáticos sintéticos, como imidazóis e triazóis, apresenta a estrutura molecular composta por 1 anel benzênico de cinco membros que contém um ou mais átomos heterogêneos e de uma estrutura de cadeia lateral complexa. Apresentam majoritariamente atividade fungistática, porém, estudos apontam que o itraconazol também pode apresentar atividade fungicida, em determinadas concentrações, contra algumas espécies (JOHNSON *et al.*,1998).

1.2.19. Itraconazol

O itraconazol é um fármaco triazólico ativo por via oral, com um largo espectro de atividade antifúngica (DOLLERY, 1999).

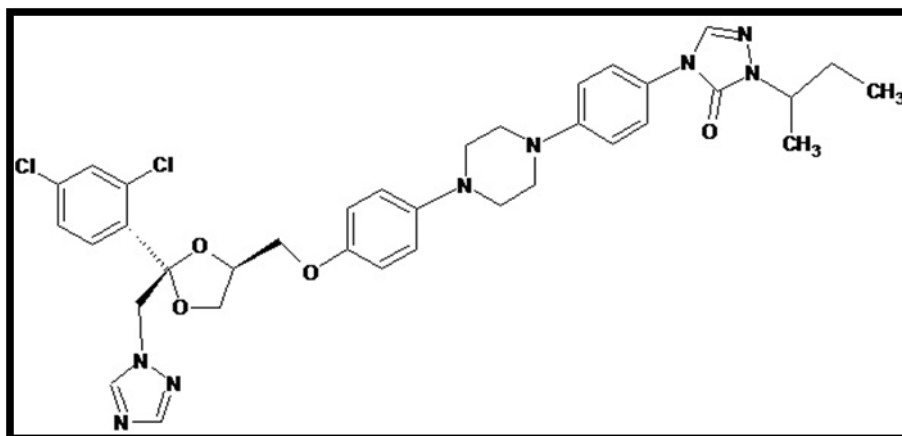
Itraconazol(C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄), cujo o nome químico piperazinil]-fenil]-2-[(1RS)-1-metilpropil]-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona apresenta as seguintes características químicas (Quadro 1) e fórmula estrutural (Figura 2):

Quadro 1- Características Químicas do Itraconazol

<i>Peso molecular</i>	705.6
<i>pKa</i>	3 a 4
<i>Solubilidade</i>	
<i>Em álcool</i>	1 para 1000
<i>Em água</i>	< 1 para 100000

Fonte: DOLLERY, 1999.

Figura 2: Fórmula estrutural do Itraconazol



Fonte: DOLLERY, 1999.

1.2.19.1. Farmacologia

O itraconazol, que foi primeiramente sintetizado em 1980, demonstra amplo espectro de ação contra um grande número de espécies de fungos, incluindo dermatófitos como: *Malassezia furfur*, *Candida*, *Aspergillus* e *Histoplasma capsulatum*. Seu mecanismo de ação é similar ao do cetoconazol, envolvendo inibição da síntese de membrana de ergosterol. Entretanto, itraconazol apresenta alto grau de lipofilicidade e menos efeitos adversos a nível endócrino, diferenciando-se do cetoconazol (THOMAS *et al.*,1988).

1.2.19.2. Toxicologia

Itraconazol mostrou produzir embriotoxicidade e ser teratogênico contra ratos e camundongos (VAN CAUTEREN,1989). A principal enzima hepática envolvida na metabolização do itraconazol é a CYP3A4, por esse motivo ainda que raros casos de hepatotoxicidade tenham sido reportados, é importante evitar o uso principalmente em pacientes com doenças hepáticas pré-existentes (GED,1989).

1.2.19.3. Farmacologia Clínica

Este fármaco é o antifúngico de escolha no tratamento de doenças causadas pelos fungos dimórficos: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* sp e *Sporothrix* sp. É também usado largamente no tratamento de dermatofitoses e onicomicoses (HERBRECHT *et al.*, 2005; SHEPPARD & LAMPIRIS, 2008).

Tem uma excelente atividade frente a grande parte de espécies de *Candida* sp, incluindo as resistentes ao fluconazol. É ativo contra *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Penicillium marneffeii*. Não tem atividade contra *Fusarium* sp e *Zygomycetes* sp (CATALÁN & MONTEJO, 2006; ODDS, 1993).

No tratamento profilático da aspergilose, o itraconazol oral apresenta uma maior eficácia que o fluconazol, por isso é o preferido no tratamento de doentes de alto risco (HERBRECHT *et al.*, 2005).

À semelhança do fluconazol, o itraconazol também é usado no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas em doente neutropênicos. É extensamente usado contra *Aspergillus* spp. devido à sua boa atividade tanto *in vitro* como *in vivo* contra estes fungos. As suas grandes desvantagens no tratamento de neutropênicos afetados por micoses são o fato de serem necessárias doses superiores às do fluconazol e ter que ser administrado com refeições (HUIJGENS *et al.*, 1999).

O itraconazol tem uma baixa hidrossolubilidade, alta lipossolubilidade e a sua eliminação é feita via renal e pelas fezes. A sua absorção é aumentada pela presença de alimentos e pelo pH gástrico baixo (SHEPPARD e LAMPIRIS, 2007).

Devido ao seu elevado grau de lipossolubilidade este fármaco apresenta uma maior atividade, pois consegue penetrar com maior facilidade nas células fúngicas (FRANZOT e HAMDAN, 1995).

A formulação de cápsulas de itraconazol necessita um meio ácido para otimizar sua absorção, por esse motivo, deve-se tomar este fármaco com sumo de frutas, bebidas de cola e alimentos.

Em contraste, a absorção e biodisponibilidade do itraconazol diminuem quando administrado juntamente com antiácidos. Estes problemas são solucionados ,na solução oral, através do uso de ciclodextrano, que possibilita o aumento da solubilidade e biodisponibilidade do itraconazol (SHEPPARD e LAMPIRIS, 2008). A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos dos ciclodextranos para o exterior fornecem a esses açúcares cíclicos propriedades físicoquímicas singulares, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas (SOUZA *et al.*, 2016; CATALÁN e MONTEJO, 2006; DONCKER *et al.*,2017).

O itraconazol tem uma elevada afinidade para se ligar a proteínas plasmáticas, por isso atinge concentrações mínimas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e saliva, mas em outros tecidos, como pulmões, rins, fígado, estômago, baço, músculos, pele, unhas e cérebro, atinge elevadas concentrações (CATALÁN e MONTEJO, 2006; ODDS, 1993).

A metabolização hepática do itraconazol é elevada e apenas 1% é eliminado na urina como produto ativo. Não há necessidade de ajustar a dose em casos de insuficiência renal, mas sim em casos de insuficiência hepática (CATALÁN e MONTEJO, 2006).

1.2.19.4. Farmacocinética

Os picos de concentração plasmática do itraconazol são atingidos 2 a 5 horas após administração oral. Como consequência da farmacocinética não linear, o itraconazol se acumula no plasma durante a administração de doses múltiplas. As concentrações no estado de equilíbrio são geralmente alcançadas em 15 dias, com valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 0,5 mcg/mL, 1,1 mcg/mL e 2,0 mcg/mL que correspondem à administração oral de 100 mg uma vez ao dia , 200 mg uma vez ao dia e 200 mg duas vezes ao dia, respectivamente(MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX; BHARATHI *et al.*, 2008; CHRISTENSEN *et al.*, 1998; ZIMMERMANN *et al.*, 1994; FAGIOLINO *et al.*, 2007).

Em geral, a meia - vida terminal do itraconazol varia de 16 a 28 horas após a dose única e aumenta para 34 a 42 horas com a administração repetida (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX; BHARATHI *et al.*, 2008; CHRISTENSEN *et al.*, 1998; ZIMMERMANN *et al.*, 1994; FAGIOLINO *et al.*, 2007).

Uma vez terminado o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui para uma concentração quase indetectável após 7 a 14 dias, dependendo da dose e da duração do tratamento. Após a administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de 278 mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido ao mecanismo de saturação do seu metabolismo hepático (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.5. Absorção

O itraconazol é rapidamente absorvido após a administração oral. Picos de concentração plasmática do fármaco inalterado são obtidos 2 a 5 horas após a administração de uma dose oral da cápsula. A biodisponibilidade oral absoluta observada de itraconazol é cerca de 55% e é máxima quando as cápsulas são ingeridas imediatamente após uma refeição completa. Por se tratar de uma base fraca, o itraconazol necessita de baixos valores de pH para ser absorvido. Sua absorção está reduzida em indivíduos com acidez gástrica reduzida, tais como aqueles que estão tomando medicamentos conhecidos como supressores da secreção do ácido gástrico (por exemplo, antagonistas de receptor H₂, inibidores da bomba de prótons) ou indivíduos com acloridria causada por certas doenças (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX; BHARATHI *et al.*, 2008; CHRISTENSEN *et al.*, 1998; ZIMMERMANN *et al.*, 1994; FAGIOLINO *et al.*, 2007).

Nestes indivíduos, a absorção de itraconazol sob condições de jejum é aumentada quando Sporanox® é administrado com uma bebida ácida (como refrigerantes não dietéticos a base de cola). Quando as cápsulas de Sporanox® são administradas em dose única de 200 mg em jejum, com refrigerante não - dietético a base de cola, após o pré-tratamento com ranitidina, um antagonista de receptor H₂; a absorção de itraconazol foi comparável àquela observada quando Sporanox® cápsulas foi administrado isoladamente (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.6. Distribuição

A maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada à proteína (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (99,6% para o hidróxi-metabólito). Também há afinidade considerável por lipídios. Apenas 0,2% do itraconazol presente no plasma está na forma livre. O itraconazol está distribuído em um volume corpóreo aparentemente grande (>700L), sugerindo extensiva distribuição nos tecidos. As concentrações encontradas nos pulmões, rim, fígado, ossos, estômago, baço e músculos foram 2 a 3 vezes maiores do que as concentrações correspondentes no plasma, e a captação pelos tecidos queratinizados,

particularmente na pele, foi até 4 vezes maior. As concentrações no líquido são muito menores do que no plasma, mas foi demonstrada eficácia contra infecções presentes no líquido (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX; GOODMAN & GILMAN, 2011; DOLLERY, 1999).

1.2.19.7. Excreção

O itraconazol é excretado principalmente como metabólitos inativos na urina (35%) e nas fezes (54%) dentro de uma semana após a administração de uma dose de solução oral. A excreção renal do itraconazol e do metabólito ativo hidróxi-itraconazol representa menos de 1% de uma dose intravenosa. Com base em uma dose oral marcada radioativamente, a excreção fecal do medicamento inalterado varia de 3% a 18% da dose. Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do plasma, a concentração na pele permanece por 2 a 4 semanas após o término de um tratamento de 4 semanas de duração e na queratina das unhas - onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento - por, pelo menos, seis meses após o final de um tratamento de 3 meses (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX; DOLLERY, 1999).

1.2.19.8. Metabolismo

O itraconazol é extensivamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. Como demonstrado nos estudos *in vitro*, a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol. O principal metabólito é o hidróxiitraconazol, que apresenta, *in vitro*, uma atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas deste metabólito são aproximadamente duas vezes àquelas do itraconazol (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.9. Usos terapêuticos

- Utilizado em sinusites causadas por *Aspergillus* sp, traqueobronquite, endocardite, pericardite, miocardite, osteomielite, artrite infecciosa e aspergiloma em pacientes que são intolerantes ou refratários ao tratamento com anfotericina B (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

É amplamente utilizado no tratamento das seguintes infecções fúngicas:

- Ginecológicas: candidíase vulvovaginal;(MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);
- Dermatológicas ,mucosas, oftalmológicas : dermatomicoses ,candidíase oral, ceratite micótica e pitíriase versicolor(MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);
- Onicomicoses causadas por dermatófitos e/ou leveduras(MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);
- Micoses sistêmicas: aspergilose e candidíase sistêmicas, criptococose (incluindo meningite criptocócica), histoplasmose, blastomicose, esporotricose, paracoccidioidomicose e outras micoses sistêmicas e tropicais de incidência rara (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

Modo de usar

O tratamento com itraconazol é bastante diversificado e depende intrinsecamente do microrganismo causador da infecção e do grau de intensidade da mesma (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

Para infecções como candidíase vulvovaginal e pitíriase versicolor tem-se a dose diária de 400mg divididas em duas tomadas entre 1 a 5 dias. No caso de infecções fúngicas sistêmicas tem-se um período de tratamento prolongado, como o utilizado para debelar esporotricose e meningite criptocócica, variando, respectivamente, entre 100mg diárias por 3 meses ou 400mg diárias por 1 ano (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.10. Efeitos adversos sintomáticos

A probabilidade de ocorrer reações adversas ao itraconazol parece ser diretamente proporcional à dose utilizada (JODI *et al.*,2009). Os efeitos adversos mais comuns compreendem distúrbios do trato gastrointestinal (TGI) como: náusea, vômitos , diarreia; também são comuns rash cutâneo e hipocalcemia (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.11. Alterações laboratoriais

Podem ocorrer as seguintes alterações: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina no sangue, aumento de lactato desidrogenase no sangue, aumento de ureia no sangue, aumento de gama-

glutamiltransferase, aumento de enzimas hepáticas, análise de urina anormal (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.12. Efeitos adversos graves

Os efeitos adversos que demandam mais atenção são: dificuldade ao respirar, cansaço incomum, fraqueza, frequência cardíaca irregular, zumbido nos ouvidos e perda auditiva temporária ou permanente (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

1.2.19.13. Hepatotoxicidade

Foram registradas elevações nas aminotransferases entre 1 de 5 % de pacientes em uso de itraconazol. Essas elevações costumam ser assintomáticas e são resolvidas com o tempo, mesmo continuando a terapia com itraconazol. Hepatotoxicidade é um evento raro, porém é tipicamente desencadeado entre 1 e 6 meses após o começo da terapia em pacientes que apresentaram fadiga e/ou icterícia (KYRIAKIDIS,2017;MOSELEY,2013).

1.2.19.14. Grupos de Alto Risco

- Pacientes pediátricos devem evitar o itraconazol em decorrência de dados clínicos limitados. Seu uso só deverá ser feito caso os benefícios do tratamento superem os riscos (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).
- Pacientes grávidas correm o risco que desenvolver feto com anormalidades, tendo em vista que o itraconazol é teratogênico (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).
- Pacientes com insuficiência renal: devido a menor biodisponibilidade do itraconazol em pacientes com insuficiência renal, seu uso deverá ser realizado sob ajuste de doses (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).
- Pacientes com insuficiência hepática: itraconazol é metabolizado predominantemente no fígado, uso deve ser feito caso benefícios do tratamento superem os riscos (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

- Pacientes cirróticos: meia vida do itraconazol apresenta-se relativamente prolongada e a biodisponibilidade oral relativamente diminuída. Uso mediante ajuste de dose (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

- Pacientes com insuficiência cardíaca: itraconazol apresenta efeito inotrópico negativo, portanto deve ser evitado a menos que benefícios superem riscos (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

- Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): absorção de itraconazol pode ser reduzida nesse grupo, resultando em concentrações diminuídas no plasma. Pacientes podem necessitar de doses mais altas de itraconazol para atingir concentração de plasma requerida (ZUCKERMAN e TUNKEL,1994).

1.2.19.15. Interações Medicamentosas

Visto que o Itraconazol é inibidor da glicoproteína-P e é metabolizado majoritariamente pela CYP3A4, outras substâncias que compartilham da mesma via ou que modificam a atividade dessa enzima podem influenciar na sua farmacocinética (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

As interações medicamentosas com itraconazol são listadas a seguir:

- Cisaprida, levacetilmetadol (levometadil), pimozida, quinidina e sertindol são contraindicados com o Itraconazol cápsula uma vez que a coadministração pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes substratos, podendo levar ao prolongamento QT e ocorrências raras de Torsades de Pointes (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);

- Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo citocromo CYP3A4 como lovastatina e sinvastatina (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);

- Triazolam e midazolam oral (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX.);

- Alcaloides derivados do Ergot como di-idroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina) (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

- Anticoagulantes orais: ticagrelor (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).;

- Budesonida, dexametasona e metilprednisolona (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX);
- Digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanila, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, ebastina, reboxetina, cilostazol, disopiramida, eletriptano, halofantrina, repaglinida (MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX).

2. JUSTIFICATIVA

As infecções fúngicas, especialmente sistêmicas, e a resistência aos medicamentos antifúngicos, estão aumentando progressivamente no Brasil. A paracoccidioidomicose, um exemplo de doença fúngica sistêmica, tem apresentado entre 1 a 3 casos por 100 mil habitantes em áreas endêmicas (FAGUNDES-PEREYRA,2006). Seu principal esquema terapêutico é o uso de itraconazol associado a antibióticos (FAGUNDES-PEREYRA,2006).

Devido a escassez de medicamentos antifúngicos similares e ao alto custo dos medicamentos de referência, o acesso medicamentoso torna-se inviável por parte da população carente (ROSENBERG,2010).

Visando sanar as dificuldades de acesso a medicamentos economicamente viáveis e que sejam eficazes, foi aprovada a RDC 134/2003 pela ANVISA exigindo a realização de testes de bioequivalência entre medicamentos similares e seu respectivo medicamento referência afim de assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos similares (ANVISA; ROSENBERG,2010).

Assim, a disponibilidade de novas opções de marcas de itraconazol eficazes e de baixo custo torna-se fundamental para a população, especialmente aos mais carentes.

3. OBJETIVO

Objetivo geral:

Avaliar comparativamente a biodisponibilidade de duas apresentações farmacêuticas de itraconazol em cápsulas a fim de determinar sua bioequivalência.

Objetivos específicos:

- Traçar o perfil antropométrico dos voluntários avaliados no estudo;
- Avaliar se excipientes podem influenciar na biodisponibilidade das formulações;

4. PROTOCOLO DE ESTUDO

TIPO DO ESTUDO

Estudo fase IV , aberto, aleatorizado (randomizado), cruzado, com dois tratamentos, dois períodos (duas sequências).

LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC-UFC) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

A UNIFAC-UFC é credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias, posto de enfermagem perfazendo um total de 25 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos, além de toda infraestrutura para internamento de voluntários. Está equipada com uma equipe de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, medicamentos necessários para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

UNIFAC-UFC possui ainda um setor responsável pelo desenvolvimento de ensaios analíticos, tendo a sua área física distribuída entre laboratórios de equivalência farmacêutica, cromatografia e bioequivalência; salas de preparo de amostras, suporte, apoio, pesagem e Núcleo da Garantia da Qualidade.

Os estudos analíticos são realizados com equipamentos de alta tecnologia, que permitem o desenvolvimento de metodologias capazes de atender o escopo ao qual a UNIFAC se destina. Dentre esses equipamentos destacam-se: Sistemas de Cromatografia Líquida, Espectrofotômetro de Massa, Aparelhos de Dissolução, Desintegração, Friabilidade e Durômetro, Espectrofotômetro de UV-VIS.

SUJEITOS DA PESQUISA

Os sujeitos da pesquisa foram constituídos de 60 voluntários sadios, adultos, sexo masculino, com idade entre 18 a 50 anos.

POPULAÇÃO DO ESTUDO – SELEÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA

Após esclarecimento sobre as condições nas quais são desenvolvidas as pesquisas clínicas na UNIFAC-UFC, os voluntários participaram de um processo de seleção. Nessa

etapa foi realizada consulta médica para obtenção do histórico médico e exame físico de cada voluntário, incluindo registro de ECG, pressão sanguínea e medida de temperatura corpórea e coleta de material para análises clínicas laboratoriais, incluindo HIV e teste de hepatites B e C. Após os resultados dos exames, o voluntário foi informado quanto a sua aptidão física para participação do estudo.

A seleção de voluntários ocorreu na UNIFAC-UFC. Foram selecionados 60 voluntários sadios, adultos, do sexo masculino diretamente da população de Fortaleza, mas apenas 59 participaram por motivo de uma desistência.

Por ocasião da obtenção do histórico clínico, os voluntários foram também informados sobre as restrições de uso de medicamentos e demais quesitos constantes nesse Protocolo. Os voluntários também foram avaliados quanto às condições emocionais, para participação no estudo. Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, caso concordassem, os voluntários assinariam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(em anexo) para participação no Estudo.

Os voluntários foram aceitos no estudo somente quando considerados saudáveis, a juízo de profissionais legalmente habilitados, com base na história médica, exame físico e os exames laboratoriais que antecederam a admissão nesse estudo.

A avaliação clínica dos voluntários consistiu na obtenção da história clínica e da realização de exame físico antes da admissão no estudo para efeito de caracterização de higidez do voluntário. Esta avaliação foi documentada no Formulário de Relato de Caso (CRF), apresentando a revisão dos seguintes itens (Quadro 2):

Quadro 2 - Itens da Avaliação Clínica

Categoria	Exames
História Médica	Alergias; olhos, nariz e garganta; sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, neurológico, hematopoético-linfático, endócrino; musculoesquelético; dermatológico, história familiar e cirúrgica.
Exame Físico	olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço, coração, pulmões, abdômen, pele, sistema nervoso.
Dados antropométricos	Pressão arterial, pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea, temperatura em °C.

Fonte: UNIFAC/NPDM

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites (salvo melhor juízo do investigador clínico): 90-139 mmHg para a sistólica e 50-89 mmHg para a

diastólica. O pulso dentro de 50-100 b.p.m. foi considerado normal. O eventual registro durante a internação de valores pressóricos fora dos limites acima citados, não se constitui, a priori, desvio da normalidade, já que a oscilação de valores pressóricos ocorre normalmente em indivíduos saudáveis durante o decorrer do dia. Durante a internação, só foram consideradas anormais para efeitos de avaliação como Evento Adverso, medidas sucessivas de pressão arterial fora da faixa em questão.

O Índice de Massa Corpórea foi considerado normal quando maior ou igual a 18,5 e menor ou igual a 28,7 Kg/m² (Considerando os limites do Índice de Massa Corpórea preconizado pela Organização Mundial da Saúde).

Foi anotado, pelo investigador, na ficha clínica de cada voluntário, qualquer anormalidade de história médica e exame físico considerados não clinicamente significante (n.c.s.) conforme julgado pelo próprio investigador.

Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados até 90 dias antes da data da primeira internação do voluntário. Após a aprovação para a participação no estudo, por ocasião da consulta médica durante o processo de seleção, o voluntário iniciou a etapa clínica num prazo máximo de 45 dias contados entre a data de aprovação e a primeira internação, respeitando-se, ainda, o prazo de validade de exames estipulados acima.

Eletrocardiograma (ECG), exames hematológicos, bioquímicos e de urina, história médica e exame físico também foram utilizados para avaliação de segurança.

A avaliação da função cardíaca foi realizada através de um ECG. O médico responsável por interpretar o ECG informou se os achados específicos foram julgados como normais, anormal não clinicamente significativo (“n.c.s.”) ou anormais. O mesmo médico informou se o voluntário foi considerado como apto para participar do estudo. O relatório do ECG é mantido como parte da documentação do estudo.

Os resultados dos exames laboratoriais foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório, ou no, caso de resultados numéricos, valores até 10% fora dessa faixa de normalidade. No quadro 3, pode-se observar quais foram os exames laboratoriais solicitados durante o processo de seleção dos voluntários.

Quadro 3 - Exames Laboratoriais Vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários

Categoria	Exames
ECG	ECG padrão com 12 derivações.
Exames hematológicos	Hemograma completo, Contagem de Plaquetas
Exames Bioquímicos	Ureia, Creatinina, Proteínas totais e frações, Glicemia, Fosfatase alcalina, TGO, TGP, Ác. Úrico, Colesterol total, Triglicérides, Bilirrubina total
Urina (tipo I)	Sumário de Urina
Sorologia	Hepatite B, hepatite C e HIV

Fonte: UNIFAC/NPDM

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o voluntário participasse do estudo:

- Homens com idade entre 18 a 50 anos;
- Índice de massa corpórea maior ou igual a 18,5 e menor ou igual a 28,7 kg/m²;
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no Protocolo e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, ECG e exames laboratoriais complementares;
- Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e feitos adversos, e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Atender a qualquer um dos seguintes critérios excluía o voluntário do estudo:

4.2.1. Problemas relacionados com o fármaco:

- O voluntário tem sabidamente uma hipersensibilidade ao fármaco estudado (Itraconazol) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrointestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer fármaco;

4.2.2. Doenças ou problemas de saúde:

- Tem história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; tem hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;

- Achados eletrocardiográficos não recomendados, a critério do investigador, para participação no estudo;

- Os resultados dos exames laboratoriais complementares estão fora dos valores considerados normais, de acordo com as normas deste protocolo, a menos que sejam considerados clinicamente irrelevantes pelo investigador.

4.2.3. Hábitos e Dependências

- Voluntário fuma mais de 10 cigarros por dia;
- O voluntário ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- Tem história de abuso de álcool ou drogas;

4.2.4. Outras Condições

Foi internado por qualquer motivo durante as oito semanas que antecedem o início do primeiro período de tratamento deste estudo;

Tratamento dentro dos três meses prévios ao estudo com qualquer fármaco conhecido de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;

O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos seis meses que antecedem o início deste estudo;

O voluntário doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentro dos três meses que antecedem o início do tratamento deste estudo ou que doou mais de 1500mL dentro dos 12 meses anteriores ao início do tratamento deste estudo;

O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador.

RESTRIÇÕES E PROIBIÇÕES

4.2.5. Medicamentos

Todos os voluntários do estudo foram informados de que, qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não podiam ser tomados de forma regular por no mínimo 4 semanas antes do início do primeiro período de estudo e, mesmo que de forma irregular, dentro das 5 meias-vidas do medicamento antes do início do primeiro período de estudo. Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 30 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, essa restrição seria cuidadosamente verificada através de questionamento ao voluntário.

Durante a fase de tratamento (internações ou intervalo entre elas) também não foi permitida qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica. Não obstante, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, podia-se administrar medicamentos considerados estritamente necessários para o bem-estar dos voluntários. Nessa situação, o uso do medicamento era prontamente registrado no Formulário de Relato de Caso (CRF).

4.2.6. Dieta : Horários de Jejum e Alimentação

Os participantes da pesquisa permaneceram em jejum desde 08 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) foi oferecida, seguindo o mesmo padrão para todos os participantes da pesquisa. Todos os alimentos e bebidas servidos foram ingeridos por completo. Foi anotado o horário do início e fim de cada refeição, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos. Foram servidas as seguintes refeições padronizadas:

- Na noite de cada confinamento (até às 22 h) foi oferecida aos participantes da pesquisa uma refeição leve;
- Foi servido um desjejum leve e padronizado 30 minutos antes da administração (foi consumido até 15 minutos antes da administração) de uma das formulações;
- Após 3 horas da administração da medicação foi servido um lanche;
- Após 5-6 horas após a administração da medicação, foi servido um almoço;
- Após 8-9 horas da administração foi oferecido um lanche da tarde;

- Após 10-12 horas da administração foi servido um jantar;
- Após 14-15 horas da administração foi servida uma refeição leve;
- No dia seguinte (24 horas após a administração) foi oferecido um jejum.

Com relação a ingestão de líquidos :

- A ingestão de líquidos *ad libitum* foi permitida até 3 horas antes da administração do fármaco. Água e líquidos (sem cafeína) foram permitidos *ad libitum* após 3 horas da dose.
- O medicamento foi administrado com 200 mL de água mineral sem gás.

OUTRAS RESTRIÇÕES QUANTO A TERAPIAS E CONDUTAS

4.2.7. Solicitação do voluntário

- Quando o voluntário não deseja continuar no estudo por razões pessoais ou mesmo sem razão;
- Voluntário não deseja continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo;
- Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo: indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

De acordo com o investigador:

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos , sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo uso de medicamentos;
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador , fosse do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS:

Os voluntários receberam uma cápsula de 100mg de itraconazol de uma das formulações (Sporanox ou teste) com um copo de água mineral sem gás(200mL), conforme a randomização. Todos os horários estão descritos no Apêndice B; tendo sido registrado o tempo real absoluto da administração da medicação

Em cada um dos internamentos, os participantes da pesquisa receberam a formulação teste ou referência Sporanox[®] após dieta padrão específica.

As formulações foram administradas em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, por período de tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco em estudo. O intervalo entre os períodos de tratamento (washout) foi de no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco.

Considerando-se que a meia-vida do itraconazol é entre 16 e 28 horas, planejou-se um intervalo mínimo de dez dias entre as internações.

- Produto teste: Itraconazol , cápsula de 100mg
- Produto referência: Sporanox[®], cápsula de 100mg, produzido por: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi delineado, de forma a permitir a obtenção de parâmetros farmacocinéticos relevantes para a comparação estatística, visando à comparação de biodisponibilidades. Tais parâmetros foram obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento itraconazol, baseado na aplicação de um modelo não compartimental próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral. Por conseguinte, a finalidade primária da Etapa Clínica foi a coleta de amostras plasma dos participantes da pesquisa para quantificar, na etapa Analítica, as concentrações plasmáticas do analito (fármaco inalterado) após sua administração oral.

PERÍODOS DE INTERNAMENTO

Os participantes da pesquisa apresentaram-se para internamento na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará (UFC), entre 19:00 e 20:30 horas da noite anterior à administração da medicação. As datas dos internamentos com suas respectivas turmas foram:

- 1ª Turma: 08/11/2016 (1º período) e 22/11/2016 (2º período) – 20 participantes da pesquisa
- 2ª Turma: 06/12/2016 (1º período) e 20/12/2016 (2º período) – 20 participantes da pesquisa

• 3ª Turma: 24/01/2017 (1º período) e 07/02/2017 (2º período) – 20 participantes da pesquisa

Os participantes da pesquisa permaneceram na UNIFAC por 24 horas após a administração da medicação.

Após a coleta de sangue de 24 horas e após a avaliação médica, os participantes da pesquisa foram dispensados, retornando as suas atividades rotineiras. Após a alta, os participantes da pesquisa retornaram à Unidade de Farmacologia Clínica para a coleta das amostras de 48 e de 72 horas após a administração das formulações.

RANDOMIZAÇÃO

Os voluntários receberam os tratamentos de acordo com o quadro de randomização abaixo:

Quadro 4 - Randomização de voluntários de acordo com tratamento

Sequência	Período de Tratamento I	Período de Tratamento II
	<i>Código do Tratamento</i>	<i>Código do Tratamento</i>
1	TESTE	REFERÊNCIA
2	REFERÊNCIA	TESTE

Fonte: Elaborado pelo autora

COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

4.2.8. Coleta das amostras biológicas

As matrizes biológicas coletadas durante a etapa clínica do estudo (conforme descrição do protocolo clínico), o qual foi conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC). Após pelo menos 8 horas de jejum, o ensaio teve início com uma coleta de sangue de 30mL. Após a administração de uma das formulações, amostras de 5-6mL foram coletadas em intervalos regulares(30 min, 1, 1:30; 2; 2:30; 3, 3:30; 4, 4:30, 5, 5:30, 6, 6:30, 7, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 48 e 72 horas após a administração da medicação), estabelecidos previamente de acordo com suas propriedades farmacocinéticas. As amostras coletadas foram armazenadas

em tubos heparinizados e o tempo de coleta de sangue foi registrado usando um relógio digital.

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 1,0 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria UNIFAC.

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

A análise farmacocinética foi realizada com apoio dos seguintes softwares: Microsoft Excel Version 7.0 ou posterior; WinNonLin Professional Network Edition, Versão 5.0 ou posterior; e Graph Pad Prism Versão 6.

Os procedimentos relacionados à avaliação farmacocinética (p. ex: tratamento a ser dado a pontos com concentração abaixo do limite de quantificação) encontram-se descritos no Procedimento Operacional Padrão – POP EST 01. A documentação relativa à análise conteve, para cada voluntário , um gráfico com ambas as formulações, relacionando concentração individual x tempo, em escala linear, em conjunto com os parâmetros farmacocinéticos. Foi também produzido um gráfico das médias das concentrações x tempo , em escala linear para ambas formulações, juntamente com uma tabela contendo a média e desvio padrão (ou mediana e valores min/máx quando apropriado) relativo aos parâmetros farmacocinéticos relevantes.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram pelo menos o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos descritos no quadro 5 e a avaliação de bioequivalência foi realizada com base nos parâmetros C_{\max} e $ASC_{(0-T\acute{u}ltimo)}$.

Quadro 5 - Parâmetros Farmacocinéticos

PARÂMETRO	SIGNIFICADO
$ASC_{(0-T\text{último})}$	Área sob a curva de concentração da droga versus tempo do 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 da droga versus tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal. $ASC_{[0-inf]} = ASC_{[0-last]} + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;
Ke	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear;
$t_{1/2}$	Meia-vida terminal, $t_{1/2} = \ln(2) / Ke$
C_{max}	Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais;
T_{max}	Tempo no qual ocorreu o C_{max}

Fonte: MORAES,2010.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.2.9. Descrição dos Métodos Estatísticos e Critérios

As análises estatísticas foram conduzidas após transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de C_{max} e $ASC_{(0-T\text{último})}$.

T_{max} ; K_e e $t_{1/2}$ não foram considerados estatisticamente.

Foi empregada análise de variância apropriada para o modelo de 2 períodos cruzados, sob os dados de ASC e C_{max} transformados logaritmicamente, a qual levou em conta em seu modelo os efeitos de sequência, voluntário dentro da sequência e período.

A verificação de existência de efeito residual foi realizada com base nos testes de ANOVA, utilizando-se como parâmetro o P_value obtido com base na F_stat do efeito de sequência (*Sequence Hypothesis of model effects*).

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R

(formulação “teste/ formulação ”referência) para valores ASC e C_{max} . A biodisponibilidade relativa da formulação Teste versus Referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas (pontos estimados). O intervalo de confiança de 90% serviu como estimativa de intervalo e foi determinado por análises paramétricas (dois testes t unicaudais – $p=0.05$).

As formulações em estudo foram consideradas com biodisponibilidade equivalente quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da média geométrica da ASC (no que diz respeito à extensão da absorção) e C_{max} (no que diz respeito à velocidade de absorção) estiver dentro do intervalo de 80-125% da média geométrica da formulação referência (regras do FDA para estudos de bioequivalência e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA).

No que se refere aos diferentes parâmetros de ASC, para efeito de decisão de bioequivalência, no relatório final, a análise considerou como variável alvo a C_{max} e o $ASC_{(0-T_{ultimo})}$ desde que a parte avaliada seja superior a 80% da $ASC_{(0-inf)}$ em pelo menos 90% dos voluntários.

A entrada de dados e seu processamento inicial se deu através de arquivos MS-Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise. Os dados brutos bem como os resultados das avaliações farmacocinéticas e estatísticas ficarão disponíveis em papel e em meio eletrônico.

A análise foi realizada com o emprego dos seguintes softwares: WinNonLin Professional Network Edition, versão 5.0 ou posterior, por Jerman P Wijand; Microsoft Excel versão 7.0 ou posterior e Graph Pad Prism versão 6.

4.2.10. Detecção de *Outlier*

Voluntários que aparentemente apresentavam discrepâncias em relação aos demais (voluntários: 2,13,25,45,46 e 55), ao serem excluídos da análise estatística, não alteraram significativamente os resultados, portanto, não houveram *outliers*.

4.2.11. Critérios de Aceitação dos desvios de Protocolo

Os procedimentos descritos no protocolo foram seguidos e foram tomadas as devidas providências para que não houvessem desvios do protocolo.

Os desvios de tempo de coleta das amostras foram devidamente documentados, e os mesmos foram considerados no cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e análise estatística.

5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o termo de consentimento foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFC/PROPESQ) da UFC, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde/MS/ CONEP.

O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque, suas revisões, e a Resolução 466/12 do CNS-MS.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Segundo a Declaração do Congresso Nacional de Bioética (SIBI) realizado em junho de 2000, art.11º, dedicado aos temas da pesquisa e experimentação, relata que “os sujeitos das experimentações deverão dar seu consentimento livre e esclarecido e plenamente informado”.

Os voluntários selecionados para esse estudo receberam explanação sobre a natureza e os objetivos do estudo. Foi enfatizado que o trabalho teria a finalidade de pesquisa e que o voluntário não poderia esperar qualquer efeito terapêutico. O voluntário também tinha conhecimento da sua liberdade para se retirar a qualquer momento do estudo se que isso lhe causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto à UNIFAC UFC. Foi solicitado a cada voluntário que, caso concordasse com o protocolo de estudo, assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice A) para a participação no estudo.

CONFIDENCIALIDADE

Os resultados da avaliação médica, o ECG e os exames laboratoriais foram registrados em folha individual de cada voluntário. Todas as informações obtidas durante o estudo referentes ao estado de saúde dos voluntários ficaram disponíveis aos médicos da UNIFAC. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no período pré e pós estudo foi fornecida aos voluntários, quando solicitada.

6. EVENTOS ADVERSOS

6.2.1. Especificação dos Parâmetros de Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os participantes da pesquisa foram observados clinicamente durante o estudo, visando a detecção de eventos adversos.

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica, ao qual já tenha sido administrado alguma

das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia.

Eventos adversos podem ser sinais (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintomas desfavoráveis e não intencionais, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Um evento adverso sério é um evento adverso que, independente de dose:

- Provoca a morte;
- Ameaça à vida;
- Requer hospitalização ou prorrogação da hospitalização;
- Resulta em debilidade / incapacitação significativa ou persistente;
- Trata-se de uma anomalia congênita ou defeito ao nascimento;
- Trata-se de uma neoplasia maligna.

A "ameaça à vida" refere-se a condições efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também, no momento do evento, intervenção para prevenir que haja "ameaça à vida"; não se refere à possibilidade de "ameaça à vida" caso o evento fosse mais intenso.

Define-se como hospitalização a admissão em um centro hospitalar, mesmo que seja por um período inferior a 24 horas. Excluem-se as admissões a) para tratar de uma condição pré-existente que esteja documentada na história clínica e que tenham sido planejadas anteriormente ao estudo; b) devido a problemas sociais; c) contempladas no protocolo como parte dos procedimentos do estudo; d) eletivas (cirurgia estética).

Foi solicitado aos voluntários que relatem quaisquer eventos adversos e quando ocorrer. Foi também solicitado que notifiquem ao investigador se foi necessário usar medicação adicional.

6.2.2. Procedimentos Durante o Estudo

Nos dias de administração da medicação, em cada período de tratamento, os participantes da pesquisa permaneceram internados durante as horas subsequentes à administração dos medicamentos e foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando a detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os participantes da pesquisa foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores ou sua equipe. A

pressão arterial, pulso e temperatura foram monitorados nos tempos 0h, 4h (± 1 hr), 8h (± 1 hr), 12h (± 1 hr) e 24 horas (± 1 hr) após a administração das formulações. Um médico da equipe esteve disponível durante todo o período do estudo.

6.2.3. Procedimentos pós estudo

Por ocasião da alta da última internação, todos os participantes da pesquisa foram novamente avisados de que não deveriam doar sangue por pelo menos 3 meses e tampouco participar de qualquer estudo clínico com medicamentos que envolva a coleta de amostra por pelo menos 6 meses. Todos os participantes da pesquisa, inclusive os que desistiram da participação no estudo, após a administração de pelo menos uma dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais e exame físico) e por exames laboratoriais iguais aos realizados na fase pré estudo (exclusive testes sorológicos).

Esta reavaliação ocorreu a partir do primeiro dia, estendendo-se até 30 dias após a última coleta de sangue. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRF individuais correspondentes. A negativa ou o não comparecimento do voluntário para a realização destes procedimentos foi devidamente documentado.

6.2.4. 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 deverão ser limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?". Os participantes da pesquisa foram questionados pelo menos 4h, 8h, 12h e 24 horas após a administração das formulações.

Foi solicitado aos participantes da pesquisa que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Foi também solicitado que notificasse ao Investigador se foi necessário usar medicação adicional.

Qualquer evento adverso foi registrado em detalhes na(s) folhas(s) apropriada(s) para relato de evento adversos, integrante do Formulário de Relato de Caso (CRF).

O Investigador clínico foi responsável por documentar todos os eventos adversos que ocorreram durante o estudo e comunicou oportunamente estes eventos ao patrocinador.

6.2.5. Tipo de duração do seguimento dos voluntários após eventos adversos

Foi de responsabilidade do Investigador garantir que os participantes da pesquisa envolvidos recebam um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Os eventos foram seguidos clinicamente até que os parâmetros voltassem ao normal.

7. PROTOCOLO ANALÍTICO

A biodisponibilidade comparativa de cada princípio ativo das formulações seguida à administração oral foi avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes para os fármacos, obtidas das amostras de sangue coletadas. As concentrações foram medidas através de método analítico apropriado e validado. A determinação dessas concentrações foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) acoplada à espectrofotometria de massa (LC-MS-MS).

Para realização dessa etapa do estudo houve aplicação de um método bioanalítico LC-MS/MS validado utilizado para determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas. A validação do método analítico foi de acordo com os parâmetros exigidos pela Anvisa (Resolução RDC n.º 27, de 17 de maio de 2012) e pelo Guia do FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos. Os parâmetros avaliados são: seletividade, precisão, exatidão, *carry-over*, efeito matriz, recuperação, linearidade assim como a avaliação da sua estabilidade. A metodologia bioanalítica usada para esse experimento foi desenvolvida e validada para os seguintes itens em teste:

- Analito para quantificação: Itraconazol
- Matriz biológica: Plasma humano
- Anticoagulante: Heparina

7.2.1. Validação Pré-Estudo

Uma completa validação pré-estudo foi realizada (Quadro 6) para validar o ensaio analítico. O quadro a seguir resume os principais parâmetros validados para o método analítico:

Quadro 6 - Parâmetros validados para o método analítico do itraconazol

Parâmetros Validados	
Técnica analítica	LC-MS/MS
Tipo de extração	Precipitação
Matriz biológica	Plasma humano
Tipo de ionização	Electrospray positivo
Método de detecção	Monitoramento de reação múltipla (MRM)
Limite de quantificação (LIQ)	2 ng/mL
Faixa de linearidade	2-80ng/mL
Tipo de equação	$Y = a+bx(1/weighted)$
CQB	6 ng/mL
CQM 1	25 ng/mL
CQM2	45 ng/mL
CQA	60 ng/mL
CQD	120 ng/mL
Estabilidade a curto prazo	6 horas
Estabilidade de Pós – processamento	69 h e 24 min
Estabilidade de congelamento e descongelamento	3 ciclos
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do analito a 4°C	11 dias
Estabilidade de <i>Master Solution</i> do analito a temperatura ambiente	6 horas
Estabilidade de <i>Working Solution</i> do analito a 4°C	11 dias
Estabilidade de <i>Working Solution</i> do analito a temperatura ambiente	6 horas

Fonte: Elaborado pelo autora

Os quadros 7, 8, 9, 10 e 11 descrevem, respectivamente, as condições cromatográficas, parâmetros detecção, equipamentos, materiais e reagentes utilizados.

Quadro 7 - Descrição geral das condições cromatográficas

Parâmetros Gerais	
Fase Móvel	Metanol/Acetonitrila/Água (40/35/25; v/v/v) + 0.1% Ácido Fórmico
Coluna Analítica	Xbrige C18 5um 2.1x150mm
Temperatura do Auto-Injetor	8°C
Fluxo	0.45 mL/min
Pressão Contrária	90 bar
Temperatura da Coluna	65°C
Volume de Injeção	15 uL
Split	NA
Tempo de corrida	3:50

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 8 - Parâmetros de detecção

Parâmetros Individuais		
Composto	Itraconazol	Itraconazol d5
MRM transição	705.30 > 392.00	710.30 > 397.20
Dwell Tempo (sec)	0.30	0.30
Cone (V)	40	40
Collision Energy (CE)	30	30

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 9 - Descrição de equipamentos utilizados

Componente	Fabricante, País	Modelo
Cromatógrafo Líquido	Agilent, Germany	G1311A / DE40928642
Forno de coluna	Agilent, Germany	G1316A / DE03018295
Auto -Injetor	CTC Analytics, Suíça	CTC HST PAL/ 110695
Espectrômetro de Massa	Micromass/Waters/UK	Quattro Micro SN: QAA33A
Fonte	Micromass/Waters/UK	33058
Sistema de Dados	Micromass/Waters/UK	Masslynx 4.0

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 10 – Descrição de materiais utilizados

Materiais	Fabricante, País
Pipetas Ajustáveis (P200, P1000 and P10000)	Gilson, França
Ponteiras Plásticas para Pipetas Ajustáveis – Ponteira Amarela (capacidade 5 - 200 µL) e Ponteira Azul (capacidade 200 - 1000 µL)	Gilson, França
Tubos de ensaio de vidro 120 x 12 mm	Laborglass, Brasil
Eppendorf pipeta de repetição	Eppendorf, USA
Tubos Plásticos com capacidade de 15 e 50 mL	Costar, Brasil
Tubos teste de vidro descartáveis 75 x 12 mm	Costar, Brasil
Placas de PCR	Axygen, USA
<i>Vortex mixer</i>	Fischer, USA
Balança Analítica	AND, Japão

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 11 - Descrição dos reagentes utilizados

Reagentes	Descrição
Acetonitrila	Grau HPLC
Água Mili-Q	Grau HPLC
Metanol	Grau HPLC
Éter etílico	Grau HPLC
Ácido Fórmico	Grau Análises
Hidróxido de Amônio	Grau Análises

Fonte: Elaborado pela autora

7.2.2. Padrões de Referência

Para realizar a validação e o estudo foi verificada a qualidade dos padrões de referência utilizados (quadro 08), bem como sua autenticidade. O quadro a seguir descreve a origem/fabricante, número de lote e data de validade dos padrões de referência, tanto do analito como do padrão interno, utilizados durante a condução do experimento. As análises do analito e do padrão interno foram devidamente certificadas.

Quadro 12 - Padrões de referência utilizados

Padrão	Usado como	Fabricante	Lote	Data de Validade
Itraconazol	Analito	USP	R021G0	Corrente
Itraconazol d5	Padrão interno	TRC	6-MMH-193-4	Retest 06/12/2019

Fonte: Elaborado pelo autora

7.2.3. Preparação dos padrões de calibração, controles de qualidade e padrão de diluição

Solução Master para o Analito e Padrão Interno As Soluções Master preparadas para as corridas analíticas foram pesadas com uma exatidão de $\pm 0,1$ mg. Todas as pesagens foram registradas em documento apropriado.

As Soluções Master foram preparadas pesando-se uma quantidade suficiente de Itraconazol ou do padrão interno em um balão volumétrico (10 mL) e pipetando-se uma quantidade suficiente de Metanol (100%) no caso do analito e o padrão interno. A solução foi homogeneizada antes de utilizada.

Os procedimentos gerais foram aplicados para cada tipo de Solução Master. No caso do Itraconazol, 2 (duas) soluções Master foram independentemente pesadas e preparadas para utilização no decorrer do estudo, quer para o preparo dos padrões de calibração e para preparo dos CQs.

Durante o Estudo foi também independentemente pesada e preparada 1 (uma) solução de Itraconazol d5 para utilização como padrão interno.

Os processos de pesagem e de diluição estão adequadamente registrados.

7.2.4. Soluções de Trabalho

7.2.4.1. Preparação de Soluções de Trabalho para Curva de Calibração e para Controle de Qualidade

As soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação dos padrões de calibração e dos controles de qualidade. A concentração final, o volume final, diluição e origem detalhada da solução são apresentados no quadro 13, conforme documentado nos registros do estudo.

Tubos de plástico, tipo Falcon foram etiquetados, utilizando-se como código o prefixo da solução de trabalho e as letras da solução master correspondente (por exemplo:

M1P5WC1-01).

Essas soluções de trabalho foram armazenadas a +/- 4 °C.

7.2.4.2. Preparação de Soluções de Trabalho para o Padrão Interno

As soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação do padrão interno. O modo de preparo, a identificação dos tubos e o armazenamento da solução foram realizados da mesma maneira como descrito para o padrão de calibração.

7.2.4.3. Outras Soluções

Todas as outras soluções foram preparadas de acordo com o protocolo analítico e etiquetadas adequadamente são listadas no quadro 13. O armazenamento temporário (quando aplicável) foi realizado entre +4 °C e + 8°C.

Quadro 13 - *Soluções utilizadas no método analítico*

TIPO DE SOLUÇÃO	CONTEÚDO
Fase móvel	Metanol/Acetonitrila/ Água (40/35/25; v/v/v) + 0.1% Ácido Fórmico
Solução de extração	Éter etílico 100%
Solução de ressuspensão	Metanol/ Água (50/50; v/v)
Solução de lavagem	Metanol/ Água (50/50; v/v)
-	Solução Hidróxido de Amônio 50%

Fonte: Elaborado pelo autora

7.2.5. Preparo da Corrida Analítica

Construção da Lista de Amostra

Cada lista contém os seguintes itens abaixo, organizados como indicado:

- 1) Amostras para teste de adequação do sistema – composto por 5 replicatas;
- 2) Uma curva de calibração constituída com uma duplicata de amostra branco, amostra zero e amostras não-zero como definido anteriormente;
- 3) Amostra de Controle de Qualidade em nível baixo;
- 4) Quantificação das amostras desconhecidas em simplicata;

5) Amostras de Controle de Qualidade em quatro níveis (baixo, médio 1, médio 2 e alto) intercalado a cada 10 amostras desconhecidas;

6) Controles de adequação do sistema composto por 5 replicatas.

7.2.5.1. Condução e avaliação das corridas analíticas

A fim de cumprir com as diretrizes da garantia de qualidade, um conjunto de procedimentos foram executados para validar cada corrida analítica. Eles são apresentados a seguir.

Interferência As amostras branco e padrão zero foram analisadas em duplicata para avaliar se houve contaminação.

7.2.5.2. Padrão interno

Os valores do padrão interno foram avaliados de acordo com sua reprodutibilidade. Mudanças bruscas numa parte da lista pode levar a uma reprovação parcial ou completa da corrida analítica.

7.2.5.3. Curva de calibração

Para a quantificação de amostras desconhecidas e das amostras de controle de qualidade, as curvas de calibração foram preparadas diariamente e calculadas com base na relação entre a concentração teórica e a resposta obtida.

Para cada corrida analítica foram preparadas, em duplicata, 8 concentrações diferentes de padrão de calibração para montar a curva de calibração.

Cada padrão de calibração na curva foi verificado quanto à ocorrência de: um desvio maior que 15% da concentração nominal (20% para o LIQ), caso em que o ponto foi considerado reprovado; no mínimo 75% (setenta e cinco por cento) dos padrões de calibração aprovados conforme os critérios anteriores; no mínimo 6 (seis) padrões de calibração de concentrações diferentes. Caso os padrões de calibração relativos ao LIQ ou LSQ forem reprovados, o LIQ ou LSQ para esta corrida analítica podem ser considerados os próximos padrões de calibração aprovados. Se a regressão usada para calcular a função da calibração (considerando os pontos restantes) apresentar um coeficiente de correlação linear (r) maior ou igual a 0.98; contrariamente a curva será reprovada.

7.2.5.4. Ponto mais baixo da curva de calibração

O ponto mais baixo na curva de calibração foi aceito como sendo o limite de

quantificação (LIQ) segundo as seguintes condições: Nenhum interferente presente na amostra branco apresentou sinal e/ou ruído da linha de base 5 (cinco) vezes maior que o tempo de retenção do analito; O pico de resposta do analito foi identificável e reproduzível com precisão de 20% e exatidão de 80 – 120%, através da análise dos pontos duplicados da concentração nominal padrão.

7.2.5.5. Valores do final da curva de calibração e abaixo do LIQ

Se uma amostra tem uma concentração estimada que está abaixo do limite de quantificação (LIQ), este valor não é extrapolado e, conseqüentemente, é reportado como zero ou BLIQ (abaixo do valor do LIQ), mesmo se o analito é detectável.

7.2.5.6. Valores acima do ponto mais alto da curva

A concentração estimada para amostras desconhecidas que extrapolarem o ponto mais alto da curvas não serão executadas. Essas amostras serão diluídas e reanalisadas.

7.2.6. Controle de Qualidade

Para monitorar e validar a corrida analítica 4 concentrações diferentes de controle de qualidade (CQs) foram utilizadas:

- CQB: controle de qualidade de baixa concentração;
- CQM 1: controle de qualidade de média concentração;
- CQM 2: controle de qualidade de média concentração;
- CQA: controle de qualidade de alta concentração.

As amostras de CQs foram preparadas diariamente para todas as corridas analíticas.

Para aprovação da corrida analítica, no mínimo 67% (sessenta e sete por cento) do total de CQs e no mínimo 50% (cinquenta por cento) dos CQs de cada concentração devem apresentar desvio menor ou igual a 15% (quinze por cento) em relação aos seus respectivos valores nominais.

7.2.7. Validação do estudo entre listas

Durante o estudo, até o fim da quantificação, o coeficiente de variação encontrado entre as corridas analíticas foi monitorado e reportado como se segue:

- Cálculo da média, de cada concentração (CQB, CQM 1, CQM 2 e CQA), dos controles de qualidade aprovados em cada corrida;
- O valor médio calculado entre o coeficiente de variação (CV%) entre as corridas foi menor que 15%;
- O valor médio entre as corridas foi em torno de $\pm 15\%$ do valor nominal de cada concentração de CQ.

7.2.8. Reintegração

Os parâmetros utilizados para integração, smoothing e quantificação são descritos na seção 4.3. Os procedimentos relacionados foram conduzidos de acordo com os procedimentos gerais aplicáveis e como definido no protocolo analítico.

Integração e quantificação foram realizadas automaticamente pelo software Masslynx 4.0.

7.2.9. Desvios de protocolo

Não houve desvio de protocolo no estudo em questão.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.2.1. MEDICAMENTOS ESTUDADOS

No quadro 14, pode-se observar uma descrição detalhada das formulações de itraconazol submetidas ao estudo de biodisponibilidade.

Quadro 14 - Descrição dos produtos estudados:

	FORMULAÇÃO TESTE	FORMULAÇÃO REFERÊNCIA
Nome do Fármaco	Itraconazol	Itraconazol
Nome de Marca	-	Sporanox®
Forma Farmacêutica	Cápsulas	Cápsulas
Dose/unidade	100 mg	100mg
Excipientes	Amido, sacarose, talco, povidona.	Dióxido de titânio, dissulfonato sódico de indogotina, eritrosina sódica, hipromelose, gelatina, núcleos individualizados (esferas de açúcar compostas com amido, água purificada e sacarose) e macrogol.

Fonte: Elaborado pela autora

Excipientes farmacêuticos desempenham um importante papel no âmbito da garantia da obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado (SOUZA, 2009). A presença de incompatibilidades entre os excipientes e o ativo ou entre os excipientes, ou a ausência de um adjuvante importante na desagregação da cápsula, podem diminuir a absorção do medicamento e reduzir a biodisponibilidade do ativo no organismo (RAMOS e MORAES, 2003).

Através do quadro 14, observa-se que existe uma pequena quantidade de excipientes no medicamento teste em relação ao referência (Sporanox®).

Ao comparar as formulações de itraconazol existentes no mercado que já apresentaram bioequivalência com o Sporanox® (Traxonol®, Itraconazol Pratti Donaduzzi, Itraconazol Eurofarma e Itraconazol Stada), verificou-se uma tendência da presença de mais

de 4 excipientes, e que, dentre os adjuvantes mais utilizados, tem-se a hipromelose e/ou esferas de açúcar. Foi verificado que em formulações de itraconazol em cápsula de liberação modificada produzidas através da tecnologia de *pellets* usando hipromelose, houve uma melhora significativa da absorção do fármaco no organismo (SIRISHA *et al*,2013).

Acredita-se que a presença de certos adjuvantes como: hipromelose e esferas de açúcar promovem uma liberação do princípio ativo mais eficaz, e , desse modo, contribui diretamente com a melhora da biodisponibilidade.

8.2.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados 60 voluntários sadios nesse ensaio clínico, do sexo masculino. No entanto, apenas 59 voluntários concluíram todas as etapas do estudo, havendo uma desistência (VOL.21- RS210795) por razões pessoais após a primeira fase do estudo. O resumo dos dados referentes aos achados da avaliação clínica está descrito no apêndice C.

Todos os voluntários do estudo foram do sexo masculino preponderantemente, buscando minimizar os altos índices de variabilidade na biodisponibilidade do itraconazol e resguardar mulheres em idade fértil (e que, desse modo, estão mais propícias a gravidez) de possíveis efeitos teratogênicos. Estudos mostraram que o itraconazol na forma farmacêutica sólida, apresenta uma alta variabilidade com relação a biodisponibilidade no organismo e que mulheres são mais suscetíveis a apresentar tal variação e baixa biodisponibilidade devido ao ciclo menstrual desregular a atividade da CYP3A4, que é a principal metabolizadora do itraconazol (FAGIOLINO *et al.*; 2007; DRAGOJEVIC-SIMIC *et al.*, 2017). Com relação à embriotoxicidade, foram relatados efeitos teratogênicos em ratas e camundongos fêmeas grávidas; além disso, o itraconazol pode permanecer no organismo por algum tempo após o tratamento, desse modo optou-se por resguardar pacientes do sexo feminino (DE BEULE K e VAN GESTEL J, 2001).

A tabela 1 descreve as principais médias de dados antropométricos achados nesse estudo: sexo, idade, altura ,peso e IMC (Índice de Massa Corpórea) e o apêndice F, a distribuição dos voluntários sadios selecionados na lista de randomização.

A idade dos voluntários variou entre 18 a 47 anos e o índice de massa corpórea médio ficou entre 18,5 a 28,7 kg/m² .

Tabela 1 - Médias, desvios padrões e coeficientes de variação dos dados antropométricos

Média de idades	Média de altura	Média de peso	Média do IMC
24,97	1,74	72,1325	23,91
Desvio Padrão	Desvio Padrão	Desvio Padrão	Desvio Padrão
6,51	0,07	8,63	2,57
CV	CV	CV	CV
26,09	4,24	11,96	10,76

Fonte: Elaborado pela autora

Os valores de peso, altura e IMC dos voluntários encontram-se dentro do intervalo estipulado, fato que é esperado, pois os participantes foram selecionados dentro dos parâmetros padronizados para essa pesquisa.

Pode-se observar que a média de idade dos voluntários encontrada foi de 24 anos, aproximadamente. Nota-se que na maioria das pesquisas clínicas de biodisponibilidade, existe a grande participação de jovens e uma minoria de adultos (MORAES, 2010.; CHIK *et al*, 2014.; VANDERLUGT *et al*, 2017). Tal observação possivelmente seja atribuída ao fato de que muitos dos voluntários dos testes de bioequivalência estudam em áreas próximas à unidade de pesquisa clínica e/ou divulgam as pesquisas disponíveis para colegas e/ou parentes. Por sua vez, a menor participação de adultos (entre 40-50 anos) pode ocorrer em virtude da falta de disponibilidade devido aos compromissos com o trabalho.

8.2.3. SINAIS VITAIS E EXAMES LABORATORIAIS

A partir do acompanhamento dos voluntários no decorrer do estudo através de aferições de sinais vitais (pulso, pressão sanguínea sistólica e diastólica) que foram realizadas concomitante às coletas de sangue, não foi evidenciada qualquer anormalidade clínica relacionada a esses parâmetros (Apêndice D).

Não foram identificadas anormalidades nos exames hematimétricos e bioquímicos (Apêndice E) relativos aos 60 voluntários verificados na fase de pré-estudo. Isso ocorreu devido à seleção de participantes exigir que os mesmos apresentassem exames hematimétricos e bioquímicos dentro da normalidade.

8.2.4. EVENTOS ADVERSOS

As duas formulações de Itraconazol foram bem toleradas pelos voluntários, de modo

que, ao longo do estudo, apenas um voluntário que utilizou o medicamento referência (Sporanox®) queixou-se de cefaleia leve. Tal evento adverso, provavelmente associado ao uso do medicamento referência não foi observado com o uso do medicamento teste.

8.2.5. FARMACOCINÉTICA

A biodisponibilidade comparativa do princípio ativo das formulações teste e referência (administradas via oral) foi avaliada em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes para os fármacos, obtidas de amostras de sangue coletadas. As concentrações plasmáticas de itraconazol foram determinadas através de método analítico apropriado e validado. A determinação dessas concentrações foi realizada por LC-MS-MS.

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada considerando os resultados obtidos a partir das curvas de concentrações plasmáticas de itraconazol dos voluntários versus tempo.

A estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência e teste do itraconazol estão representadas nas tabelas 3 e 4 abaixo.

Tabela 2- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos do Sporanox®(Referência)

Variável	Unidade	N	Média	EP	Min	Max	CV%
ASC extrap	% (%)	58	20,47	1,65	6,42	87,32	61,46
ASC_{inf}	h*ng/mL	58	470,36	42,28	103,01	1606,93	68,45
ASC_{0-t}	h*ng/mL	59	380,57	36,22	36,37	1312,18	73,11
C_{max}	ng/mL	59	35,90	2,61	5,59	79,25	55,75
K_{el}	1/h	58	0,05	0,00	0,01	0,14	68,49
t_{1/2}	h	58	20,33	1,69	4,92	68,40	63,46

Fonte: Elaborado pela autora

Ao comparar os resultados obtidos para **ASC_{0-t}** e **C_{max}** com um outro estudo (STADA,2013) de bioequivalência do Sporanox e um similar em voluntários mistos (homens e mulheres), observou-se que os valores de **ASC_{0-t}** e **C_{max}** encontrados para a formulação referência (Sporanox) não foram semelhantes entre os dois estudos.

No estudo em questão (STADA,2013) a **ASC_{0-t}** (aproximadamente 768,2 ng*h/mL no

estudo) foi maior do que a encontrada nessa dissertação (380,57 ng*h/mL) e a C_{max} (aproximadamente 72,56 ng/mL no estudo) e de 35,90 ng/mL nessa dissertação, também foi maior, possivelmente devido ao fato de que os voluntários no referido estudo ingeriram cápsulas de itraconazol após a ingestão de alimentos, comprovando-se assim o aumento da biodisponibilidade do itraconazol promovido pela alimentação (HARDIN,1988; MONOGRAFIA DO PRODUTO STADA; MARTINDALE,2005).

Tabela 3- Estatística descritiva de parâmetros farmacocinéticos referentes à formulação teste

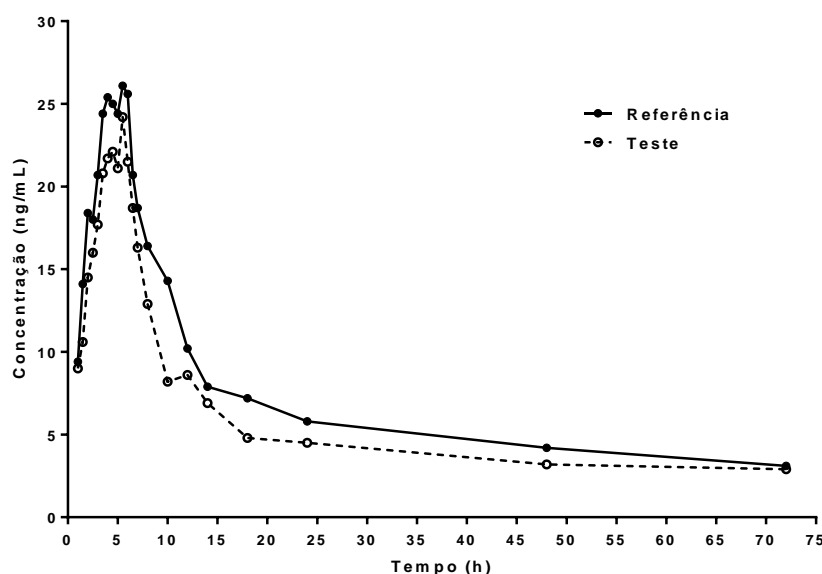
Variável	Unidade	N	Média	EP	Min	Max	CV%
ASC extrap	% (%)	59	11,27	1,05	2,53	33,33	71,44
ASC_{inf}	h*ng/mL	59	285,35	28,18	40,05	1220,93	75,85
ASC_{0-t}	h*ng/mL	59	235,34	24,83	28,06	1045,90	81,03
C_{max}	ng/mL	59	30,51	2,48	5,47	79,19	62,40
K_{el}	1/h	59	0,10	0,01	0,02	0,27	66,06
t_{1/2}	h	59	11,27	1,05	2,53	33,33	71,44

Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 3 representa a curva média das concentrações plasmáticas de itraconazol dos 59 voluntários versus tempo. Com ela obtemos uma representação gráfica dos processos farmacocinéticos de absorção e excreção dos fármacos. No apêndice H estão apresentados os gráficos de curvas de concentração versus tempo e parâmetros farmacocinéticos para cada indivíduo.

Ao analisar ASC_{0-t} (235,34) e C_{max} (30,51) da formulação teste (Teste®) identifica-se que tais parâmetros estão menores do que os valores encontrados na formulação referência (380,57 e 35,90 respectivamente). Pode-se inferir que os medicamentos avaliados apresentam diferenças com relação a extensão de absorção do princípio ativo (ASC_{0-t}) e que, aparentemente, são similares em velocidades de absorção (C_{max}).

Figura 3: Gráfico da curva média da concentração sérica de formulações teste e referência (ng/mL) versus tempo (h)



Fonte: Elaborado pela autora

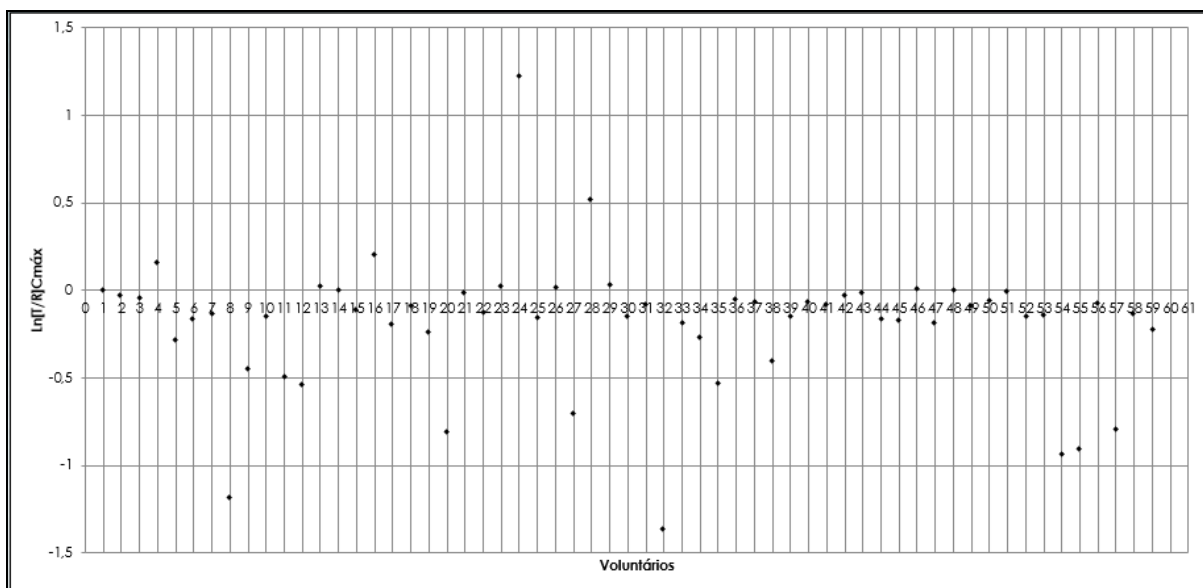
Segundo a ANVISA, o cronograma de coletas de amostras sanguíneas deve incluir o maior número possível de amostras na região próxima à concentração máxima atingida (C_{max}), possibilitando a determinação desse parâmetro com exatidão maior; a determinação de amostras anteriores e posteriores ao C_{max} possibilitará a determinação da área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo – ASC (BRASIL,2003).

Observa-se na figura 3 que as formulações de itraconazol, embora aparentemente apresentem similares perfis de biodisponibilidade, são estatisticamente diferentes, ressaltando a importância da realização de testes estatísticos.

Outro ponto interessante a ser discutido foi a grande variabilidade encontrada em resultados individuais (Apêndice H) para biodisponibilidade do itraconazol referência e teste. Tais resultados podem ser explicados por duas possibilidades: devido a conhecida variabilidade do itraconazol em forma sólida (cápsula) e/ou heterogeneidade dos voluntários (variação de expressão gênica, variações de pH, absorção variável), refletindo assim a heterogeneidade da população brasileira (FAGIOLINO *et al.*; 2007; DRAGOJEVIC-SIMIC *et al.*, 2017)

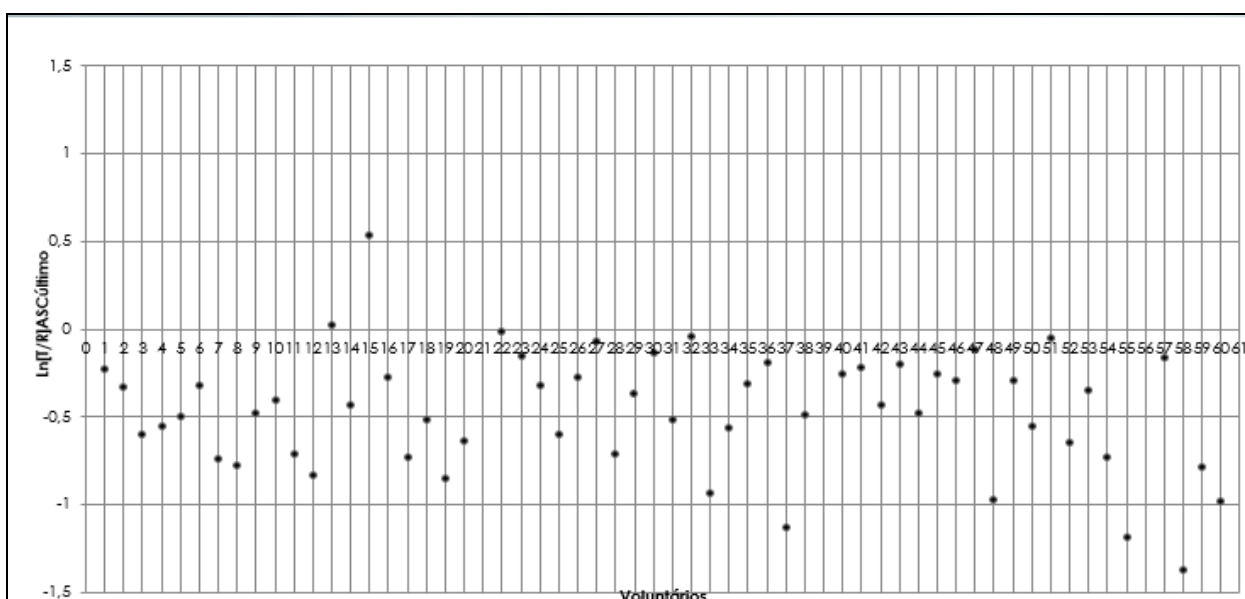
As figuras 4 e 5 mostram a razão entre as formulações teste e referência relacionadas aos parâmetros C_{max} e $ASC_{último}$ para cada um dos 59 voluntários.

Figura 4: Razão entre as formulações teste e referência com relação ao parâmetro C_{\max} .



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 5: Razão entre as formulações teste e referência com relação ao parâmetro $ASC_{\text{último}}$



Fonte: Elaborado pelo autora

Através da observação das figuras 4 e 5 verifica-se que os valores da relação teste/referência para concentração máxima (C_{\max}) e $ASC_{\text{último}}$ não satisfazem os critérios de bioequivalência exigidos pela ANVISA, visto que apresentam perfis de distribuição diferentes, o que pode ser visualizado através da grande distância de pontos do zero.

Considerando os p-valores associados aos parâmetros apresentados parâmetros $\text{Ln}_{C_{\max}}$, $\text{Ln}_{\text{ASC}_{0-t}}$ e $\text{Ln}_{\text{ASC}_{0-\text{inf}}}$, foram constatadas diferenças significativas, ao nível de 10% de significância, para o fator “sequência” para os parâmetros $\text{Ln}_{C_{\max}}$ e $\text{Ln}_{\text{ASC}_{0-t}}$.

Ao nível de 5% de significância, foram constatadas diferenças significativas para o fator “Tratamento” referentes aos parâmetros $\text{Ln}_{C_{\max}}$, $\text{Ln}_{\text{ASC}_{0-t}}$ e $\text{Ln}_{\text{ASC}_{0-\text{inf}}}$.

De acordo com o FDA e ANVISA, formulações farmacêuticas são consideradas equivalentes quando a razão das médias de C_{\max} e $\text{ASC}_{\text{último}}$ apresentarem-se entre 80 – 125 % (considerando intervalo de confiança de 90%) (FDA,2002; ANVISA). Tendo em vista que o intervalo de confiança de 90% (80-125%) para a razão geométrica de C_{\max} e $\text{ASC}_{\text{último}}$ **não** está dentro do intervalo estabelecido pela ANVISA e FDA, conclui-se a formulação de itraconazol teste **não** é bioequivalente à formulação referência (Sporanox®) para a velocidade e extensão de absorção (tabela 4).

Tabela 4-Biodisponibilidade comparativa média, n=59

Parâmetro	N	Ponto médio	Intervalo de confiança [90%]	Poder %	Valor P (efeito de Sequência)
		%			%
C_{\max}	59	82,79	76,27 – 89,88	99,71	0,0454
ASC_{0-t}	59	59,73	54,40 -65,60	98,78	0,0545

Fonte: Elaborado pelo autora

Genéricos e similares possuem o mesmo princípio ativo, na mesma concentração de seu respectivo medicamento referência, diferindo apenas em características relativas ao tamanho e formato do produto, excipientes, veículo e embalagem. Medicamentos similares possuem nome comercial e genéricos são identificados por tarja e princípio ativo.

Apesar de similares e genéricos serem considerados iguais em eficácia e apresentarem preço mais econômico, algumas pesquisas apontam que consumidores preferem obter medicamentos referência ao invés dos produtos supracitados (CHAVES,2017).

Visando sanar incertezas de consumidores e garantir que medicamentos similares demonstrem mesma bioequivalência e biodisponibilidade de produtos referência, em 2003 a ANVISA estabeleceu critérios para adequação dos similares já registrados e comercializados

no Brasil, por meio da RDC 134/2003. A referida RDC obrigou os detentores de registro de medicamentos similares a apresentarem estudos comparativos com o medicamento de referência tais como: equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e bioequivalência/biodisponibilidade relativa (BD/BE), se aplicável ao fármaco e forma farmacêutica.

Levando em consideração que o medicamento teste não apresentou parâmetros necessários para ser considerado de mesma equivalência ao produto inovador (referência), salienta-se a importância da RDC 134/2003 na garantia da qualidade de produtos similares no mercado.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil antropométrico encontrado e a faixa etária predominante podem ser explicados pela maior facilidade que jovens apresentam de participar dos ensaios clínicos, por estudar ou morar próximo à unidade de pesquisa clínica. Outro fator importante para a predominância do público juvenil é que nas idades mais avançadas, torna-se mais difícil manter os exames clínicos nas faixas consideradas normais.

É possível que os excipientes da formulação teste, bem como as técnicas de produção empregadas, não estejam adequados para a promoção da biodisponibilidade requerida, sendo assim, necessários ajustes e inserção de adjuvantes que tenham a função de melhorar a absorção do itraconazol.

Com os resultados desse estudo foi possível observar a baixa biodisponibilidade de um medicamento similar de itraconazol com relação ao seu medicamento referência. É possível que a inefetividade medicamentosa e casos de resistência fúngica tenham sido originadas também pelo uso de medicamentos de baixa biodisponibilidade inseridos no mercado. Dessa forma, pode-se afirmar que a RDC 143 é de suma importância para assegurar que eficácia terapêutica de por meio de medicamentos similares seja obtida da mesma maneira que por tratamentos utilizando medicamentos referência.

Assim, tendo em vista a carência de itraconazol similar **eficaz** no mercado, faz-se necessário o cumprimento da RDC 143 para todos os medicamentos similares.

10. CONCLUSÃO

As formulações avaliadas, sob a forma de cápsula de 100mg de Itraconazol: teste e referência, apresentaram biodisponibilidades diferentes quando administradas em dose única de 100mg em voluntários sadios do sexo masculino, portanto não foram consideradas bioequivalentes.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Resolução nº 896, 29 de maio de 2003. Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos. <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/bioequivalencia-e-biodisponibilidade/legislacao>. Acesso em: 18/10/2017

BRASIL, Resolução nº 60 de 10 de outubro de 2014. Regulamento Técnico que trata de estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos ANVISA. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Poder Executivo, de 13/10/2014 . Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 16/10/2017

BRASIL, 2003. Resolução nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 jun. 2003. Seção 1. 14 p .Acessado em: 02/10/2017.

CAMPANA, A.O.; PADOVANI, C.R.; IARIA, C.T.; FREITAS, C.B.D.; DE PAIVA, S.A.R.; HOSSNE, W.S. Investigação científica na área médica. 1st ed. Sao Paulo: **Manole**; 2001.

CARSON, S.S. Outcomes research: methods and implications. **Semin Respir Crit Care Med.** 2010;31(1):3-12. Review.

CASTILHO, E.A; KALIL,J. Ethics and medical research: principles, guidelines, and regulations. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 38(4):344-347, jul-ago, 2005.

CHAVES, A.C.T.; COSTA, G.M.; QUEIROZ, R.F. Estudo comparativo da atividade antibacteriana de azitromicina em medicamentos de referência, genérico e similar. **Saúde.com**, v. 13, n. 2, 2017.

CHIK ,Z.; DERIL, N.; DIDI, E.; BASU, R.; RATNASINGAM, J.; MOHAMED, Z. A bioequivalence comparison of two captopril formulations (25 mg tablets): An openlabel,

randomized, two-treatment, two-way crossover study in healthy volunteers. **Journal of Bioequivalence & Bioavailability**.6:80. 2014

CHUANG, S.K.; HATCH, J.P.; RUGH, J.; DOSDON, T.B. Multi-center randomized clinical trials in oral and maxillofacial surgery: modeling of fixed and random effects. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** 2005;34:34-344.

DE BEULE K; VAN GESTEL J. Pharmacology of Itraconazole. **Drugs**. 61 Suppl 1:27-37; 2001.

DOLLERY, C. **Therapeutic Drugs**, United Kingdom, 1999, Vol.2, pp. I120-I126.

DONCKER, P.D; PANDE, S; RICHARZ,U, GARODIA,N . Itraconazole: What clinicians should know? **Indian Journal of Drugs In Dermatology**. Vol.3. Pag: 4-10. 27/06/2017.

DRAGOJEVIC-SIMIC.V; KOVACEVIC.A; RANCIC.N; DJORDJEVIC.S; KILIBARDA.V; SEGRT.V; MIKOV. M. Bioequivalence Studies of Highly Variable Drugs - An Example of Itraconazole. **Clinical Therapeutics**.Volume 39, Issue 8, Supplement, Page e15, August 2017.

FAGIOLINO, P.; GONZÁLEZ, N.; VÁZQUEZ, M.; EIRALDI, R.; Itraconazole Bioequivalence Revisited: Influence of Gender on Highly Variable Drugs Pharmaceutical Sciences Department, Faculty of Chemistry - University of the Republic – Uruguay. **The Open Drug Metabolism Journal**. 1, 7-13,2007.

FAGUNDES-PEREYRA, W.J.; CARVALHO, G.T.C.; GÓES, A.M.; CHAGAS, L.S.F.; SOUSA, A.A. Central nervous system paracoccidioidomycosis: analysis of 13 cases. **Arq Neuropsiquiatr** 2006; 64 (2A): 269-276

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3rd ed. Porto Alegre: **Artmed**; 2003.

GED, C.; ROUILLON, J.M.; PICHARD, L. *et al*. The increase in urinary excretion of 6 β -

hydroxycortisol as a marker of human hepatic cytochrome P450III_A induction. **Br J Clin Pharmacol.**; 28:373–387. 1989

GUZZO, G.C. Estudo da Frequência e Causalidade dos Eventos Adversos Registrados nos Estudos de Bioequivalência Realizados na Unidade de Farmacologia Clínica nos Anos de 2000 a 2003. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

HADDAD N. Metodologia de estudos em ciências da saúde. 1st ed. Sao Paulo: **Roca**; 2004

HARDIN, T.C.; GRAYBILL, J.R.; FETCHICK, R.; WOESTENBORGH, R.; RINALDI, M.G.; KUHN, J.G. Pharmacokinetics of Itraconazole following Oral Administration to Normal Volunteers. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. Vol. 32, No. 9, p. 1310-1313, set. 1988

JOHNSON, E.M.; SZEKELY, A; WARNOCK, D.W. *In-vitro* activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. **J Antimicrob Chemother** 1998, **44**:741-5.

KAWANO, D.F.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 42, n. 4, out./dez., 2006

KESTENBAUM, B. Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research, DOI 10.1007/978-0-387-88433-2_7, © **Springer Science Business Media**, LLC 2009.

KYRIAKIDIS, I.; TRAGIANNIDIS, A.; MUNCHEN, S.; GROLL, A.H. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. Review of the hepatotoxicity of antifungal agents states that all antifungal agents may cause hepatic toxicity and discusses fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and isavuconazole but not ketoconazole. **Expert Opin Drug Saf** 2017; 16: 149-165.

LESTNER, J.M.; ROBERTS, S.A.; MOORE, C.B.; HOWARD, S.J.; DENNING, D.W.; HOPE, W.W. Toxicodynamics of Itraconazole: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. **Clin Infect Dis** 2009; 49 (6): 928-930. doi: 10.1086/605499

LOMBARDINO, J.G.; LOWE, J.A.; The role of the medicinal chemist in drug discovery-- then and now . **Nat Rev Drug Discov**. Oct;3(10):853-.62. doi: 10.1038/nrd1523. 2004.

MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia. 34rd ed. Reymonds JEF, editor. London: **The Pharmaceutical Press**; p. 325. 2005.

MONOGRAFIA DO PRODUTO ITRACONAZOL EUROFARMA. Itraconazol. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24935542016&pIdAnexo=4022942. Acesso em: 08/10/2017.

MONOGRAFIA DO PRODUTO ITRACONAZOL PRATTI DONADUZZI. Itraconazol. Disponível em:

https://www.google.com.br/search?q=pratti+donaduzzi+itraconazol+excipientes&rlz=1C1GGRV_enBR751BR751&oq=pratti+donaduzzi+itraconazol+excipientes&aqs=chrome..69i57.11806j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8#. Acesso em: 08/10/2017.

MONOGRAFIA DO PRODUTO TESTE. Itraconazol.

MONOGRAFIA DO PRODUTO SPORANOX. Itraconazol. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4606442015&pIdAnexo=2647795. Acesso em: 08/10/2017.

MONOGRAFIA DO PRODUTO STADA. Itraconazol. Disponível em:

<https://www.stada.es/sites/default/files/productos/estudios/RESUMEN>. Acesso em: 18/10/2017.

MONOGRAFIA DO PRODUTO TRAXONOL. Itraconazol. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6890562015&pIdAnexo=27788965. Acesso em: 08/10/2017.

MORAES, M.E.A.; MORAES, M.O. Ensaios clínicos de medicamentos no Brasil. **Fármacos & Medicamentos**, v.06, p. 36-40, 2000

MORAES, R.A. Avaliação farmacocinética de duas formulações de norfloxacino em

voluntários sadios de ambos os sexos. 2010. 173 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

MOSELEY, R.H. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. **Drug-induced liver disease**. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 463-81.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **National Institutes of Health**. Disponível em :<<http://www.cancer.gov/drugdictionary>>. Acesso em : 18 jul.2017.

NORDMANN, A.J.; KASENDA, B.; BRIEL, M. Meta-analyses: what they can and cannot do. **Swiss Med Wkly**. 2012;142:w13518.

OLIVEIRA, M.A.P.; PARENTE, R.C.M. Understanding Randomized Controlled Trials. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 4: 176-180, 2010.

POCOCK, S.J. *Clinical Trials- A Practical Approach*. Chichester: John Wiley & Sons, 1983.

PORTELA, M.C.; PRONOVOST, P.J.; WOODCOCK, T.; CARTER, P.; DIXON-WOODS, M. How to study improvement interventions: a brief overview of possible study types. **BMJ Qual Saf**. 2015;24(5):325-36. Review.

RAMOS, G; MORAIS, D.C.Marini de. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. **FOCO** - Ano 4 - Nº 5 - Julho/Dezembro 2013.

ROSENBERG, G.; FONSECA, M. G. D.; AVILA, L. A. Análise comparativa da concentração industrial e de turnover da indústria farmacêutica no Brasil para os segmentos de medicamentos de marca e genéricos. **Editora Economia e Sociedade**, Campinas, v. 19, n. 1 (38), p. 107-134, abr. 2010

SCHMIDT MJ. Human Safety in Clinical Research. **Applied Clinical Trials** 2001;40-47

SIRISHA, K.V; VIJAYA,S. K; SURESH, K; KAMALAKAR, R.G; DEVANNA,N. A review of pellets and pelletization process – A multiparticulate drug delivery system. **Int J Pharm**

Sci Res .4;2145-58. 2013

SOUZA, Cláudia R. F.; FERRAZ-FREITAS, Patrícia N.; OLIVEIRA, Wanderley P. Complexos de inclusão binários, ternários e quaternários contendo óleo essencial de *Lippia sidoides*. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 39, n. 8, p. 979-986, Sept. 2016.

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.30, nº 3, p.257- 261, 2009.

STADA. Itraconazol Stada cápsulas duras EFG. Resumen del estudio de bioequivalencia. Abril.2013.

THIESE, M.S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochem Med (Zagreb)**. 2014;24(2):199-210. Review.

VAN CAUTEREN, H.; LAMPO, A.; VANDENBERGHE, J.; VANPARYS, P.; COUSSEMENTW, C.R. *et al.* Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives. **Mycoses**; 32 Suppl1:60-6. 1989

VANDERLUGT, JT.; BON, C.; KNUTH, DEAN.; SCHREIBER, R.; RUFF, M.D. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Branded and Generic Formulations of Dofetilide 0.5-mg Capsules After Single-Dose Administration in Healthy Subjects. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, 0(0) 1–8 C 2017, The American College of Clinical Pharmacology DOI: 10.1002/cpdd.371. 2017

WATKINS, T.; WATKINS, A.; WATKINS, E. Medicating Modern America: Prescription Drugs in History. New York and London, New York University, 2007. Print.

WORTHINGTON, H. Methods for pooling results from multi-center studies. **Journal of Dental Research** 2004;83 (Spec Iss C): C119-C121.

ZUCKERMAN, J.M.; TUNKEL, A.R.. Itraconazole: A New Triazole Antifungal Agent. **Infect Control Hosp. Epidemiol** 1994, 15: 397 - 410.

APÊNDICE A : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES DE ITRACONAZOL (100MG), EM PARTICIPANTES DA PESQUISA SADIOS DO SEXO MASCULINO NA CONDIÇÃO DE ALIMENTADO, SENDO A FORMULAÇÃO REFERÊNCIA (SPORANOX®) PRODUZIDA PELA JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

NOME DO CENTRO DE PESQUISA: UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.

NOME DO INVESTIGADOR PRINCIPAL: MARIA ELISABETE AMARAL DE MORAES, MD, PhD.

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.

A pesquisa clínica será conduzida por um médico da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

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.

DESENHO DO ESTUDO E OBJETIVOS

O objetivo da pesquisa é verificar se a cápsula contendo 100 mg de Itraconazol teste atinge níveis no sangue equivalentes à cápsula de Itraconazol 100 mg produzida pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Você receberá as medicações em duas ocasiões diferentes. Antes de você tomar a medicação será servido um lanche padronizado. A ordem que você receberá cada medicação obedecerá a um sorteio.

Este estudo é aberto, ou seja, você e a equipe de pesquisadores da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará sabem qual a

formulação do medicamento que está sendo administrada.

EU POSSO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Para participar do Estudo você deverá ser considerado saudável.

O QUE EU TEREI DE FAZER? QUAIS OS PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS?

Após você concordar em participar do estudo você será solicitado a realizar os seguintes procedimentos:

Pré-Estudo: Nesta consulta o estudo será explicado a você em detalhes. Uma vez que você achar que entendeu toda a informação recebida, e após decidir fazer parte do estudo, será solicitado a assinar este termo de consentimento livre e esclarecido (ver última página). Nesta consulta, será avaliado a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento.

Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma); exames laboratoriais de sangue como Hemograma Completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); Bioquímica Sanguínea (ureia, creatinina, fosfatase alcalina, glicose em jejum, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, TGO, TGP, ácido úrico, colesterol total, triglicérides); Sumário de Urina; Exames para hepatite B e C; AIDS e β HCG (para as mulheres quando aplicável). Todos estes exames serão realizados no pré-estudo.

Estas avaliações são para assegurar que você é um participante da pesquisa saudável e que não apresenta risco aumentado de desenvolver complicações, e que não há contraindicações médicas à sua participação no estudo. Será retirado aproximadamente 40 mL (2 colheres de sopa) de sangue para esses exames. Se você for considerado sadio para realizar o estudo, você realizará as seguintes etapas.

Primeiro Confinamento e Administração de Itraconazol: 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, entre 20 e 20:30 horas da noite anterior da primeira administração da Itraconazol. Dependendo do sorteio (randomização) você receberá, por via oral, Itraconazol 100mg (01 cápsula) da formulação teste (formulação que está sendo avaliada) ou 01 cápsula de Itraconazol de 100mg da formulação referência produzida pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Nesta etapa serão coletadas 22 amostras de sangue de 5-6 mL cada, através de agulha introduzida em veia superficial do seu braço para a dosagem do medicamento e mais 01 (uma) amostra de 30 mL antes da administração da medicação para o controle do método de dosagem do medicamento no sangue.

Segundo Confinamento e Administração de Itraconazol: Nesta etapa você fará todos os procedimentos da primeira etapa, ou seja, será solicitado que se apresente para internação, na Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina – UFC entre 20 e 20:30 horas da noite anterior da segunda administração de Itraconazol. Dependendo do sorteio (randomização) se você

recebeu a formulação teste de Itraconazol 100mg (01 cápsula) na primeira internação, nesta etapa você receberá a formulação referência de Itraconazol 40mg (01 ccápsula). Da mesma forma, se você recebeu a formulação referência de Itraconazol 100mg (01 cápsula) na primeira internação, nesta etapa você receberá a formulação teste de Itraconazol 100mg (01 cápsula).

Neste segundo internamento serão coletadas 22 amostras de sangue de 5-6mL cada, através de agulha introduzida em veia superficial do seu braço para a dosagem do medicamento e mais uma amostra de 30 mL antes da administração da medicação para o controle do método de dosagem do medicamento no sangue.

Nos dois períodos de Internação, você deverá permanecer em jejum desde 08 horas antes da administração da medicação e até 03 horas após a administração da medicação. A fim de manter uma padronização, a dieta (alimentos e líquidos) a ser oferecida, obedecerá ao mesmo padrão para todos os participantes da pesquisa.

Pós Estudo: Realização de avaliação médica e exames laboratoriais tais como: Hemograma Completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); Bioquímica Sanguínea (ureia, creatinina, fosfatase alcalina, glicose em jejum, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, TGO, TGP, ácido úrico, colesterol total e triglicérides); Sumário de Urina. Os exames laboratoriais devem ser realizados pelo menos 02 dias após a última administração de Itraconazol. Caso os resultados dos exames coletados forem anormais, ou o médico do estudo julgar necessário, você poderá ser convocado a comparecer novamente a UNIFAC para nova avaliação clínica e/ou laboratorial.

QUAIS AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer medicamentos e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos seis meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o investigador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de drogas; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo; c) o consumo de bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) durante a participação no estudo é limitado.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer à internação na data e horários informados; b) permanecer em jejum pelo tempo previsto em cada internação; c) tomar toda a medicação prevista; d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos; e) retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

TEREI ALGUM BENEFÍCIO?

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função da administração do Itraconazol. Entretanto, ao participar deste Estudo

você estará colaborando com a pesquisa brasileira de uma nova formulação de um medicamento para tratar micoses, desta forma, beneficiará muitos pacientes no futuro.

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/12 e 251/97) que assegura proteção aos participantes da pesquisa envolvidos em pesquisas biomédicas.

Se você tiver quaisquer dúvidas sobre os seus direitos como um sujeito de pesquisa ou sobre a ética do estudo, favor contatar o Comitê de Ética em Pesquisa citado abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa (COMPEPE) da Universidade Federal do Ceará
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo
Telefone (85) 3366-8344, horário de atendimento 2ª às 6ª feiras das 8h00 às 12h00.

QUAIS OS POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS?

Os possíveis riscos da administração de Itraconazol incluem hipersensibilidade (alergia ao medicamento). A administração de Itraconazol de maneira continuada pode causar reações leves como: Dor abdominal (Dor na barriga), náusea (mal estar), dor de cabeça. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de Itraconazol tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, 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 frequentemente resolve sem maiores problemas.

COM QUEM PODEREI ENTRAR EM CONTATO, MESMO FORA DE HORA, SE NÃO ME SENTIR BEM DURANTE O ESTUDO?

Caso surja alguma intercorrência, 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 abaixo indicados.

Você deve entrar em contato com o médico do estudo **imediatamente** se você tiver: um efeito colateral, uma lesão física ou um sintoma e/ou queixa **ou se você for internado**.

QUANTO TEMPO EU TENHO PARA PENSAR SOBRE FAZER OU NÃO PARTE DO ESTUDO?

Você pode usar o tempo que achar necessário para se decidir. Após ler estas informações e tirar as dúvidas com médico do estudo, recomenda-se que pense cuidadosamente se quer ou não participar. Seu consentimento deve ser obtido de forma livre, por sua própria decisão e em nenhum momento deve sofrer influência do médico responsável pelo estudo ou outro membro da equipe de pesquisa.

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\$ 790,00 reais no prazo máximo de 90 dias após a consulta de alta. Caso desista, ou seja, dispensado antes do estudo ser finalizado o participante da pesquisa 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 internação e consultas, bem como coletas de amostras após a alta; ou ao laboratório de análises clínicas para a realização dos exames. Ainda deve ser prevista eventual visita posterior para acompanhamento de eventos adversos, se estes ocorrerem. O ressarcimento destas despesas já está incluído no item acima.

O QUE ACONTECERÁ SE EU NÃO QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Nada. Você continuará sendo tratado na UNIFAC com a mesma atenção que lhe foi dada até hoje. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento.

POSSO DESISTIR DO ESTUDO A QUALQUER MOMENTO?

Sim, você é totalmente livre para desistir de participar em qualquer momento do estudo, não devendo temer quaisquer consequências negativas. A sua participação é voluntária. Contudo, se você quiser desistir pedimos que informe o médico do estudo, e você deve agendar uma consulta para o propósito de acompanhamento e avaliação de seu estado geral e realização de exames laboratoriais. Apenas comunique ao responsável pelo estudo sobre sua vontade de desistir.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

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.

COMO AS INFORMAÇÕES SOBRE MIM SERÃO PROTEGIDAS PARA MANTER MINHA PRIVACIDADE?

De acordo com as leis brasileiras, seus registros médicos relacionados ao estudo serão mantidos sob o máximo sigilo permitido. Você somente será identificado pelas iniciais do seu nome e um número específico para este estudo. Somente o médico do estudo, a equipe do estudo e órgãos regulatórios poderão ter acesso as suas informações, garantindo dessa forma a confidencialidade dos seus dados.

Toda a informação obtida a partir da sua participação neste estudo será tratada de forma confidencial, ficando sua identidade, sob todas as hipóteses, mantida em sigilo. Se algum dos registros tiver que ser copiado, qualquer informação extraída não conterá o seu

nome ou endereço.

Toda a documentação do estudo será identificada através de um número e de suas iniciais. Todos os materiais (amostras de sangue, por exemplo) serão utilizados somente para esta pesquisa.

O médico do estudo terá acesso às suas informações, garantindo dessa forma a confidencialidade dos seus dados e disponibilizará as informações decorrentes da sua participação no estudo aos representantes do patrocinador e órgãos regulatórios, se você assim consentir por meio da assinatura deste termo de consentimento.

SE EU NÃO ME SENTIR BEM OU DESENVOLVER PROBLEMAS DE SAÚDE, PODEREI SER RETIRADO DO ESTUDO?

Sim. A sua participação no estudo pode terminar mais cedo do que o previsto caso os médicos responsáveis pelo estudo, por alguma circunstância, julguem necessário.

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.

Caberá ao médico pesquisador responsável, a qualquer momento, proceder à sua exclusão, se você não estiver em condições de continuar como participante da pesquisa deste estudo.

Ao participar do estudo você terá um seguro de vida da corretora **Mais Vida Consultoria, Administradora e Corretora de Seguros Ltda**, pelo período de 06 meses contados da data da administração da medicação, na primeira internação. Este seguro cobre morte e/ou invalidez permanente de causa acidental, natural ou doença relacionada ou não ao ensaio clínico desde que você tenha tomado a medicação na primeira internação. Para acionar o seguro, será necessário entrar em contato com a UNIFAC ou com a ACE Seguro (0800-7707890) ou com a Mais Vida Consultoria, Administradora e Corretora de Seguros Ltda (62) 3095-5051 que tomarão as providências iniciais, repassando todas as informações necessárias para acionamento deste seguro.

COMO EU PODEREI VERIFICAR OS RESULTADOS DESTES ESTUDO?

Os resultados deste estudo serão avaliados pelo médico responsável antes e após o seu encerramento. Os resultados também poderão ser publicados em jornais médicos, porém seu nome não será mencionado. Quanto aos resultados dos exames realizados no decorrer do estudo, estes estarão à sua disposição.

CONTATOS E PERGUNTAS

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, e foi considerado pelo Comitê de acordo com as Boas Práticas Clínicas e com as leis nacionais relativas à proteção das pessoas participantes de pesquisas biomédicas.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE)– Endereço Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, telefone: 33668344.

CONSENTIMENTO FINAL DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Declaro ter lido cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido, e ter sido informado pelo investigador abaixo assinado a respeito do tipo, objetivo e curso de estudo, bem como das possíveis vantagens, desvantagens e eventos adversos ou riscos previstos.

Declaro que não fiquei com nenhuma dúvida e que o presente termo representa minha vontade, sendo certo que não estou assinando enganado, iludido, com falsa ideia, ou com intenção de prejudicar outras pessoas. Declaro, ainda, que não estou assinando este termo sob pressão física ou psicológica; que não estou assinando sob ameaça e que, com a assinatura deste termo, não tenho a intenção de esconder ou fingir a participação nesse estudo.

Minha participação é absolutamente voluntária. Eu posso deixar o estudo a qualquer momento sem que eu sofra quaisquer desvantagens ou consequências negativas. Não estou obrigado a fornecer as razões para tal decisão. Enquanto estiver participando do estudo, seguirei as instruções do médico investigador e da equipe responsável pelo estudo.

Fui informado que, para que os cuidados médicos em casos de eventuais danos à minha saúde comprovadamente causados pelo produto sob investigação estejam disponíveis a mim, eu devo seguir todas as instruções e recomendações médicas, e não devo fazer nada que cause ou contribua para esta lesão.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por órgãos normativos, membros do Comitê de Ética envolvido e pelos membros designados pelo patrocinador que fabrica a medicação. Esses dados serão mantidos em sigilo. Ficou claro para mim o objetivo do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, li e o entendi perfeitamente, não tendo mais perguntas a fazer nesse momento.

Assumo exclusiva responsabilidade pela veracidade do conteúdo de todas as informações por mim prestadas neste termo, incluindo minha história médica. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Concordo, desta forma, em participar deste estudo.

Eu declaro que é de livre e espontânea vontade que participo do estudo acima citado. Declaro também que li, entendi e fiquei com uma cópia deste Termo de Consentimento, não restando nenhuma dúvida em relação ao estudo. Fui informado sobre o objetivo e procedimentos do estudo, bem como das possíveis vantagens, desvantagens, eventos adversos e riscos previstos. Estou ciente que eu posso deixar de participar deste estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalização.

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura

Nome da pessoa que está obtendo o termo de consentimento	Data	Assinatura
Nome da Testemunha (se o participante da pesquisa não souber ler)	Data	Assinatura

TELEFONES PARA CONTATO

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

	(85) 3366 8250
Profª. Maria Elisabete Amaral de Moraes, MD, PhD	(85) 3366.8346/9404-0950
Prof. Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD.	(85) 3366.8201
Prof. Fernando Antônio Frota Bezerra, MD, MSc	(85) 3366.8346
Profª. Ana Rosa Pinto Quidute MD, PhD	(85) 3366.8346
Prof. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru MD, PhD	(85) 3366.8346
Ana Lourdes Almeida e Silva Leite, RN, MSc	(85) 3366 8346
Demetrius Fernandes do Nascimento, BsPharm, PhD	(85) 3366.8346
Andréa Vieira Pontes, BsPharm, PhD	(85) 3366.8346
Marina Becker Sales Rocha, Nut, MSc	(85) 3366 8346

APÊNDICE B: Administração medicamentosa

PARTICIPANTE DA PESQUISA		1ª fase: 08/11/2016		2ª fase: 22/11/2016	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.01- GF020376	♂	07:00		07:00	
Vol.02- OA161066	♂	07:02		07:02	
Vol.03- FC250185	♂	07:04		07:04	
Vol.04- RB110693	♂	07:06		07:06	
Vol.05- CD080790	♂	07:08		07:08	
Vol.06- GD091293	♂	07:10		07:10	
Vol.07- MG011193	♂	07:12		07:12	
Vol.08- JN140698	♂	07:14		07:14	
Vol.09- TS250492	♂	07:16		07:16	
Vol.10-AS170594	♂	07:18		07:18	
Vol.11-HD250493	♂	07:20		07:20	
Vol.12- MA130787	♂	07:22		07:22	
Vol.13- GB070797	♂	07:24		07:24	
Vol.14- EL080889	♂	07:26		07:26	
Vol.15- LN240590	♂	07:28		07:28	
Vol.16- PR070792	♂	07:30		07:30	
Vol.17- FJ290676	♂	07:32		07:32	
Vol.18- AC110194	♂	07:34		07:34	
Vol.19- LA120795	♂	07:36		07:36	
Vol.20- GS040598	♂	07:38		07:38	

PARTICIPANTES DA PESQUISA		1ª fase: 06/12/2016		2ª fase: 20/12/2016	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.21- RS210795	♂	07:00		07:00	
Vol.22- IF070294	♂	07:02		07:02	
Vol.23- PL130697	♂	07:04		07:04	
Vol.24- CS210398	♂	07:06		07:06	
Vol.25- RS030797	♂	07:08		07:08	
Vol.26- RV220693	♂	07:10		07:10	
Vol.27- FS181168	♂	07:12		07:12	
Vol.28- JA260491	♂	07:14		07:14	
Vol.29- WA290991	♂	07:16		07:16	
Vol.30- LA300598	♂	07:18		07:18	
Vol.31- AG180492	♂	07:20		07:20	
Vol.32- AN190795	♂	07:22		07:22	
Vol.33- BN241190	♂	07:24		07:24	
Vol.34- AN211286	♂	07:26		07:26	
Vol.35- SA140987	♂	07:28		07:28	
Vol.36- BA080192	♂	07:30		07:30	
Vol.37- JF150692	♂	07:32		07:32	
Vol.38- JA270996	♂	07:34		07:34	
Vol.39- GO141196	♂	07:36		07:36	
Vol.40- CS060289	♂	07:38		07:38	

PARTICIPANTE DA PESQUISA		1ª fase: 24/01/2017		2ª fase: 07/02/2017	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.41- FG050990	♂	07:00		07:00	
Vol.42- RS210296	♂	07:02		07:02	
Vol.43- JS240795	♂	07:04		07:04	
Vol.44- SS090288	♂	07:06		07:06	
Vol.45- LO290498	♂	07:08		07:08	
Vol.46- PL210695	♂	07:10		07:10	
Vol.47- DC140487	♂	07:12		07:12	
Vol.48- CM260382	♂	07:14		07:14	
Vol.49- AJ171092	♂	07:16		07:16	
Vol.50- RC240594	♂	07:18		07:18	
Vol.51- TA081288	♂	07:20		07:20	
Vol.52- MA290894	♂	07:22		07:22	
Vol.53- NA250494	♂	07:24		07:24	
Vol.54- JS110969	♂	07:26		07:26	
Vol.55- EA041192	♂	07:28		07:28	
Vol.56- JL240692	♂	07:30		07:30	
Vol.57- JS250897	♂	07:32		07:32	
Vol.58- DI120387	♂	07:34		07:34	
Vol.59- SB051191	♂	07:36		07:36	
Vol.60- LN110394	♂	07:38		07:38	

APÊNDICE C: Resumo da avaliação clínica

PARTICIPANTE DA PESQUISA		HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
		N	AN	NCS	N	AN	NCS	S	N
Vol.21- RS210795	♂	X			X				X
Vol.22- IF070294	♂	X			X				X
Vol.23- PL130697	♂	X			X			X	
Vol.24- CS210398	♂	X			X				X
Vol.25- RS030797	♂	X			X				X
Vol.26- RV220693	♂	X			X				X
Vol.27- FS181168	♂	X			X			X	
Vol.28- JA260491	♂	X			X			X	
Vol.29- WA290991	♂	X			X				X
Vol.30- LA300598	♂	X			X				X
Vol.31- AG180492	♂	X			X			X	
Vol.32- AN190795	♂	X			X				X
Vol.33- BN241190	♂	X			X				X
Vol.34- AN211286	♂	X			X				X
Vol.35- SA140987	♂	X			X				X
Vol.36- BA080192	♂	X			X				X
Vol.37- JF150692	♂	X			X				X
Vol.38- JA270996	♂	X			X				X
Vol.39- GO141196	♂	X			X				X
Vol.40- CS060289	♂	X			X				X

N = Normal

AN = Anormal

NCS = Não clinicamente significativo

* Fumante - N° cigarros/dia = 1 a 10

S = Sim N = Não

PARTICIPANTE DA PESQUISA		HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
		N	AN	NCS	N	AN	NCS	S	N
Vol.41- FG050990	♂	X			X				X
Vol.42- RS210296	♂	X			X				X
Vol.43- JS240795	♂	X			X				X
Vol.44- SS090288	♂	X			X				X
Vol.45- LO290498	♂	X			X				X
Vol.46- PL210695	♂	X			X				X
Vol.47- DC140487	♂	X			X				X
Vol.48- CM260382	♂	X			X				X
Vol.49- AJ171092	♂	X			X				X
Vol.50- RC240594	♂	X			X				X
Vol.51- TA081288	♂	X			X				X
Vol.52- MA290894	♂	X			X				X
Vol.53- NA250494	♂	X			X				X
Vol.54- JS110969	♂	X			X				X
Vol.55- EA041192	♂	X			X				X
Vol.56- JL240692	♂	X			X				X
Vol.57- JS250897	♂	X			X				X
Vol.58- DI120387	♂	X			X				X
Vol.59- SB051191	♂	X			X				X
Vol.60- LN110394	♂	X			X				X

N = Normal

AN = Anormal

NCS = Não clinicamente significativo

* Fumante - N° cigarros/dia = 1 a 10

S = Sim N = Não

APÊNDICE D: Sinais vitais

SINAIS VITAIS – ITRACONAZOL 1ª TURMA - UNIFAC 40/16

Tempo após dose	Vol.01- GF020373				Vol.01- GF020373			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:30	120/70	60	36,6	20:30	130/80	63	36,6
04:00	10:54	120/80	64	36,4	11:00	110/60	68	36,6
08:00	15:00	100/70	57	36,4	15:00	120/78	71	36,1
12:00	20:00	98/60	61	36,2	20:00	120/60	56	36,3
24:00	05:00	100/70	60	36	05:00	100/80	60	36,5
Tempo após dose	Vol.02- OA161066				Vol.02- OA161066			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:50	110/80	81	36,4	19:55	110/80	85	36,2
04:00	11:00	110/70	68	36,2	11:06	110/70	70	36
08:00	15:06	110/70	76	36	15:06	110/72	76	36
12:00	20:06	110/70	70	36	20:05	120/70	73	36,9
24:00	05:06	110/80	81	36,5	05:06	110/80	80	36
Tempo após dose	Vol.03- FC250185				Vol.03- FC250185			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:05	100/60	54	36,6	20:50	100/70	58	36,4
04:00	11:06	110/70	60	36	11:12	100/60	64	36
08:00	15:12	90/60	66	36	15:12	100/60	69	36,3
12:00	20:12	100/80	67	36,6	20:10	110/80	67	36
24:00	05:12	100/60	64	36	05:12	90/70	59	36
Tempo após dose	Vol.04- RB110693				Vol.04- RB110693			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:55	100/60	58	36,8	20:45	120/70	63	36,6
04:00	11:12	110/80	59	36,4	11:18	110/70	60	36,5
08:00	15:18	100/70	68	35,9	15:18	110/80	71	36
12:00	20:18	110/70	69	37	20:15	100/70	64	36,7
24:00	05:18	110/80	71	36	05:18	90/70	59	36

Tempo após dose	Vol.05- CD080790				Vol.05- CD080790			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:10	120/70	60	36,5	21:30	130/80	58	36,8
04:00	11:18	110/70	78	36	11:24	110/70	68	36
08:00	15:24	118/60	71	36	15:24	120/60	60	35,8
12:00	20:24	120/80	71	36	20:20	100/80	62	36,4
24:00	05:24	100/60	69	36	05:24	100/80	56	36
Tempo após dose	Vol.06- GD091293				Vol.06- GD091293			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:00	110/70	72	37	21:05	120/60	75	36,7
04:00	11:24	100/60	64	36,5	11:30	100/60	72	36
08:00	15:30	112/60	70	36,1	15:30	120/70	71	36,9
12:00	20:30	110/70	62	37	20:25	110/70	61	36
24:00	05:30	100/60	73	36	05:30	100/80	60	36
Tempo após dose	Vol.07- MG011193				Vol.07- MG011193			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:20	110/70	64	36,7	21:30	130/80	74	36,8
04:00	11:30	110/90	60	36	11:36	100/70	66	36
08:00	15:36	100/60	71	36,2	15:36	90/65	63	36,3
12:00	20:36	116/80	73	36,2	20:30	100/80	65	36,5
24:00	05:36	100/70	62	36	05:36	100/60	63	36
Tempo após dose	Vol.08- JN140698				Vol.08- JN140698			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:35	120/90	62	36,8	19:45	120/70	56	36,6
04:00	11:36	100/70	68	36	11:42	120/80	65	36
08:00	15:42	120/80	67	36,3	15:42	120/80	61	36,4
12:00	20:42	120/64	62	36,2	20:35	110/70	68	36,3
24:00	05:42	100/70	61	36	05:42	110/70	58	36

Tempo após dose	Vol.09- TS240592				Vol.09- TS240592			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	110/70	72	36,2	20:00	120/60	77	36,2
04:00	11:42	100/80	72	36	11:48	110/60	60	36
08:00	15:48	110/58	64	36,5	15:48	130/60	79	36,8
12:00	20:48	110/80	64	37	20:40	100/80	77	36,7
24:00	05:48	100/70	36	36	05:48	100/70	78	36,5
Tempo após dose	Vol.10- AS170594				Vol.10- AS170594			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:10	130/80	81	35,8	20:35	130/70	80	36,5
04:00	11:48	100/70	68	36,5	11:54	110/70	68	37
08:00	15:54	118/70	60	36,1	15:54	120/68	65	36,3
12:00	20:54	110/80	60	36	20:45	110/70	71	36,2
24:00	05:54	100/70	63	36	05:54	110/70	68	36
Tempo após dose	Vol.11- HD250493				Vol.11- HD250493			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:15	110/60	79	36,2	20:10	120/60	64	36,3
04:00	11:54	110/80	72	36	12:00	100/80	75	36
08:00	16:00	110/70	71	36,4	13:00	110/80	66	36,7
12:00	21:45	110/60	61	36,4	20:50	110/80	72	36,3
24:00	06:00	110/80	60	36	06:00	90/60	69	36
Tempo após dose	Vol.12- MA130787				Vol.12- MA130787			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:20	120/80	69	36,5	20:40	130/80	70	36,2
04:00	11:59	110/80	69	36,5	12:06	100/60	73	36
08:00	16:06	120/80	77	36,5	13:06	120/80	66	36,2
12:00	21:51	130/78	70	36,1	20:55	120/80	72	36
24:00	06:06	110/70	68	36	06:06	130/80	72	36
Tempo após dose	Vol.13- GB070797				Vol.13- GB070797			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:00	110/60	65	36	19:40	110/60	73	36,7
04:00	12:06	110/70	62	36,5	12:12	120/80	66	36

08:00	16:12	116/60	71	36	13:12	120/58	77	37
12:00	21:57	110/70	62	36	21:45	110/60	66	36,4
24:00	06:12	110/70	66	36	06:12	110/70	68	36
Tempo após dose	Vol.14- EL080989				Vol.14- EL080989			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:40	120/70	73	36,5	19:50	120/70	75	36,4
04:00	12:12	110/70	70	36,5	12:18	110/70	71	36
08:00	16:18	100/60	66	36,5	13:18	112/60	75	36,6
12:00	22:03	111/80	64	36,6	21:50	100/80	61	36
24:00	06:18	100/70	68	36	06:18	100/70	72	36
Tempo após dose	Vol.15- LN240590				Vol.15- LN240590			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:50	110/60	64	36,6	20:05	120/60	74	36,5
04:00	12:18	110/80	66	36,5	12:24	100/60	68	36,2
08:00	16:24	110/60	70	36,3	13:24	100/70	68	36,5
12:00	22:09	100/64	64	36,6	21:55	100/70	64	36,8
24:00	06:24	100/70	62	36	06:24	100/60	63	36
Tempo após dose	Vol.16- PR070792				Vol.16- PR070792			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:30	110/70	70	37	18:15	110/70	71	36,7
04:00	12:24	110/80	72	36,5	12:30	100/60	65	36
08:00	16:30	120/70	69	36,4	13:30	110/60	82	36,6
12:00	22:15	120/80	68	36	22:00	100/60	72	36,7
24:00	06:30	110/80	68	36,5	06:30	110/70	68	36
Tempo após dose	Vol.17- FJ290676				Vol.17- FJ290676			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:15	120/70	49	36,3	21:00	120/80	64	36,6
04:00	12:30	110/70	68	36,6	12:36	110/80	68	36,5
08:00	16:36	110/70	63	36	13:36	110/60	53	36,1
12:00	22:21	110/80	59	37	22:05	100/60	68	36
24:00	06:36	100/70	61	36	06:36	110/70	66	36

Tempo após dose	Vol.18- AC110194				Vol.18- AC110194			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	130/80	60	36,6	21:35	130/70	68	36,2
04:00	12:36	100/60	70	37	12:42	100/70	66	36,7
08:00	16:42	128/74	71	36	13:42	120/70	63	36,3
12:00	22:27	110/80	63	36,6	22:10	100/60	74	36,3
24:00	06:42	100/70	70	36	06:42	100/70	65	36
Tempo após dose	Vol.19- LA120795				Vol.19- LA120795			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:35	130/80	67	37,2	18:10	130/70	65	36,9
04:00	12:42	100/70	70	37	12:48	120/80	72	36
08:00	16:48	110/80	69	37,1	15:48	110/60	74	37
12:00	22:33	118/70	64	36,6	22:15	100/60	69	37
24:00	06:48	100/70	68	36,3	06:48	110/70	66	36
Tempo após dose	Vol.20- GS040598				Vol.20- GS040598			
	1ª. fase: 08/11/16				2ª. fase: 22/11/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00					20:55	120/80	70	36,5
04:00	12:48	100/70	70	37	12:54	100/70	68	36,6
08:00	16:54	116/70	76	36,7	15:54	110/70	65	36,6
12:00	22:34	100/70	63	36	22:20	110/90	62	36
24:00	06:54	100/70	64	36	06:54	100/80	65	36

SINAIS VITAIS – ITRACONAZOL 2ª TURMA - UNIFAC 40/16

Tempo após dose	Vol.21 – RS210795				Vol.21 – RS210795			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:40	130/90	88	36,2				
04:00	11:00	110/80	64	36,6				
08:00	15:00	100/80	74	36,5				
12:00	19:45	110/70	69	37				
24:00	05:00	100/80	62	36,5				
Tempo após dose	Vol.22 – IF070294				Vol.22 – IF070294			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:30	120/70	75	36,4	20:05	120/70	87	36,6
04:00	11:06	100/70	60	36	11:00	100/60	68	36
08:00	15:06	100/70	69	36,5	15:00	110/80	71	36,1
12:00	19:50	100/60	68	36	19:50	100/70	78	36,6
24:00	05:05	100/70	67	36	05:05	100/70	58	36
Tempo após dose	Vol.23 – PL130697				Vol.23 – PL130697			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:35	120/60	62	36,7	19:00	130/80	82	37
04:00	11:12	120/60	60	36	11:03	110/70	62	36,4
08:00	15:12	118/60	71	36	15:06	120/58	76	36
12:00	19:55	100/80	82	36,5	19:55	100/60	68	36
24:00	05:10	110/60	58	36	05:10	120/70	53	36
Tempo após dose	Vol.24 – CS210398				Vol.24 – CS210398			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:20	120/70	62	36,9	19:30	120/80	69	37,2
04:00	11:18	100/80	56	36,2	11:06	110/60	72	36
08:00	15:18	100/60	68	36,7	15:12	110/50	68	36,6
12:00	20:00	100/60	72	36	20:00	110/70	65	36,8
24:00	05:15	110/70	63	36	05:15	100/60	60	36

Tempo após dose	Vol.25 – RS030797				Vol.25 – RS030797			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:00	130/80	66	37	21:00	120/80	73	37,2
04:00	11:24	100/70	64	36,2	11:09	110/80	68	36
08:00	15:24	110/70	67	36	15:18	100/60	69	36,7
12:00	20:05	110/70	64	36	20:05	100/80	70	36,5
24:00	05:20	100/70	62	36	05:20	100/70	71	36
Tempo após dose	Vol.26 – RV220693				Vol.26 – RV220693			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:25	130/60	64	37	20:45	130/70	76	37
04:00	11:30	100/70	62	36,4	11:12	110/70	64	36,6
08:00	15:30	120/58	72	36,9	15:24	120/70	70	36,3
12:00	20:10	100/80	62	36,5	20:10	120/60	74	36,3
24:00	05:25	100/70	62	36	05:25	100/70	72	36
Tempo após dose	Vol.27 – FS181168				Vol.27 – FS181168			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	120/80	59	36,7	20:50	120/80	70	36,5
04:00	11:36	100/70	61	61	11:15	110/70	68	36,6
08:00	15:36	100/60	66	66	15:30	120/60	71	36
12:00	20:15	120/60	60	60	20:15	110/80	68	36
24:00	05:30	110/70	61	61	05:30	110/70	56	36
Tempo após dose	Vol.28 – JA260491				Vol.28 – JA260491			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:15	100/70	51	36,4	19:40	110/80	65	36,6
04:00	11:48	110/70	52	36,8	11:18	110/70	61	36
08:00	15:42	111/60	72	36,1	15:36	104/58	70	36,4
12:00	20:20	110/70	64	36	20:20	104/68	68	36,1
24:00	05:35	110/70	57	36	05:35	96/70	56	35,5

Tempo após dose	Vol.29 – WA290991				Vol.29 – WA290991			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:00	120/70	76	36,7	18:45	120/70	74	36
04:00	11:54	110/60	70	36	11:21	110/70	68	36,5
08:00	15:48	100/60	67	36,6	15:42	110/70	74	36,2
12:00	20:25	110/60	78	36	20:25	110/70	70	36
24:00	05:40	100/60	63	36	05:40	100/60	62	36
Tempo após dose	Vol.30 – LA300598				Vol.30 – LA300598			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:30	120/80	78	36,6	18:40	130/70	92	36,5
04:00	12:05	110/60	68	36	11:24	120/80	62	36
08:00	15:54	100/80	69	36,4	15:48	100/60	69	36,5
12:00	20:30	110/70	77	37	20:30	100/60	63	36,5
24:00	05:45	100/70	71	36	05:45	110/60	64	36
Tempo após dose	Vol.31 – AG180492				Vol.31 – AG180492			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	120/70	66	36,5	19:20	130/70	76	36,1
04:00	12:13	110/60	72	35,8	11:27	120/70	60	36,2
08:00	16:00	124/80	73	36,3	15:54	120/60	69	37
12:00	20:35	100/80	68	36	20:35	120/80	72	36,5
24:00	05:50	100/70	66	36	05:50	110/60	68	38
Tempo após dose	Vol.32 – AN190795				Vol.32 – AN190795			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:05	110/60	96	36,5	20:10	110/70	66	36,4
04:00	12:18	100/60	70	36,5	11:30	120/70	66	36,8
08:00	16:06	120/56	65	36,2	16:00	120/64	68	36,8
12:00	20:40	120/70	67	36	20:40	100/80	70	36,2
24:00	05:55	100/70	68	36	05:55	104/60	66	36

Tempo após dose	Vol.33 – BN241190				Vol.33 – BN241190			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:50	120/60	89	37	19:55	120/70	73	37
04:00	12:24	120/60	58	36	11:33	110/70	68	36
08:00	16:12	130/58	70	36,6	16:06	110/70	75	36,1
12:00	20:45	120/70	67	36	20:45	120/60	68	36,3
24:00	06:00	120/80	63	36	06:00	120/80	71	36
Tempo após dose	Vol.34 – AN211286				Vol.34 – AN211286			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:00	120/70	65	36,6	19:50	120/70	70	36,2
04:00	12:31	120/80	72	37	11:36	120/80	66	36,6
08:00	16:18	116/62	65	36,4	16:12	100/60	62	36,5
12:00	20:50	100/70	60	36	20:50	100/60	78	36,4
24:00	06:05	110/80	63	36	06:05	100/80	62	36

Tempo após dose	Vol.35 – SA140987				Vol.35 – SA140987			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:55	130/70	74	36,4	20:00	120/70	55	36,3
04:00	12:37	110/60	69	36,6	11:39	110/70	51	36,6
08:00	16:24	111/70	73	36	16:18	110/62	68	36,5
12:00	20:55	110/70	64	36,5	20:55	100/60	68	36
24:00	06:10	110/70	61	36	06:10	110/60	67	35,5
Tempo após dose	Vol.36 – BA080192				Vol.36 – BA080192			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:10	120/70	56	35,9	20:20	120/70	56	35,9
04:00	12:49	110/70	68	36,1	11:42	100/70	68	36,8
08:00	16:30	100/60	63	36,5	16:24	130/80	68	36,6
12:00	21:45	120/70	63	36	21:45	110/80	71	36,1
24:00	06:15	100/60	65	36	06:15	103/70	67	36

Tempo após dose	Vol.37 – JF150692				Vol.37 – JF150692			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:50	120/60	50	36,3	20:45	120/60	49	36,5
04:00	12:55	100/60	67	36	11:45	100/80	58	36,4
08:00	16:36	110/48	68	36	16:30	100/60	62	36,1
12:00	21:50	100/60	62	37	21:50	100/70	70	36
24:00	06:20	100/70	63	36	06:20	110/80	61	35,5
Tempo após dose	Vol.38 – JA270996				Vol.38 – JA270996			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:30	120/60	59	36,8	20:15	120/60	68	38
04:00	13:00	100/60	70	36,6	11:48	110/70	70	35,5
08:00	16:42	100/60	61	36,2	16:36	110/60	71	36
12:00	21:55	100/60	69	36	21:55	110/60	69	36
24:00	06:25	100/70	65	36	06:25	100/70	61	36
Tempo após dose	Vol.39 – GO141196				Vol.39 – GO141196			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:20	110/70	71	36,2	20:35	110/60	72	36,2
04:00	13:06	110/60	69	35,8	11:51	110/70	72	35,8
08:00	16:48	110/60	70	36	16:40	100/74	68	36
12:00	22:00	100/70	60	36	22:00	100/60	68	36
24:00	06:30	110/70	61	36	06:30	100/60	66	36
Tempo após dose	Vol.40 – CS060289				Vol.40 – CS060289			
	1ª. fase: 05/12/16				2ª. fase: 19/12/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	110/70	59	36,5	20:40	100/80	66	36,8
04:00	13:12	110/60	68	36	11:53	100/70	68	36,4
08:00	16:54	100/70	71	36,3	16:46	108/58	62	36,8
12:00	22:05	100/60	67	36	22:05	100/80	65	36,3
24:00	06:35	100/60	61	36,5	06:35	100/60	68	36

SINAIS VITAIS – ITRACONAZOL 3ª TURMA - UNIFAC 40/16

Tempo após dose	Vol.41 – FG050990				Vol.41 – FG050990			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:05	130/80	80	35,8	21:50	110/70	80	36,2
04:00	10:46	110/70	74	36,5	11:00	110/70	62	36,6
08:00	15:00	111/70	71	37	15:00	110/70	68	36,01
12:00	20:00	110/70	78	37	20:00	110/70	64	36,6
24:00	05:00	120/80	67	36,8	05:00	110/70	64	35,8
Tempo após dose	Vol.42 –RS210296				Vol.42 –RS210296			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:31	120/80	80	35,4	19:40	110/70	75	35,6
04:00	04:00	120/80	70	36	11:06	120/80	76	36
08:00	08:00	120/80	67	37	15:07	100/60	64	36,5
12:00	12:00	120/80	78	36,5	20:07	111/60	68	36
24:00	24:00	100/70	61	36,4	05:06	110/70	64	35,9

Tempo após dose	Vol.43 – JS240795				Vol.43 – JS240795			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:10	130/80	92	37,2	20:22	110/80	70	36,7
04:00	10:58	100/60	64	36,7	11:12	100/70	70	36,8
08:00	15:12	108/56	75	36,9	15:14	110/60	68	36,5
12:00	20:12	110/70	63	36,9	20:14	110/60	66	37
24:00	05:12	100/70	61	36,4	05:12	100/60	68	35,8
Tempo após dose	Vol.44 – SS090288				Vol.44 – SS090288			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	120/80	80	35,8	20:42	120/70	75	36,5
04:00	11:04	120/90	62	36	11:18	110/80	60	35,5
08:00	15:18	100/70	65	36,5	15:20	110/80	66	36
12:00	20:18	110/62	66	36	20:20	120/80	64	36,6
24:00	05:18	110/80	70	36	05:18	100/70	60	35,9

Tempo após dose	Vol.45 – LO290498				Vol.45 – LO290498			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:08	110/60	84	36,6	19:40	110/70	78	36,3
04:00	11:10	110/70	65	65	11:24	110/70	70	36
08:00	15:24	100/70	63	36,5	15:26	100/60	68	36,4
12:00	20:24	110/70	59	36,5	20:26	110/70	68	36
24:00	05:24	110/80	64	36	05:24	100/60	58	35,6
Tempo após dose	Vol.46 – PL210695				Vol.46 – PL210695			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:00	140/80	92	36,8	19:48	130/70	85	36,8
04:00	11:15	110/80	51	36	11:30	100/60	58	37,5
08:00	15:30	111/80	68	36,5	15:32	100/60	68	37
12:00	20:30	110/80	69	36,5	20:32	110/70	65	37,2
24:00	05:30	110/70	68	36,5	05:30	110/60	60	36,5
Tempo após dose	Vol.47 – DC140487				Vol.47 – DC140487			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:20	120/70	68	36,3	19:35	120/80	67	36,7
04:00	11:21	110/60	58	36,2	11:36	120/80	54	36
08:00	15:36	120/62	63	36,5	15:38	120/60	63	36,4
12:00	20:36	120/64	64	36,5	20:38	100/60	56	36,6
24:00	05:36	100/80	68	36,4	05:36	100/60	56	35,7
Tempo após dose	Vol.48 – CM260392				Vol.48 – CM260392			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:23	110/70	68	36,1	20:35	110/70	65	
04:00	11:28	110/80	60	36	11:42	110/70	66	36,3
08:00	15:42	120/64	69	36,9	15:44	120/70	64	36,4
12:00	20:42	100/60	64	36,5	20:44	111/60	63	36,5
24:00	05:42	100/80	63	36,4	05:42	90/60	58	35,6

Tempo após dose	Vol.49 – AJ171092				Vol.49 – AJ171092			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:59	130/80	64	35,4	19:50	110/70	65	35,5
04:00	11:34	110/70	58	36,2	11:48	120/70	72	36,2
08:00	15:48	120/80	69	36	15:50	120/70	64	36,8
12:00	20:48	120/70	63	36	20:50	111/60	64	36
24:00	05:48	110/80	64	36	05:48	100/60	60	35,4
Tempo após dose	Vol.50 – RC240594				Vol.50 – RC240594			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	90/60	64	36,4	19:53	100/70	65	36,2
04:00	11:40	110/80	56	36,1	11:54	110/70	58	36,6
08:00	15:54	110/60	67	36	15:56	100/60	68	36,1
12:00	20:54	120/80	58	36,4	20:56	120/70	69	36,4
24:00	05:54	111/70	62	36,5	05:54	100/60	60	35,8
Tempo após dose	Vol.51 – TA081288				Vol.51 – TA081288			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:13	120/80	80	36,2	20:20	100/70	70	36,2
04:00	11:47	110/70	56	36	12:00	110/60	68	36
08:00	16:00	110/68	68	36,5	16:02	100/60	64	36,6
12:00	21:00	120/60	61	36,5	21:02	100/70	63	36,3
24:00	06:00	100/70	66	36	06:00	100/60	72	36,4
Tempo após dose	Vol.52 – MA290894				Vol.52 – MA290894			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:57	120/80	70	36,6	19:55	120/80	71	36
04:00	11:54	120/90	69	35,9	12:06	120/60	68	36
08:00	16:06	124/80	64	37	16:08	110/80	68	36,2
12:00	21:06	120/82	62	36,2	21:08	120/80	68	36,5
24:00	06:06	100/70	63	36,1	06:06	120/80	60	35,5

Tempo após dose	Vol.53 – NA250494				Vol.53 – NA250494			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:07	150/90	76	36,2	20:50	120/70	70	36,1
04:00	11:59	120/70	82	36,5	12:12	120/70	62	36
08:00	16:12	118/82	68	36,4	16:14	110/60	66	36
12:00	21:12	120/80	60	35,9	21:14	120/60	63	366,6
24:00	06:12	120/80	67	36	06:12	100/70	56	35,3
Tempo após dose	Vol.54 – JS110969				Vol.54 – JS110969			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:19	120/80	74	35,5	20:40	120/80	71	36
04:00	12:06	110/80	66	36,4	12:18	110/70	67	36,6
08:00	16:18	100/80	70	36,8	16:20	110/70	71	36,3
12:00	21:18	100/80	71	36,2	21:20	110/60	71	36,2
24:00	06:18	100/70	70	36,5	06:18	100/60	78	36,3
Tempo após dose	Vol.55 – EA041192				Vol.55 – EA041192			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:43	110/70	64	36,7	20:26	110/70	65	36,6
04:00	12:11	100/60	62	36,2	12:24	100/60	66	37
08:00	16:24	100/56	65	36,5	16:26	120/60	68	
12:00	21:24	110/84	76	36,5	21:26	111/70	63	36
24:00	06:24	100/70	71	36	06:24	100/60	62	35,8
Tempo após dose	Vol.56 – JL240692				Vol.56 – JL240692			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:02	110/60	64	36,4	19:41	100/60	60	36,9
04:00	12:18	100/70	50	36,6	12:30	110/70	61	36,2
08:00	16:30	100/70	65	36,9	16:32	100/60	56	36,5
12:00	21:30	100/60	70	36,3	21:32	100/60	56	36
24:00	06:30	110/80	68	36	06:30	100/60	56	35,4

Tempo após dose	Vol.57 – JS250897				Vol.57 – JS250897			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:52	100/60	60	35,7	19:30	100/70	62	36,5
04:00	12:25	100/70	58	36,2	12:36	110/70	64	36,2
08:00	16:36	100/70	68	36,5	16:39	100/60	62	36,5
12:00	21:36	110/70	57	36,7	21:39	111/60	64	36
24:00	06:36	110/70	67	36	06:36	100/60	58	35,8
Tempo após dose	Vol.58 – DI120387				Vol.58 – DI120387			
	1ª. fase: 23/01/17				2ª. fase: 06/02/17			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:05	110/70	84	36,3	22:20	120/80	80	36,5
04:00	12:30	120/80	62	36,1	12:42	110/60	56	36,4
08:00	16:42	111/80	69	36,5	16:45	120/70	68	36,2
12:00	21:42	100/70	59	36,3	21:45	100/60	68	36,1
24:00	06:42	100/70	65	36,5	06:42	100/60	58	35,6

APÊNDICE E :Exames Hematimétricos e Bioquímicos

HEMOGRAMA												
PARTICIPANTE DA PESQUISA	ERITROGRAMA			LEUCOGRAMA								
	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Bastões	Segmentados	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos	Plaquetas	
	mm ³	g/dL	%	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	
Vol.01- GF020376	♂	5,80	16,6	50,6	7810	0	4951	124	46	1924	785	249000
Vol.02- OA161066	♂	5,05	15,2	44,2	7140	0	4076	207	42	2030	785	254000
Vol.03- FC250185	♂	5,27	15,9	46,4	6560	0	3817	137	39	2228	341	259000
Vol.04- RB110693	♂	4,98	15,8	45,1	6470	0	3260	148	45	2558	459	215000
Vol.05- CD080790	♂	5,24	16,4	45,8	7190	0	3951	136	43	2533	524	189000
Vol.06- GD091293	♂	5,39	16,3	46,9	9570	0	6928	133	38	1889	602	252000
Vol.07- MG011193	♂	4,92	13,8	41,9	5840	0	3001	163	29	2139	508	213000
Vol.08- JN140698	♂	5,13	15,2	42,3	8080	0	4089	258	56	3157	550	250000
Vol.09- TS250492	♂	4,75	14,5	42,5	5160	0	2012	221	30	2536	361	249000
Vol.10- AS170594	♂	5,65	17,5	48,4	4420	0	2130	260	57	1695	278	281000
Vol.11- HD250493	♂	5,25	16,5	47,3	6070	0	3071	443	48	2169	339	241000
Vol.12- MA130787	♂	4,84	15,4	44,4	5720	0	3718	154	28	1472	348	220000
Vol.13- GB070797	♂	4,79	14,1	42,7	4280	0	2413	265	34	1329	239	147000
Vol.14- EL080889	♀	4,82	13,7	38,1	8280	0	4344	305	49	3009	553	229000
Vol.15- LN240590	♂	4,97	14,1	42,8	6210	0	3347	223	74	2144	422	228000
Vol.16- PR070792	♂	5,44	16,6	49	7650	0	4750	191	38	2251	420	270000
Vol.17- FJ290676	♂	5,32	16,1	44,9	4980	0	2480	169	49	1894	388	232000
Vol.18- AC110194	♂	5,21	16,6	46,5	6380	0	3387	102	70	2426	395	228000
Vol.19- LA120795	♂	4,98	15,6	45,8	5210	0	2459	151	88	2184	328	215000
Vol.20- GS040598	♂	4,86	14,8	40,9	4940	0	2208	217	24	2111	380	224000

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NAO APLICAVEL

HEMOGRAMA												
ERITROGRAMA				LEUCOGRAMA								
PARTICIPANTE DA PESQUISA	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Bastões	Segmentados	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos	Plaquetas	
	mm ³	g/dL	%	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	
Vol.21- RS210795	♂	5,87	16	47,8	8520	0	5881	110	34	2004	511	281000
Vol.22- IF070294	♂	4,90	14,4	41	8590	0	5720	163	51	2244	412	308000
Vol.23- PL130697	♂	5,39	15,7	46,9	5480	0	3088	240	27	1814	311	240000
Vol.24- CS210398	♂	4,80	15	42,9	5810	0	2794	273	29	2302	412	244000
Vol.25- RS030797	♂	5,13	15,9	46	5310	0	2909	249	37	1712	403	189000
Vol.26- RV220693	♂	5,50	16,1	48,5	6700	0	2901	261	53	2876	609	188000
Vol.27- FS181168	♂	4,77	14,4	42,2	5570	0	2406	239	38	2375	512	280000
Vol.28- JA260491	♂	5,19	15,9	44,7	4690	0	2481	248	42	1493	426	217000
Vol.29- WA290991	♂	4,97	15,4	44	6210	0	3800	378	55	1493	484	231000
Vol.30- LA300598	♂	5,32	15,1	43,2	10350	0	7452	248	51	2041	558	234000
Vol.31- AG180492	♂	5,01	15,7	45,9	7990	0	5505	127	39	1744	575	261000
Vol.32- AN190795	♂	5,28	16,1	47,8	5380	0	3071	192	37	1658	402	298000
Vol.33- BN241190	♂	4,33	13	39,1	7080	0	3890	141	28	2808	395	209000
Vol.34- AN211286	♀	5,36	15,5	48,1	7990	0	4114	79	47	3039	711	228000
Vol.35- SA140987	♂	4,82	13	39,8	6570	0	3771	262	52	2223	262	211000
Vol.36- BA080192	♂	4,89	14,2	42,9	5450	0	2844	228	21	1858	501	223000
Vol.37- JF150692	♂	5,18	15,2	48,6	4420	0	2086	110	48	1814	362	287000
Vol.38- JA270996	♂	5,37	15,9	48,3	5940	0	2631	439	35	2384	451	228000
Vol.39- GO141196	♂	4,84	14,3	41,9	6160	0	3375	197	61	2127	400	359000
Vol.40- CS060289	♂	4,77	14,8	41,8	5530	0	2748	259	38	2198	287	167000

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NÃO APLICÁVEL

HEMOGRAMA												
ERITROGRAMA				LEUCOGRAMA								
PARTICIPANTE DA PESQUISA	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Bastões	Segmentados	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos	Plaquetas	
	mm ³	g/dL	%	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	mm ³	
Vol.41- FG050990	♂	5,41	15,2	44,9	7250	0	3124	232	50	3257	587	284000
Vol.42- RS210296	♂	5,59	15,2	44,9	6940	0	3885	168	55	2417	437	302000
Vol.43- JS240795	♂	5,49	15	44,1	4170	0	2114	91	29	1724	212	218000
Vol.44- SS090288	♂	5,06	15,1	43,3	4250	0	2337	85	21	1480	327	235000
Vol.45- LO290498	♂	5,02	14	42,8	6230	0	2597	18	49	3074	492	249000
Vol.46- PL210695	♂	4,91	14,4	43,4	86000	0	5822	172	43	2099	464	216000
Vol.47- DC140487	♂	5,50	15,9	46,8	5180	0	2925	242	36	1822	335	216000
Vol.48- CM260382	♂	4,69	14,8	42,7	5550	0	2514	99	27	2505	405	239000
Vol.49- AJ171092	♂	4,83	15,2	44,6	9690	0	5688	184	87	3131	620	344000
Vol.50- RC240594	♂	4,84	13,8	42,1	6080	0	2381	175	42	2960	502	163000
Vol.51- TA081288	♂	5,45	16,9	48,2	9840	0	4487	196	68	4450	639	225000
Vol.52- MA290894	♂	5,20	15,2	44,5	5340	0	2803	197	58	1882	400	23800
Vol.53- NA250494	♂	5,74	16,4	48,6	6490	0	3796	155	32	2241	266	242000
Vol.54- JS110969	♀	5,01	14,6	43,8	7150	0	4175	235	78	2269	393	429000
Vol.55- EA041192	♂	5,16	15,3	44,2	4690	0	1989	379	28	2033	281	229000
Vol.56- JL240692	♂	4,92	14,3	42,6	4720	0	2374	287	18	1730	311	279000
Vol.57- JS250897	♂	4,97	14,8	45,2	5990	0	3306	383	59	1967	275	202000
Vol.58- DI120387	♂	5,44	15,2	45,6	8750	0	6588	201	26	1402	533	215000
Vol.59- SB051191	♂	5,16	14,8	44,1	5230	0	3179	198	26	1456	371	301000
Vol.60- LN110394	♂	6,03	16,7	50,6	10700	0	6270	181	85	3490	671	282000

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NÃO APLICÁVEL

PARTICIPANTE DA PESQUISA		Glicose	Ácido Úrico	Creatinina	Ureia	Colesterol	Triglicérides	TGP	TGO	Proteínas Totais	Bilirrubina	Albumina	Fosfatase Alcalina
		mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	U/L	U/L	g/dL	mg/dL	g/dL	U/L
Vol.01- GF020376	♂	87	5,9	0,88	26	218	180	42	38	7,6	0,70	4,3	77
Vol.02- OA161066	♂	95	6,0	0,78	31	163	139	26	24	7,7	0,64	4,4	59
Vol.03- FC250185	♂	83	5,8	1,06	26	184	77	16	18	6,6	0,58	4,5	49
Vol.04- RB110693	♂	86	5,8	0,91	34	170	86	23	20	7,1	0,76	4,5	63
Vol.05- CD080790	♂	93	4,9	1,0	30	222	148	21	22	7,0	0,73	4,3	44
Vol.06- GD091293	♂	75	4,4	0,83	20	134	39	17	22	7,2	0,89	4,5	69
Vol.07- MG011193	♂	87	4,7	0,88	28	185	69	25	22	7,0	0,65	4,4	46
Vol.08- JN140698	♂	81	4,7	0,94	22	214	105	18	19	7,1	0,52	4,5	57
Vol.09- TS250492	♂	83	5,3	0,91	31	174	77	22	18	7,4	0,52	4,5	68
Vol.10- AS170594	♂	86	4,6	0,76	15	171	110	13	22	7,4	0,91	4,8	102
Vol.11- HD250493	♂	94	6,0	1,14	29	132	69	11	10	7,1	1,18	4,5	59
Vol.12- MA130787	♂	93	6,2	0,83	26	169	65	16	18	7,5	0,71	4,5	64
Vol.13- GB070797	♂	87	5,2	0,87	38	123	70	18	18	6,6	0,91	4,3	91
Vol.14- EL080889	♂	91	7,0	0,85	24	181	86	26	23	7,3	0,56	4,4	50
Vol.15- LN240590	♂	89	4,6	0,79	31	124	39	15	17	7,0	0,50	4,3	41
Vol.16- PR070792	♂	74	5,8	0,90	33	151	58	19	25	7,8	1,44	4,8	60
Vol.17- FJ290676	♂	94	5,3	0,83	30	161	115	15	23	7,5	0,80	4,6	39
Vol.18- AC110194	♂	89	3,6	0,95	33	171	82	33	18	6,9	0,65	4,5	81
Vol.19- LA120795	♂	77	4,7	0,97	25	108	46	14	16	7,4	1,05	4,3	62
Vol.20- GS040598	♂	82	5,8	0,60	22	107	60	7	15	6,8	1,15	4,6	71

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NÃO APLICAVEL

PARTICIPANTE DA PESQUISA		Glicose	Ácido Úrico	Creatinina	Ureia	Colesterol	Triglicérides	TGP	TGO	Proteínas Totais	Bilirrubina	Albumina	Fosfatase Alcalina
		mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	U/L	U/L	g/dL	mg/dL	g/dL	U/L
Vol.21- RS210795	♂	90	7,0	1,03	33	202	54	47	26	8,1	0,53	5,1	59
Vol.22- IF070294	♂	98	4,8	0,85	18	125	51	17	20	7,2	1,07	4,4	80
Vol.23- PL130697	♂	98	5,0	1,02	16	108	83	15	25	7,4	1,07	5,0	75
Vol.24- CS210396	♂	82	4,7	0,81	29	146	93	13	18	7,4	0,83	4,6	74
Vol.25- RS030797	♂	80	4,4	0,82	25	145	62	17	20	7,0	0,69	4,5	80
Vol.26- RV220693	♂	88	4,2	1,12	44	212	102	19	25	7,6	0,88	4,7	52
Vol.27- FS181168	♂	84	5,6	0,78	24	145	56	11	17	6,5	0,63	4,1	63
Vol.28- JA260491	♂	79	4,6	0,97	34	131	105	13	18	7,1	0,91	4,5	58
Vol.29- WA290991	♂	93	6,3	0,85	27	194	178	10	13	6,9	0,73	4,4	71
Vol.30- LA300596	♂	80	5,2	0,76	20	149	61	13	21	6,6	1,09	4,4	60
Vol.31- AG180492	♂	90	5,2	0,75	31	156	76	15	16	7,4	0,65	4,6	75
Vol.32- AN190795	♂	87	4,7	0,82	28	138	41	15	21	7,0	0,78	4,3	84
Vol.33- BN241190	♂	92	4,9	1,06	34	147	47	19	27	7,4	0,92	4,7	76
Vol.34- AN211286	♂	82	5,3	0,83	27	137	91	31	30	7,2	0,57	4,4	92
Vol.35- SA140987	♂	83	4,5	0,73	27	153	184	19	20	7,3	0,53	4,3	42
Vol.36- BA080192	♂	79	5,5	0,96	26	119	58	21	22	6,8	0,79	4,1	71
Vol.37- JF150692	♂	77	4,5	1,02	26	133	71	16	20	7,4	1,34	4,4	117
Vol.38- JA270996	♂	83	5,1	0,87	36	139	66	35	32	7,0	0,83	4,7	60
Vol.39- GO141196	♂	98	5,6	0,72	23	106	98	19	18	7,3	0,83	4,4	52
Vol.40- CS060289	♂	93	4,3	0,85	24	116	73	20	19		0,93		59

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NÃO APLICAVEL

PARTICIPANTE DA PESQUISA		Glicose	Ácido Úrico	Creatinina	Ureia	Colesterol	Triglicérides	TGP	TGO	Proteínas Totais	Bilirrubina	Albumina	Fosfatase Alcalina
		mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	U/L	U/L	g/dL	mg/dL	g/dL	U/L
Vol.41- FG050990	♂	90	4,8	0,92	24	160	92	18	23	7,0	0,99	4,6	76
Vol.42- RS210296	♂	81	5,3	0,78	24	150	120	13	18	7,2	0,55	4,4	58
Vol.43- JS240795	♂	76	5,3	0,85	28	118	84	11	16	7,1	1,09	4,5	89
Vol.44- SS090288	♂	85	5,6	0,90	25	155	72	16	20	7,6	1,27	4,7	36
Vol.45- LO290498	♂	77	5,9	0,84	22	108	89	25	23	7,0	1,17	4,2	112
Vol.46- PL210695	♂	88	5,2	0,86	36	127	34	16	15	6,8	0,48	4,3	64
Vol.47- DC140487	♂	85	5,5	0,97	37	151	105	21	25	7,5	0,87	4,6	85
Vol.48- CM260382	♂	85	5,6	0,92	22	182	128	20	24	7,2	0,84	4,7	53
Vol.49- AJ171092	♂	85	6,1	1,05	27	159	139	11	12	7,3	0,62	4,4	47
Vol.50- RC240594	♂	91	6,1	0,93	26	131	84	25	31	7,4	0,56	4,5	59
Vol.51- TA081288	♂	82	5,7	0,95	26	188	135	27	16	7,9	0,69	4,4	64
Vol.52- MA290894	♂	77	5,6	0,92	36	153	70	43	36	7,0	0,78	4,3	121
Vol.53- NA250494	♂	70	6,0	0,79	26	167	62	13	17	6,5	0,59	4,3	67
Vol.54- JS110969	♂	93	4,1	0,83	46	191	99	31	31	7,8	0,61	4,2	83
Vol.55- EA041192	♂	81	5,5	0,93	27	128	87	14	20	7,4	0,78	4,8	57
Vol.56- JL240692	♂	81	4,4	1,04	26	173	52	30	23	7,6	1,14	4,7	52
Vol.57- JS250897	♂	79	4,0	0,96	26	82	43	13	20	7,4	0,54	4,6	60
Vol.58- DH120387	♂	89	5,6	1,0	32	169	129	15	19	7,3	0,62	4,4	96
Vol.59- SB051191	♂	71	6,2	0,83	33	173	64	15	18	7,5	0,48	4,7	32
Vol.60- LN110394	♂	89	7,2	1,07	50	149	153	30	20	7,1	0,80	4,2	85

OBS.: Quando não especificado, os exames avaliados encontram-se dentro dos limites de normalidade ou sem significado clínico - NA - NÃO APLICAVEL

APÊNDICE F: Lista de randomização

Nº	INICIAIS	SEQUÊ	PERÍODO I	PERÍODO II
1	GF0203 ♂	1	TESTE	SPORANOX
2	OA1610 ♂	2	SPORANOX	TESTE
3	FC2501 ♂	2	SPORANOX	TESTE
4	RB1106 ♂	2	SPORANOX	TESTE
5	CD0807 ♂	1	TESTE	SPORANOX
6	GD0912 ♂	2	SPORANOX	TESTE
7	MG0111 ♂	1	TESTE	SPORANOX
8	JN14069 ♂	2	SPORANOX	TESTE
9	TS24059 ♂	1	TESTE	SPORANOX
10	AS17059 ♂	2	SPORANOX	TESTE
11	HD2504 ♂	1	TESTE	SPORANOX
12	MA1307 ♂	2	SPORANOX	TESTE
13	GB0707 ♂	1	TESTE	SPORANOX
14	EL0809 ♂	1	TESTE	SPORANOX
15	LN2405 ♂	2	SPORANOX	TESTE
16	PR0707 ♂	1	TESTE	SPORANOX
17	FJ29067 ♂	2	SPORANOX	TESTE
18	AC1101 ♂	1	TESTE	SPORANOX
19	LA1207 ♂	2	SPORANOX	TESTE
20	GS0405 ♂	2	SPORANOX	TESTE

Nº	INICIAIS	SEQUÊNC	PERÍODO I	PERÍODO II
21	RS210795 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
22	IF070294 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
23	PL130697 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
24	CS210398 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
25	RS030797 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
26	RV220693 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
27	FS181168 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
28	JA260491 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
29	WA290991 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
30	LA300598 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
31	AG180492 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
32	AN190795 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
33	BN241190 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
34	AN211286 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
35	SA140987 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
36	BA080192 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
37	JF150692 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
38	JA270996 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
39	GO141196 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
40	CS060289 ♂	2	SPORANOX®	TESTE

Nº	INICIAIS	SEQUÊNC	PERÍODO I	PERÍODO II
41	FG050990 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
42	RS210296 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
43	JS240795 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
44	SS090288 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
45	LO290498 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
46	PL210695 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
47	DC140487 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
48	CM260382 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
49	AJ171092 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
50	RC240594 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
51	TA081288 ♂	2	SPORANOX®	TESTE
52	MA290894 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
53	NA250494 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
54	JS110969 ♂	1	TESTE	SPORANOX®
55	EA041192 ♂	1	TESTE	SPORANOX®

56	JL240692 ♂	2	SPORANOX [®]		TESTE	
57	JS250897 ♂	2	SPORANOX [®]		TESTE	
58	DI120387 ♂	1	TESTE		SPORANOX [®]	
59	SB051191 ♂	2	SPORANOX [®]		TESTE	
60	LN110394 ♂	2	SPORANOX [®]		TESTE	

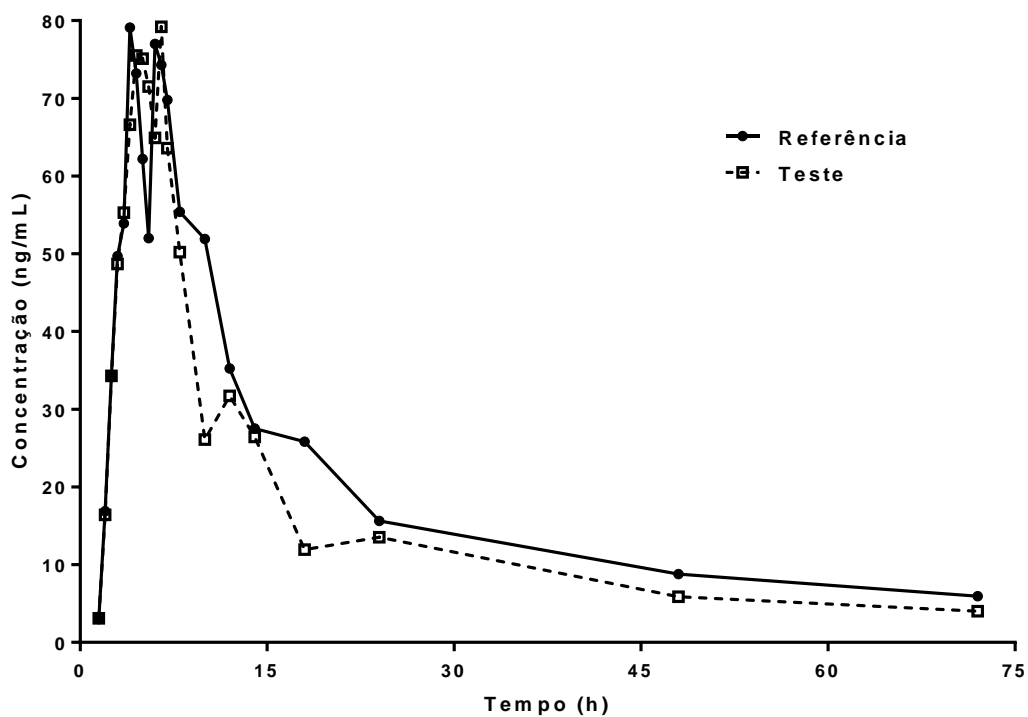
Fonte: Elaborado pela autora

APÊNDICE G: Eventos adversos

Participant e da Pesquisa	Queixa / Diagnóstico	Intensidade	Atribuição ao fármaco	Início Evento Adverso		Duração	Ação Adotada / uso Medicação
				Data	Hor a		
Vol.06-GD091293	Cefaleia	Leve	Possível	08/11/2016	13:00	04 horas	Observação

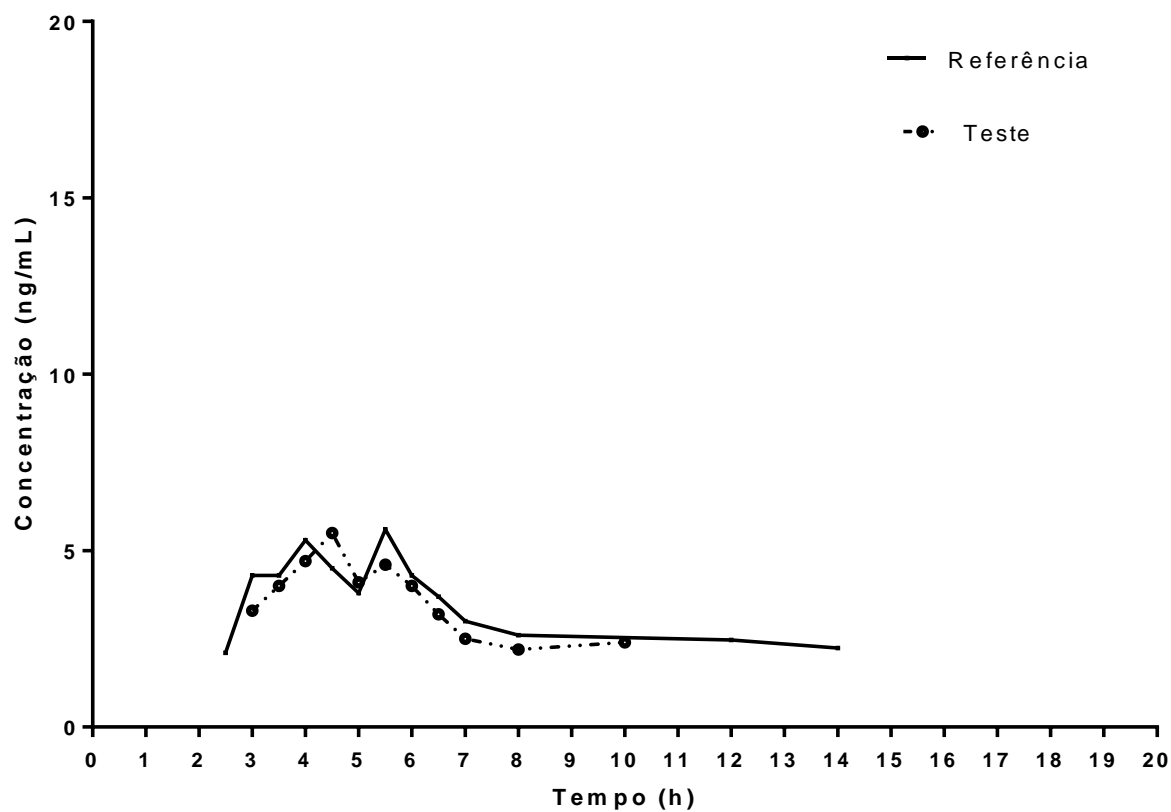
APÊNDICE H : curvas de concentrações plasmáticas versus tempo em escala linear (gráfico) e parâmetros farmacocinéticos (quadro)

Voluntário 1



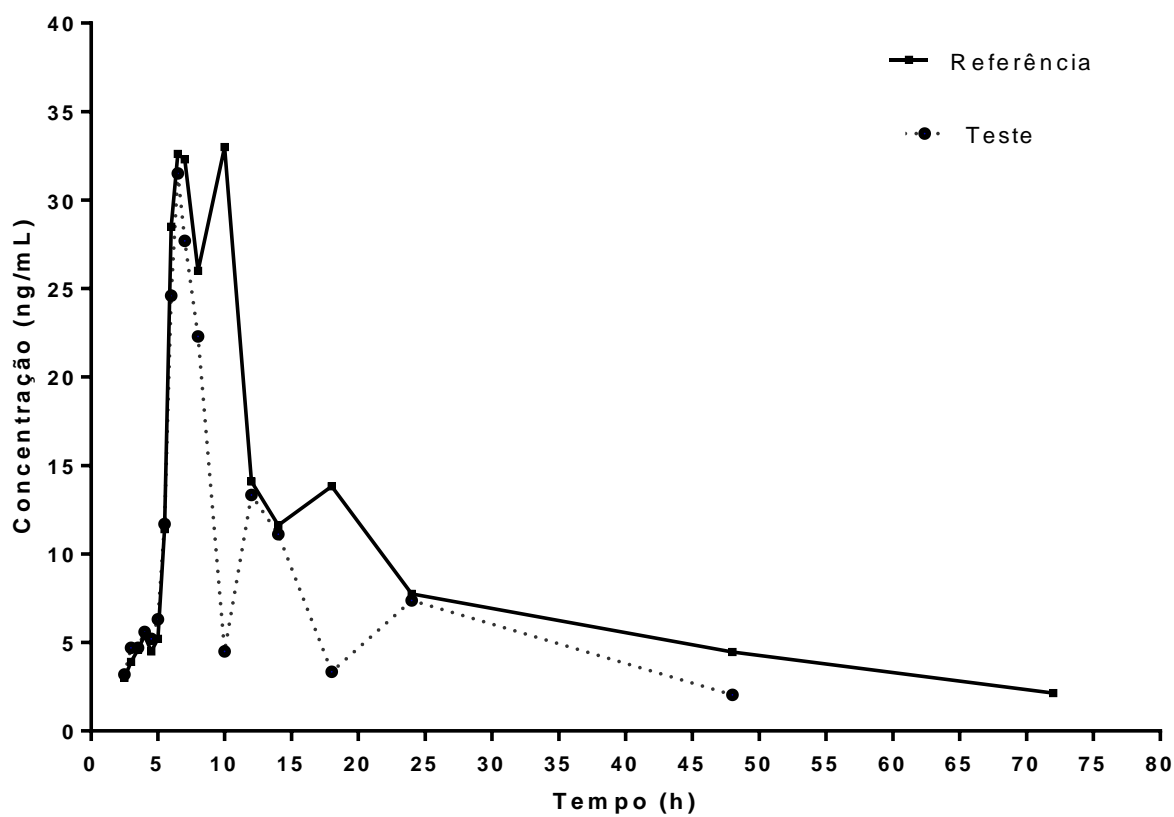
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	K_{el}
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Referência	79,14	1312,18	1606,93	4	18,34	34,4	0,02
Teste	79,19	1045,9	1220,93	6,5	14,34	30,31	0,02

Voluntário 2



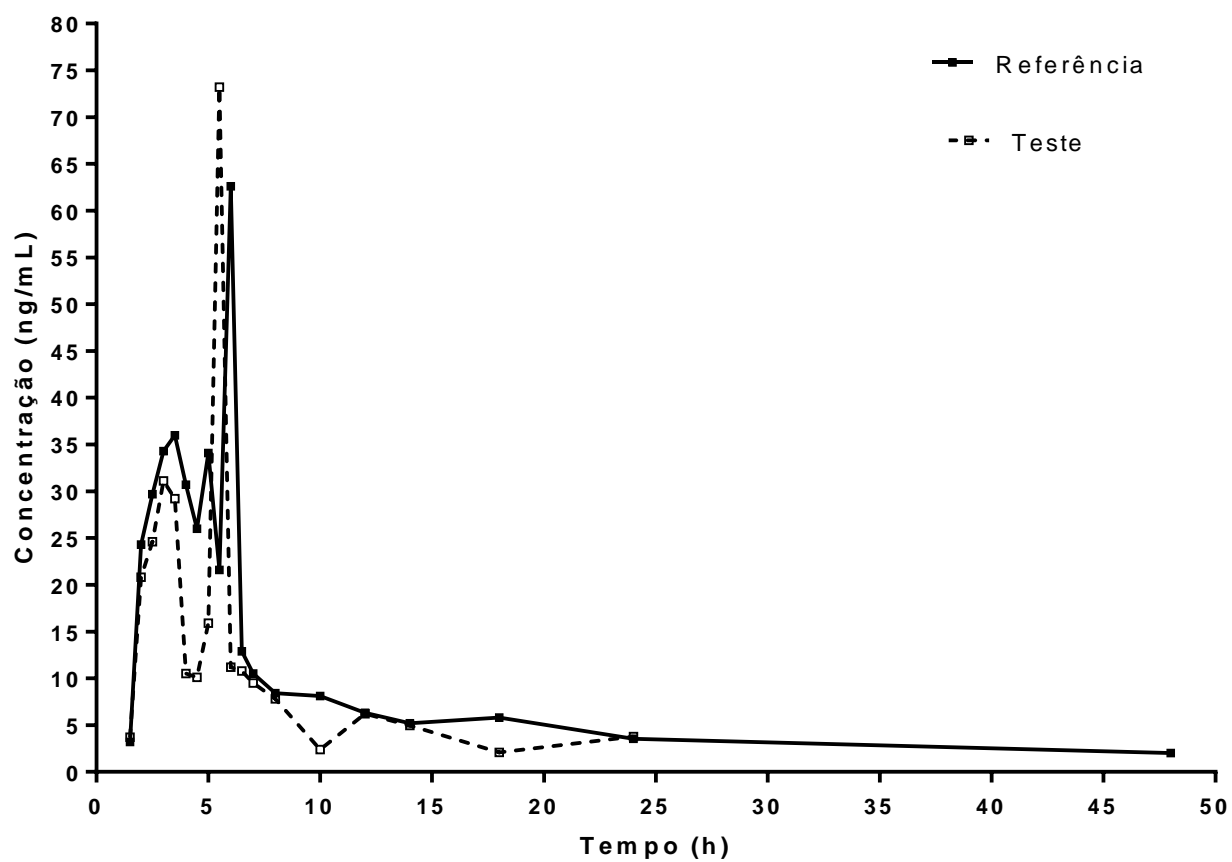
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	5,47	28,34	45,1	4,5	37,15	4,83	0,14
Referência	5,59	39,38	108,45	5,5	63,69	21,39	0,03

Voluntário 3



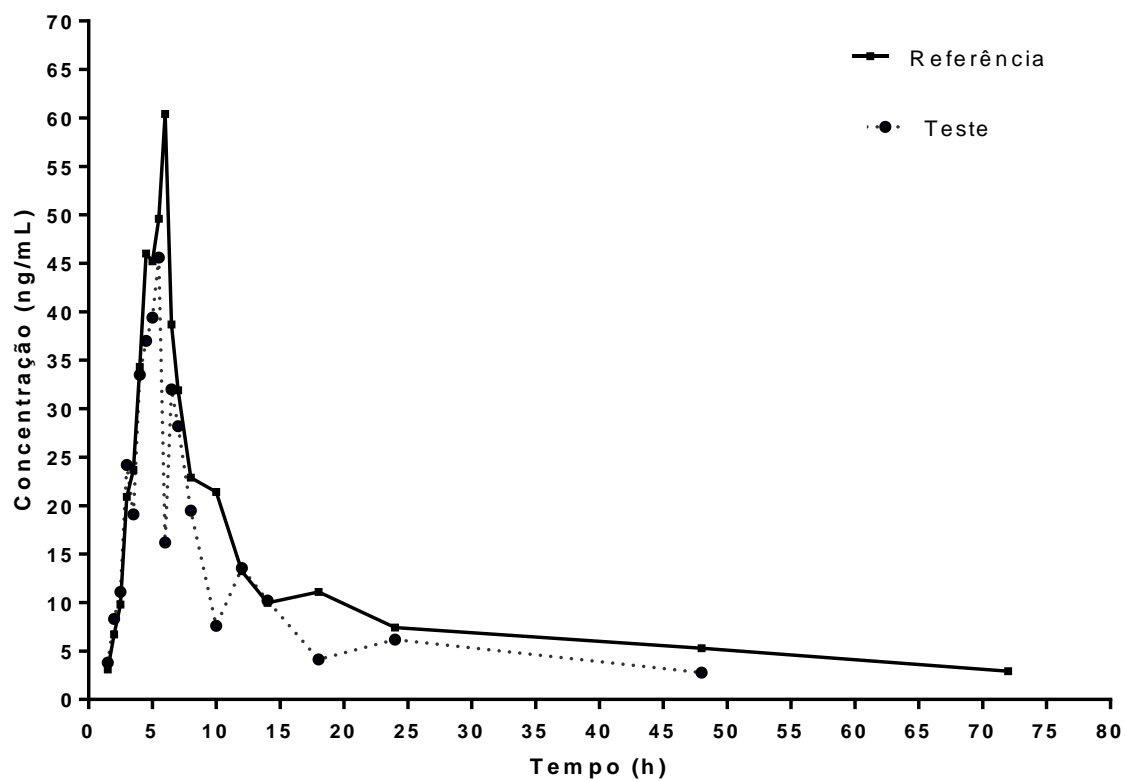
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	31,55	302,54	348,15	6,5	13,1	15,49	0,04
Referência	33,01	551,36	631,31	10	12,66	25,89	0,03

Voluntário 4



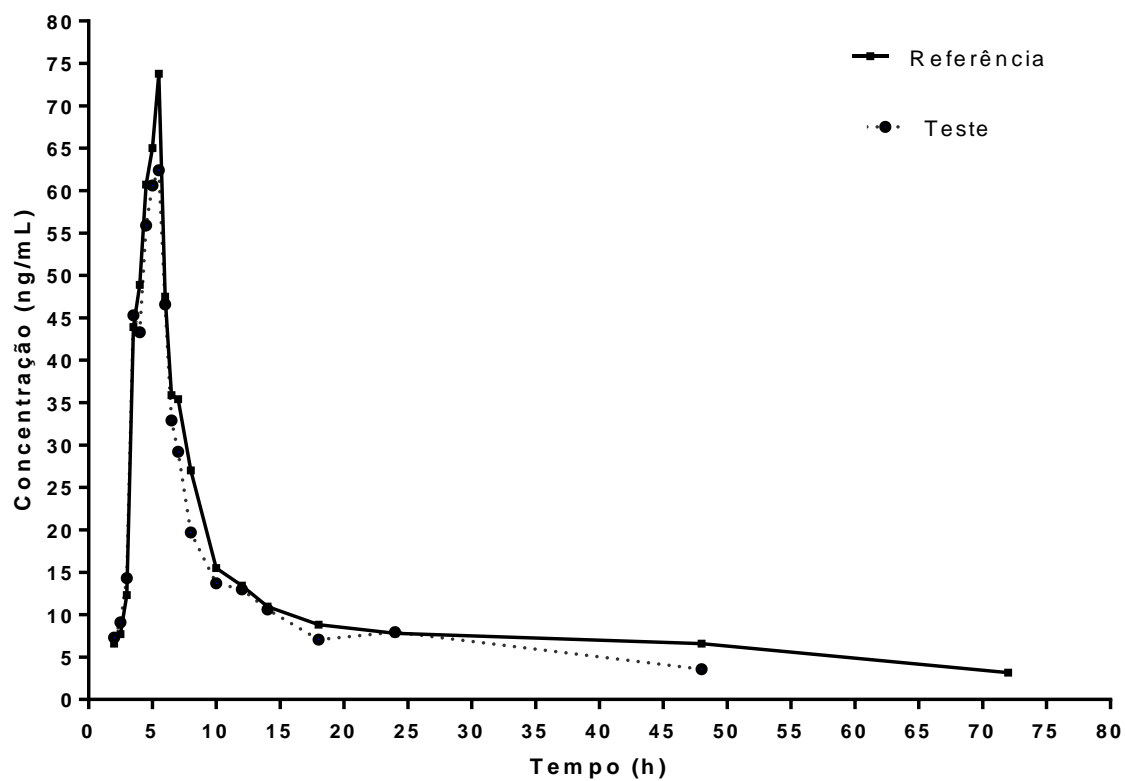
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	K_{el}
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	73,16	187,37	240,31	5,5	22,03	9,72	0,07
Referência	62,62	325,33	390,71	6	16,73	22,37	0,03

Voluntário 5



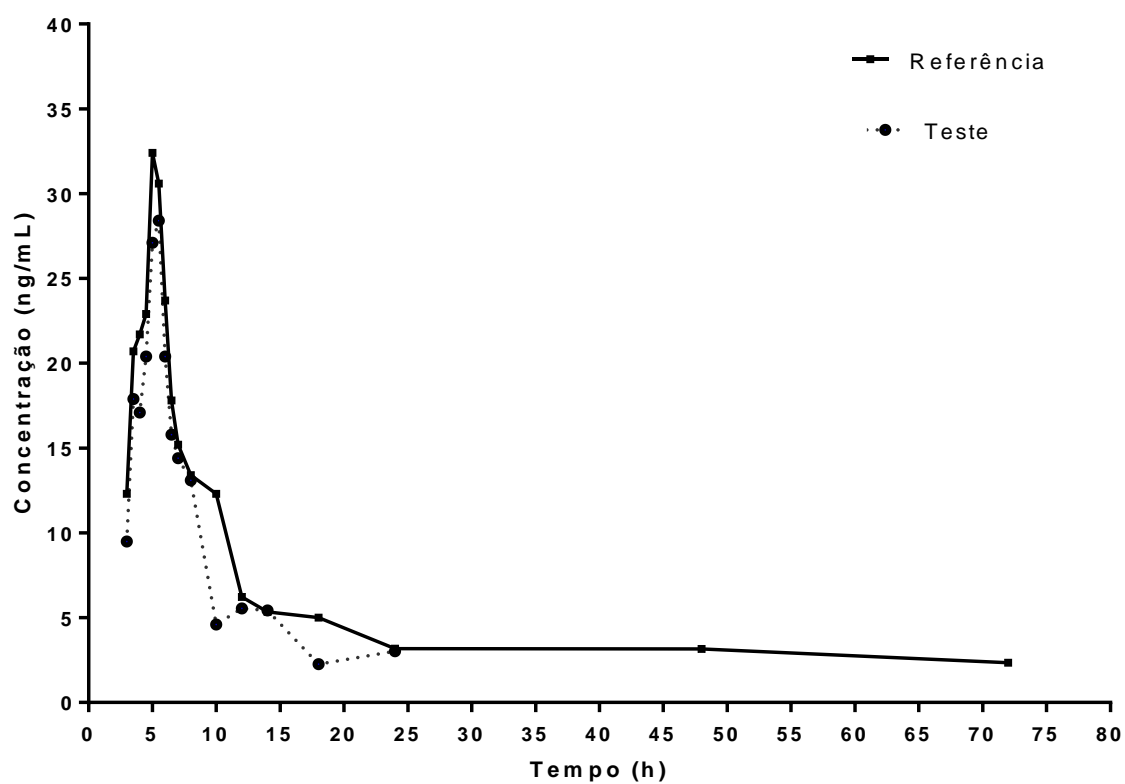
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	45,55	394,6	448,25	5,5	11,97	13,42	0,05
Referência	60,44	650,46	801,35	6	18,83	35,74	0,02

Voluntário 6



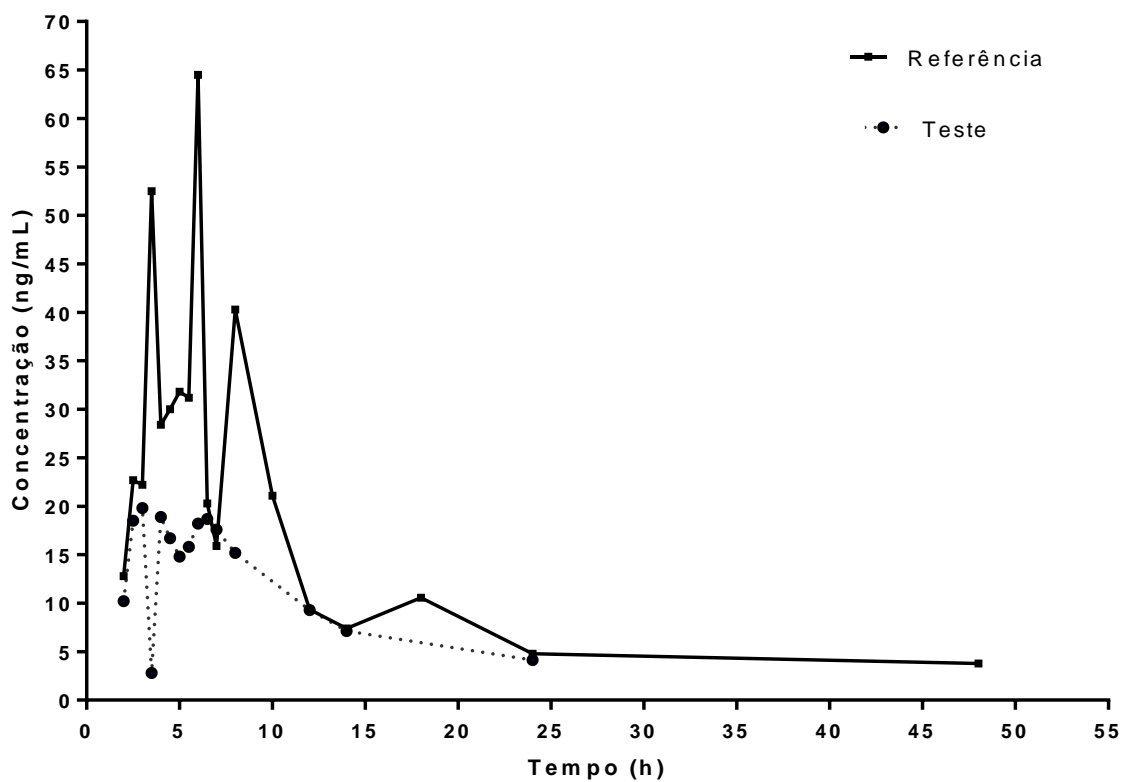
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	62,45	519,84	626,2	5,5	16,98	20,57	0,03
Referência	73,75	713,61	883,79	5,5	19,26	37,15	0,02

Voluntário 7



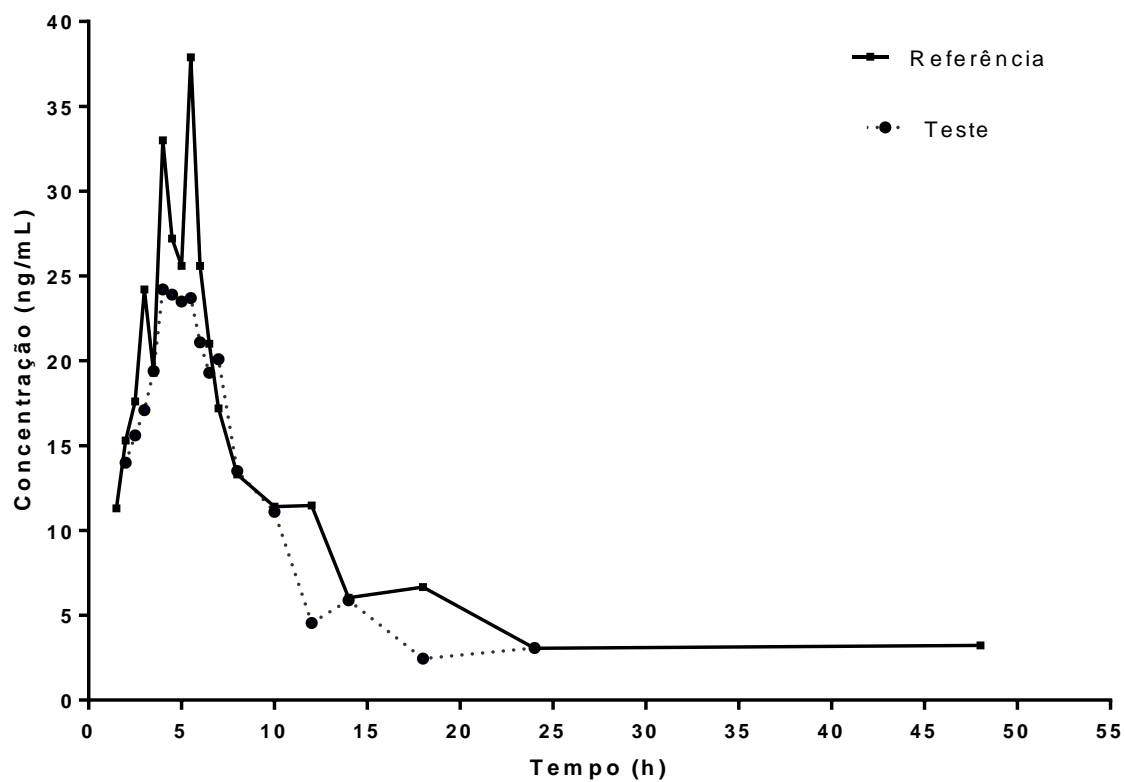
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	28,37	174,76	201,43	5,5	13,24	6,11	0,11
Referência	32,39	365,64	529,34	5	30,93	48,43	0,01

Voluntário 8



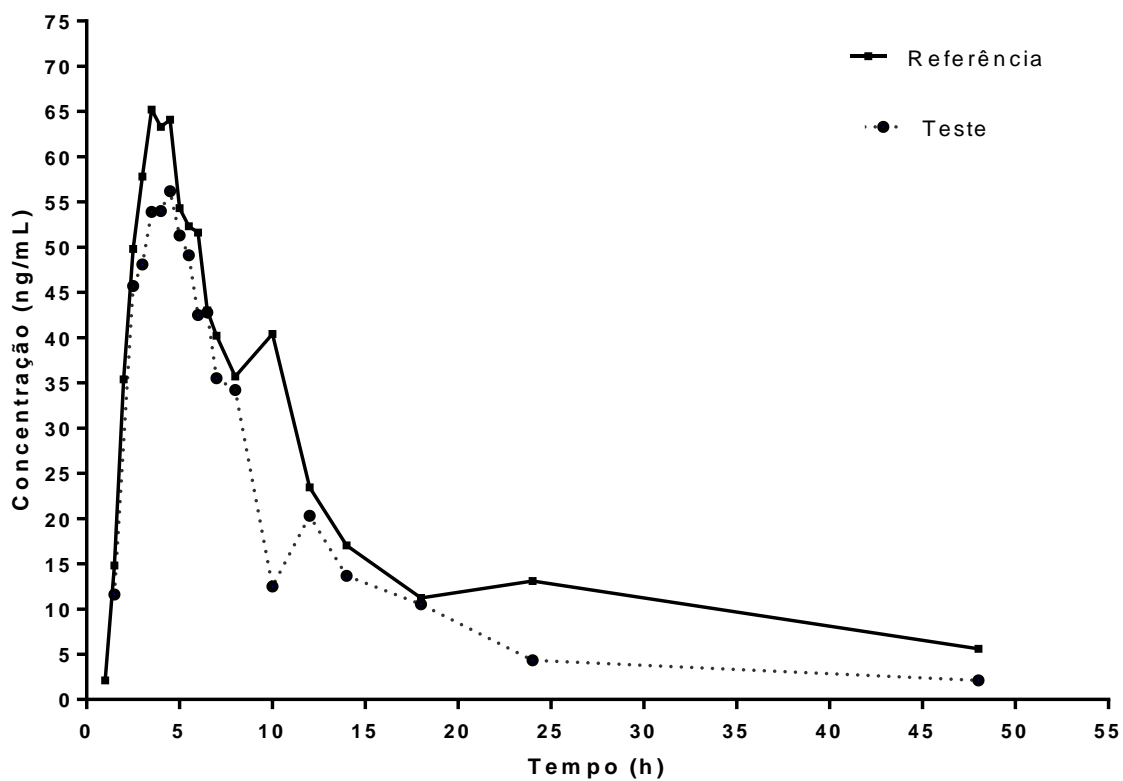
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	19,77	222,07	268,68	3	17,35	7,85	0,09
Referência	64,48	482,53	633,38	6	23,82	27,6	0,03

Voluntário 9



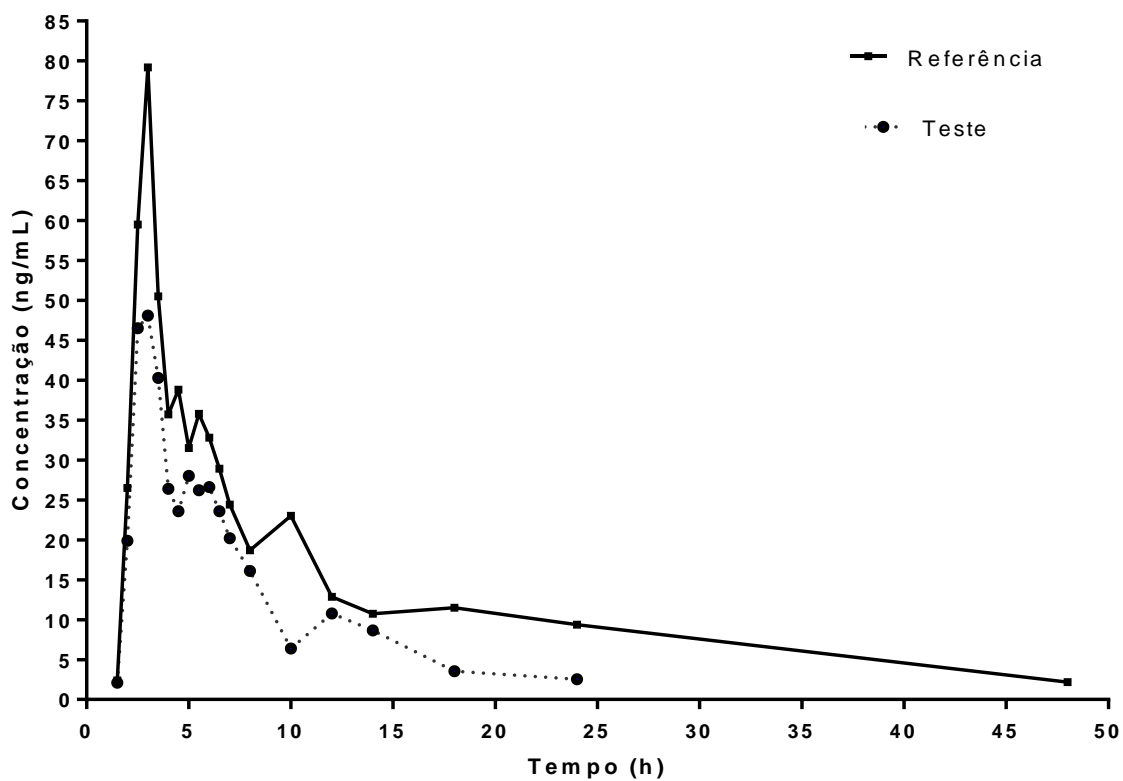
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	24,17	214,66	237,94	4	9,79	5,25	0,13
Referência	37,94	346,7	414,1	5,5	16,28	14,49	0,05

Voluntário 10



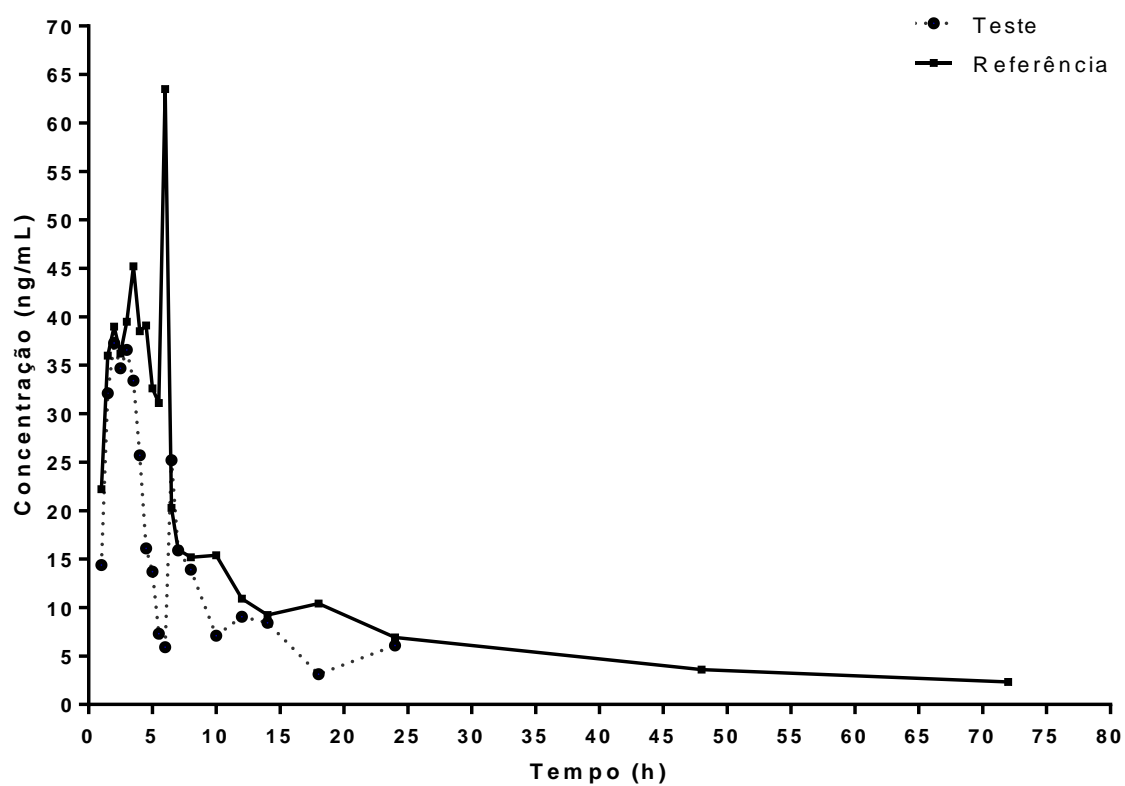
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	56,25	564,03	591	4,5	4,56	8,92	0,08
Referência	65,24	844,13	1033,48	3,5	18,32	23,42	0,03

Voluntário 11



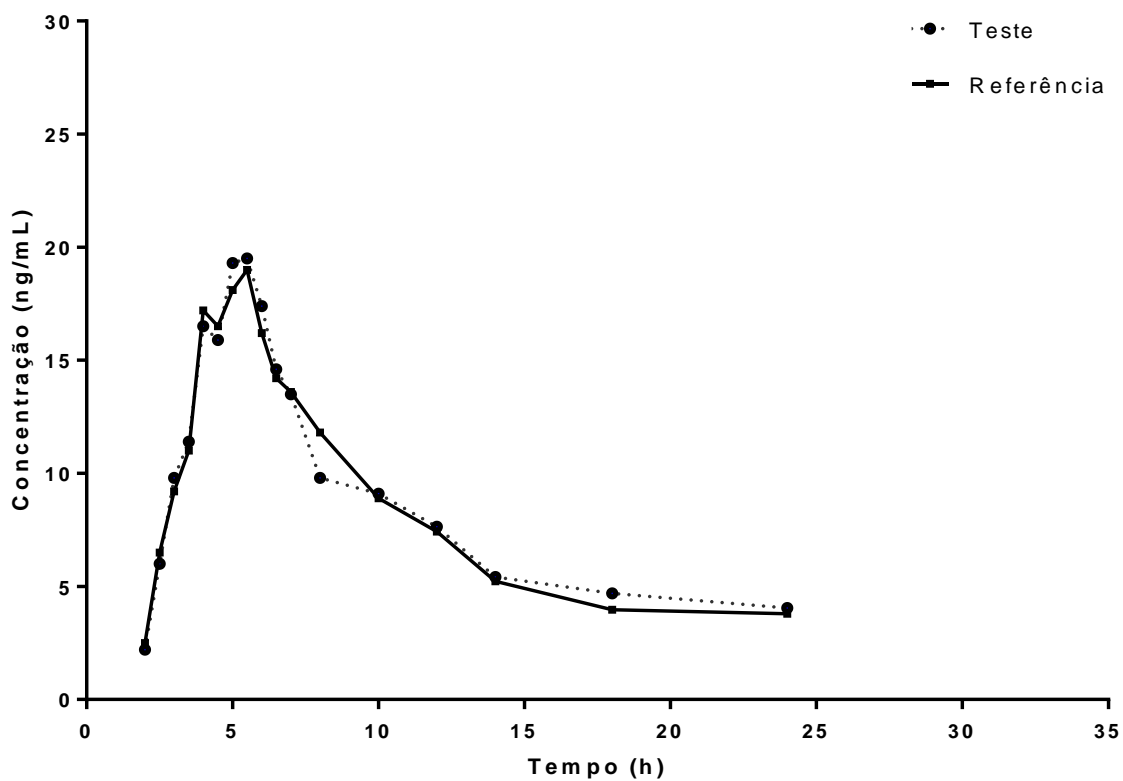
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	48,07	277,29	296,05	3	6,34	5,15	0,13
Referência	79,25	564,06	602,75	3	6,42	12,23	0,06

Voluntário 12



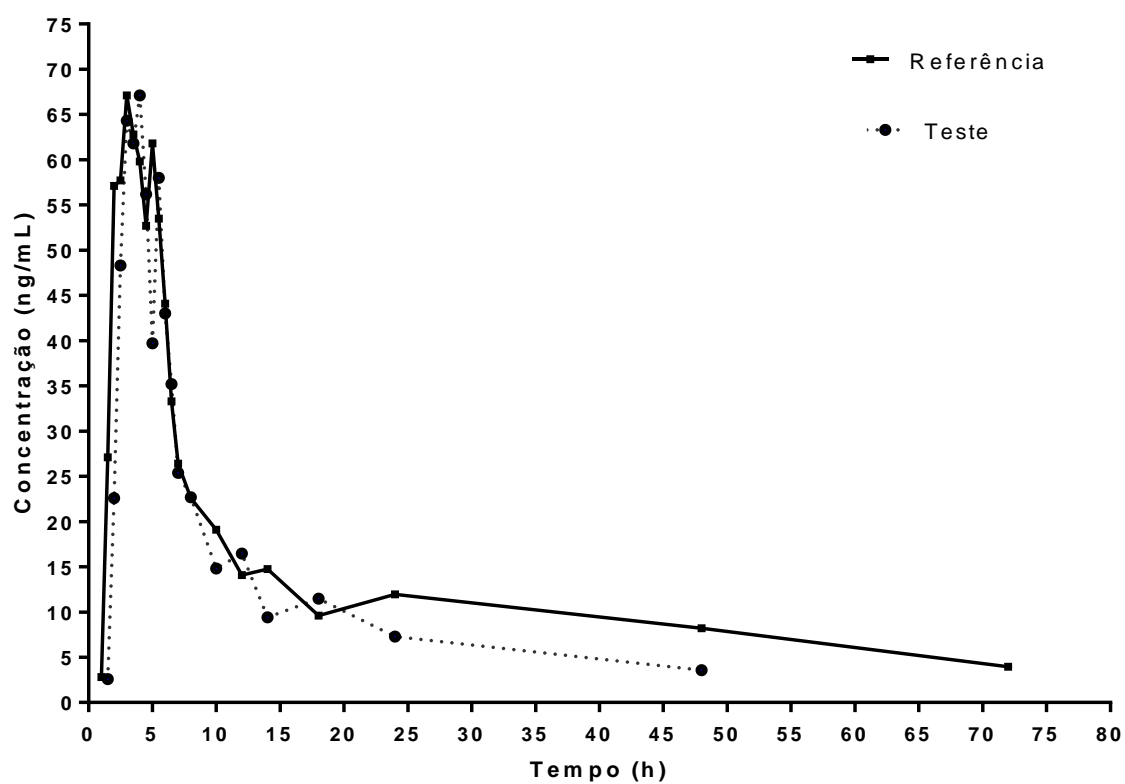
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	37,25	263,82	338,01	2	21,95	8,46	0,08
Referência	63,55	603,75	707,4	6	14,65	30,7	0,02

Voluntário 13



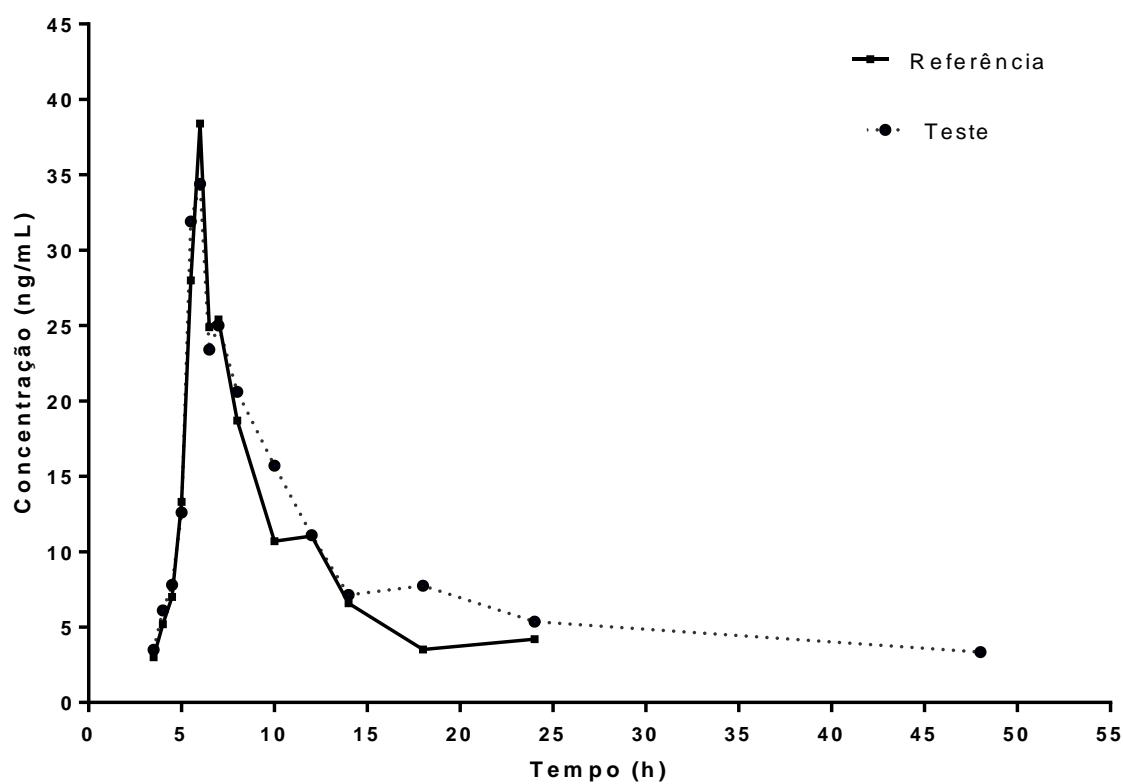
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	19,46	177,86	318,93	5,5	44,23	24,14	0,03
Referência	18,99	174	217,5	5,5	20	7,95	0,09

Voluntário 14



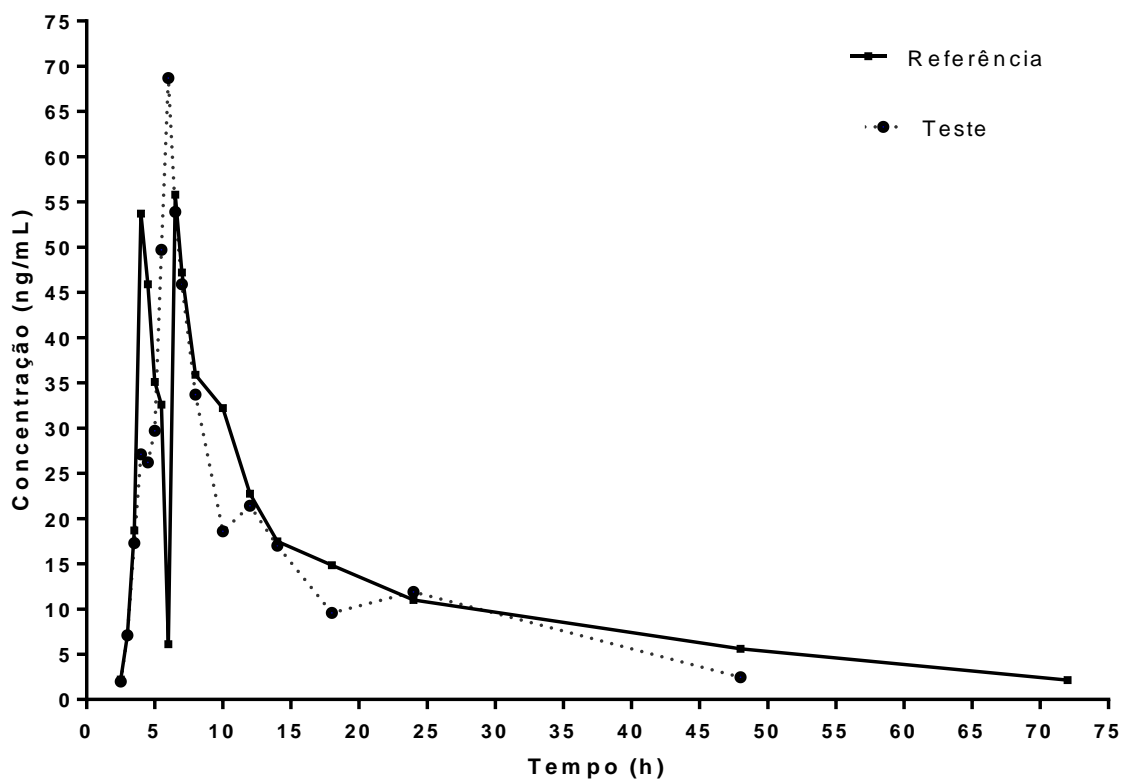
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	67,1	595,55	694,42	4	14,24	19,15	0,04
Referência	67,11	916,01	1088,51	3	15,85	30,16	0,02

Voluntario 15



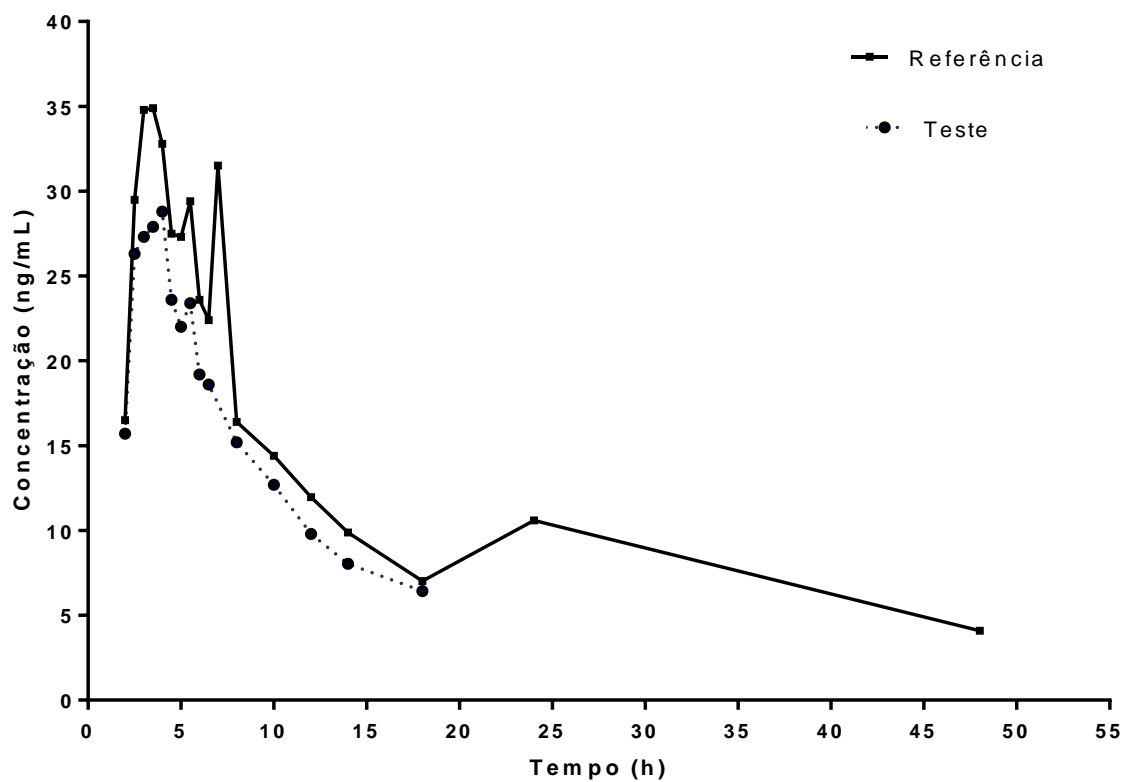
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	34,38	345,61	484,79	6	28,71	28,82	0,02
Referência	38,37	202,81	238,96	6	15,13	5,96	0,12

Voluntário 16



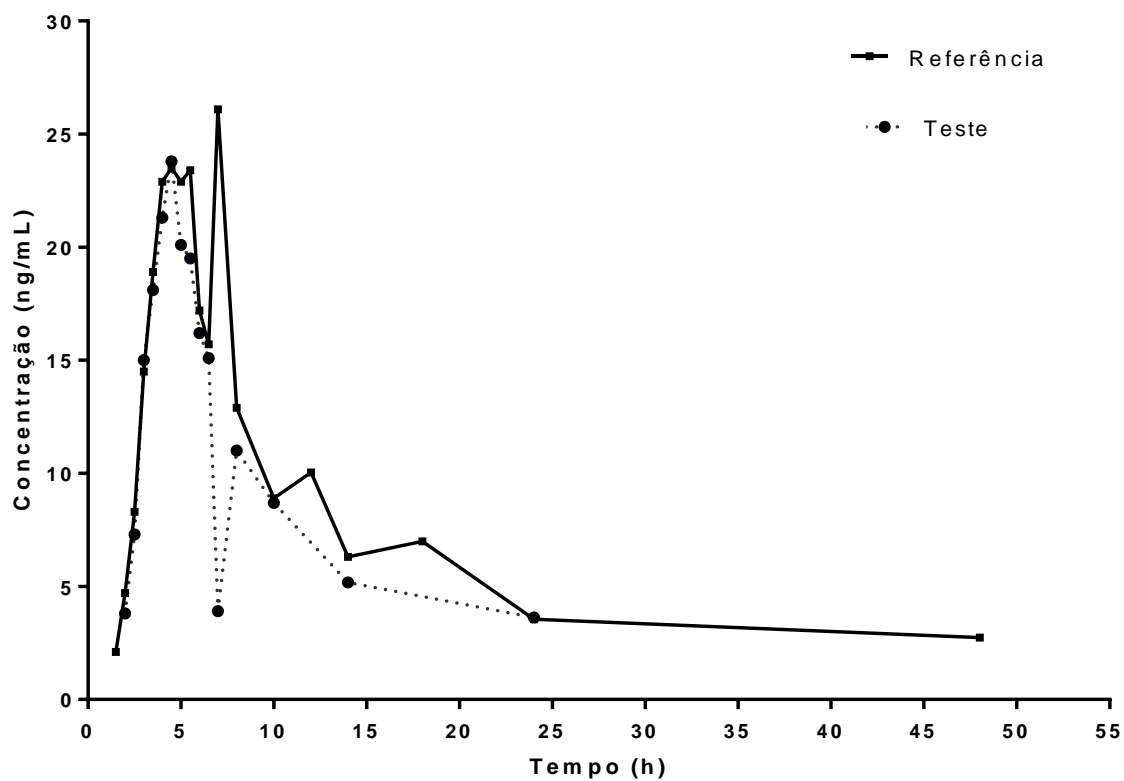
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	68,68	582,22	627,39	6	7,2	12,69	0,05
Referência	55,81	766,18	826,99	6,5	7,35	19,74	0,04

Voluntário 17



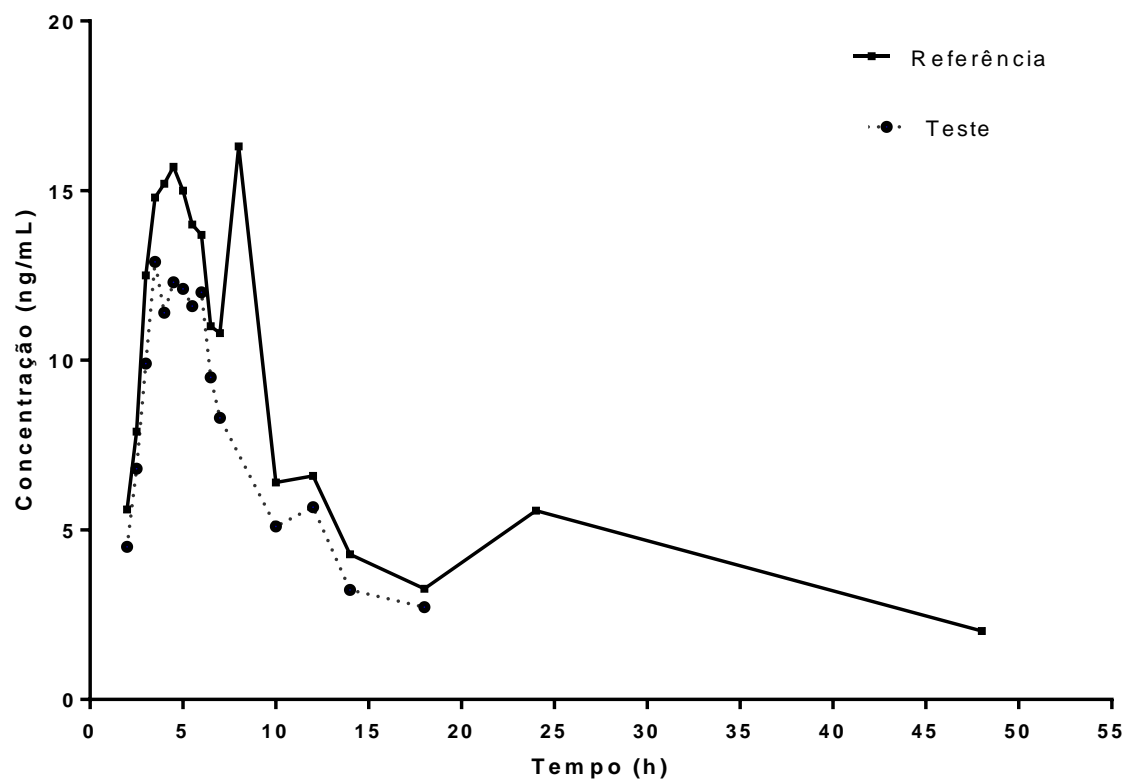
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	28,77	245,46	312,4	4	21,43	7,22	0,1
Referência	34,93	511,03	644,01	3,5	20,65	22,51	0,03

Voluntário 18



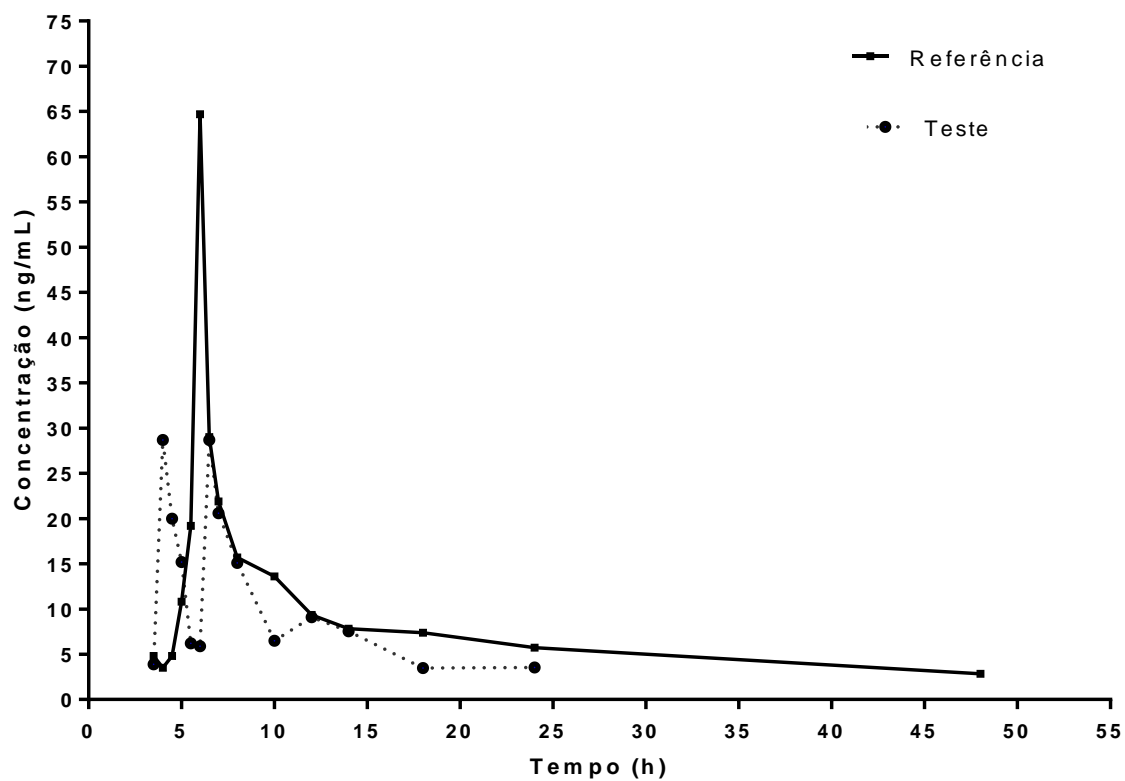
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	23,77	180,3	234,35	4,5	23,06	10,36	0,07
Referência	26,12	301,9	377,61	7	20,05	19,15	0,04

Voluntário 19



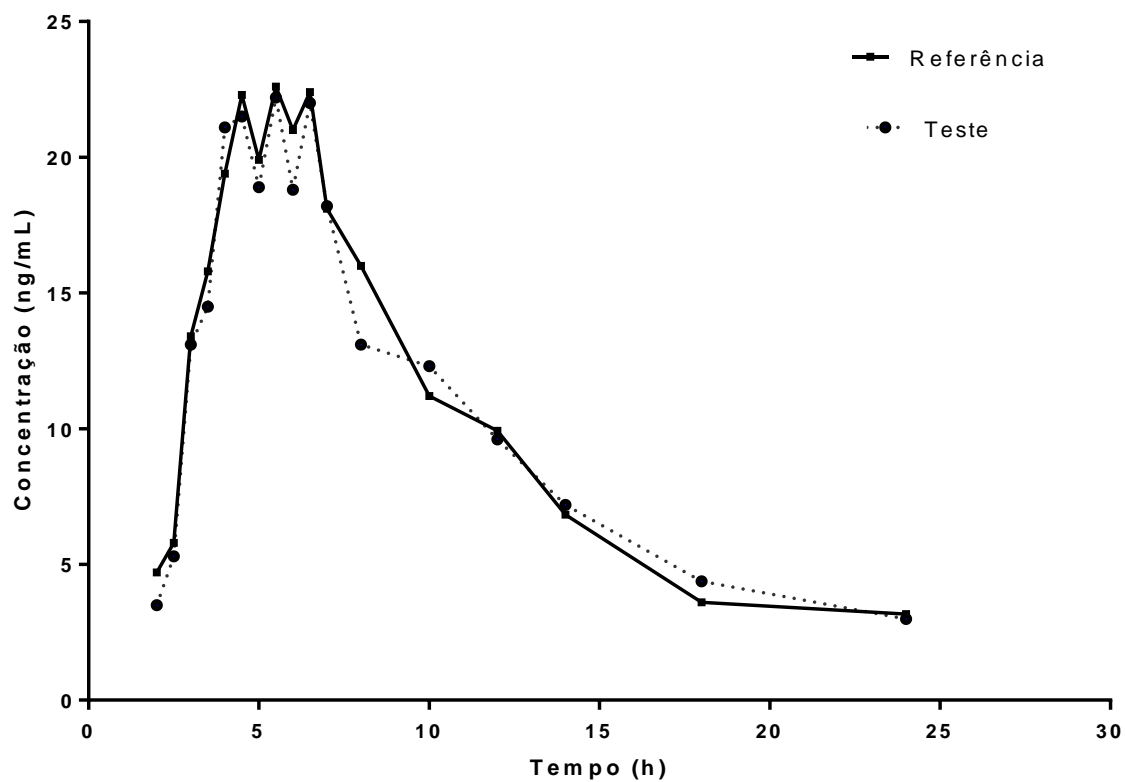
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	12,87	107,73	129,94	3,5	17,09	5,65	0,12
Referência	16,33	253,11	328,05	8	22,84	25,68	0,03

Voluntário 20



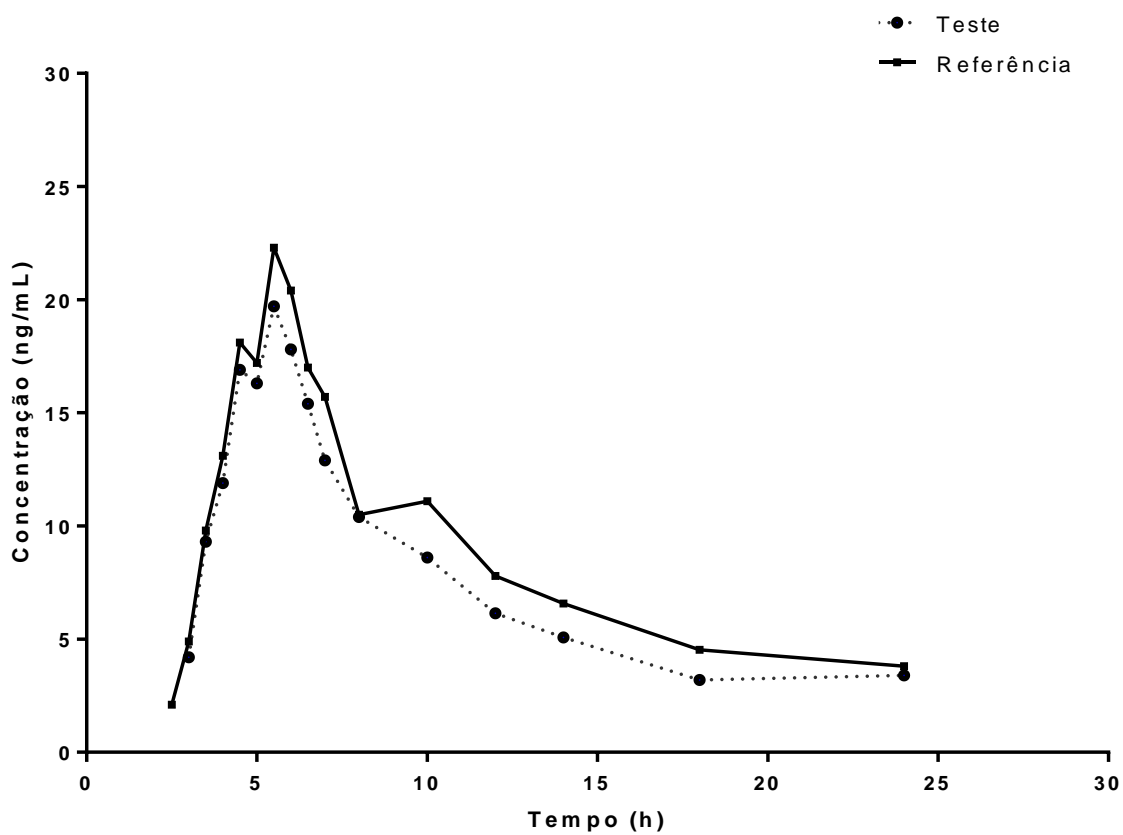
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	28,71	177,45	213,07	6,5	16,72	7	0,1
Referência	64,67	335,91	430	6	21,88	22,86	0,03

Voluntário 22



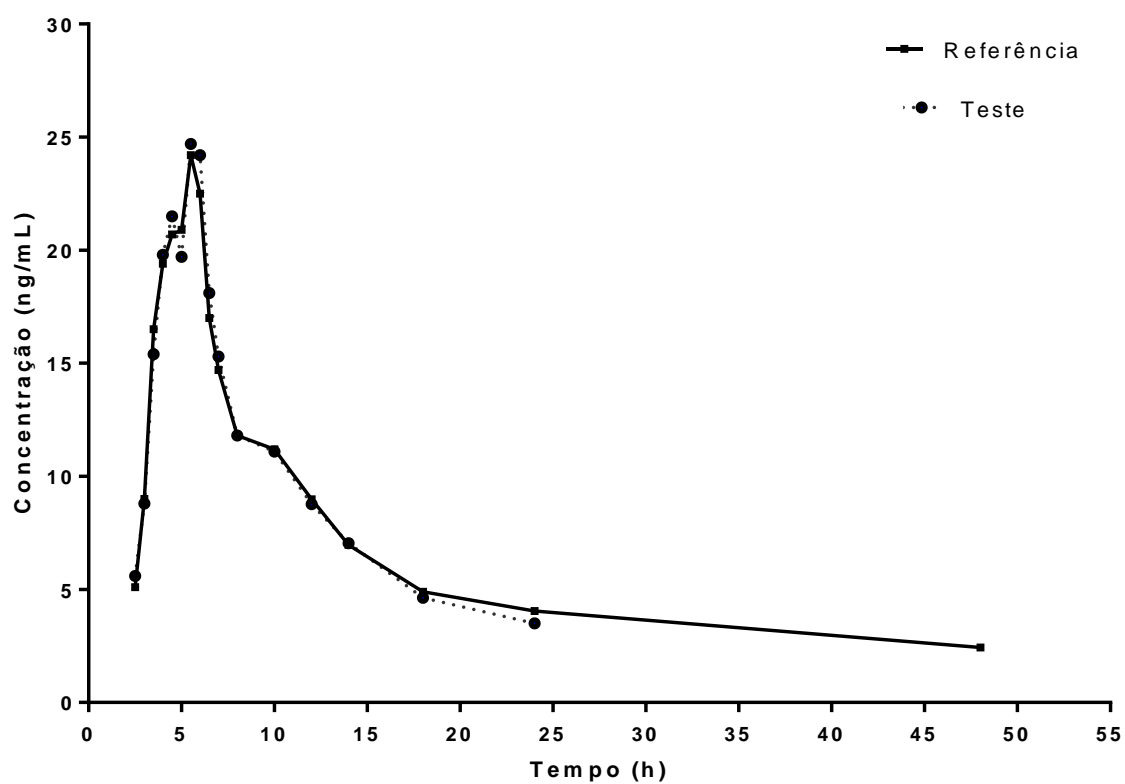
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	22,19	211,3	241,28	5,5	12,42	6,95	0,1
Referência	22,65	213,48	240,54	5,5	11,25	5,91	0,12

Voluntário 23



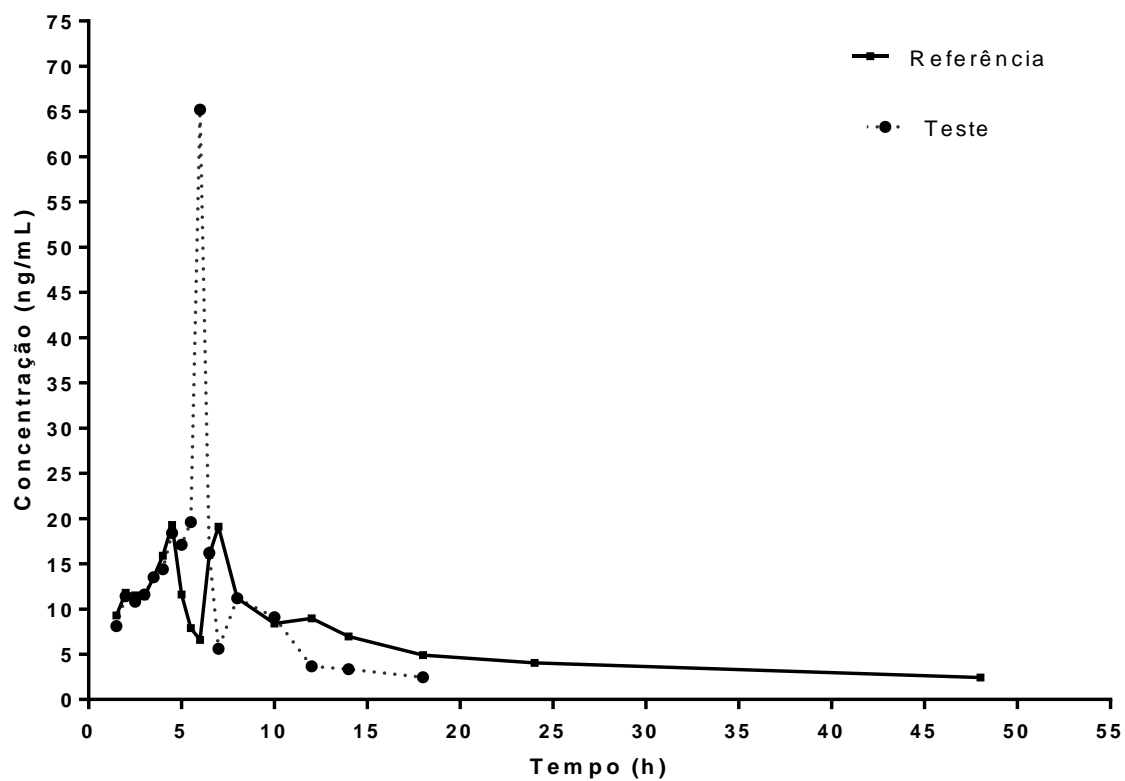
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	K_{el}
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	19,68	156,67	191,43	5,5	18,16	7,09	0,1
Referência	22,27	182,81	235,92	5,5	22,51	9,67	0,07

Voluntário 24



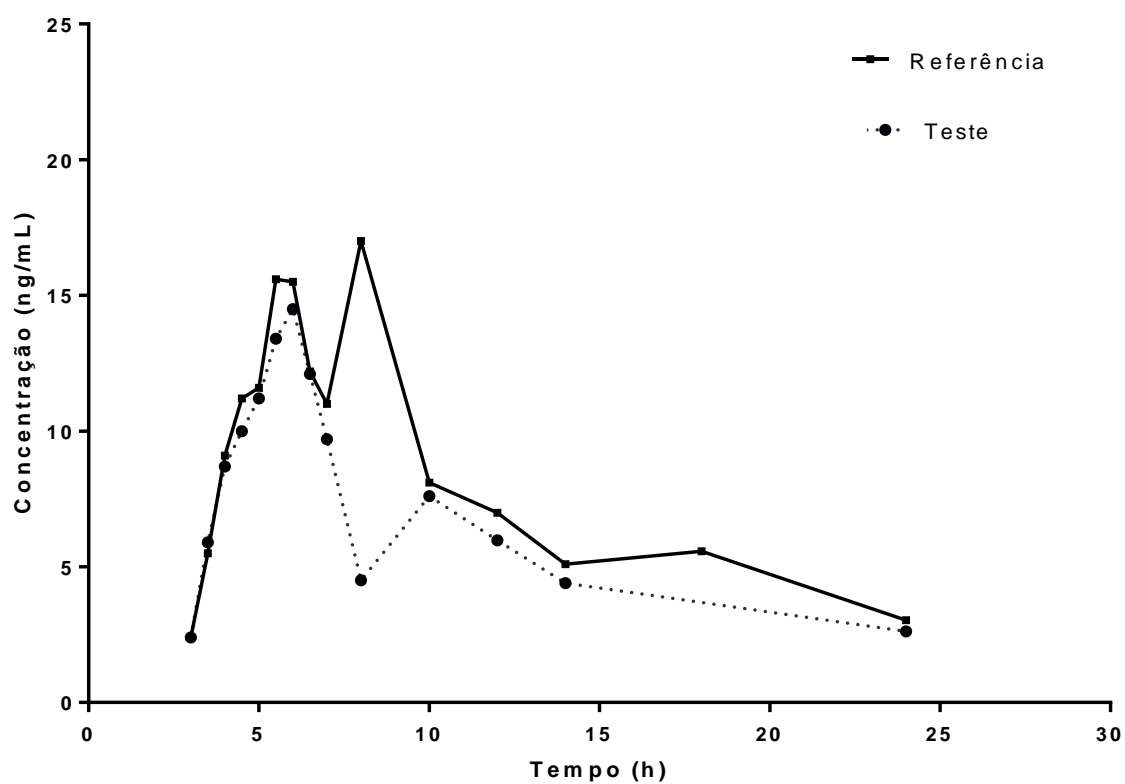
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	24,73	207,31	249,96	5,5	17,06	8,46	0,08
Referência	24,19	284,98	391,65	5,5	27,24	30,43	0,02

Voluntário 25



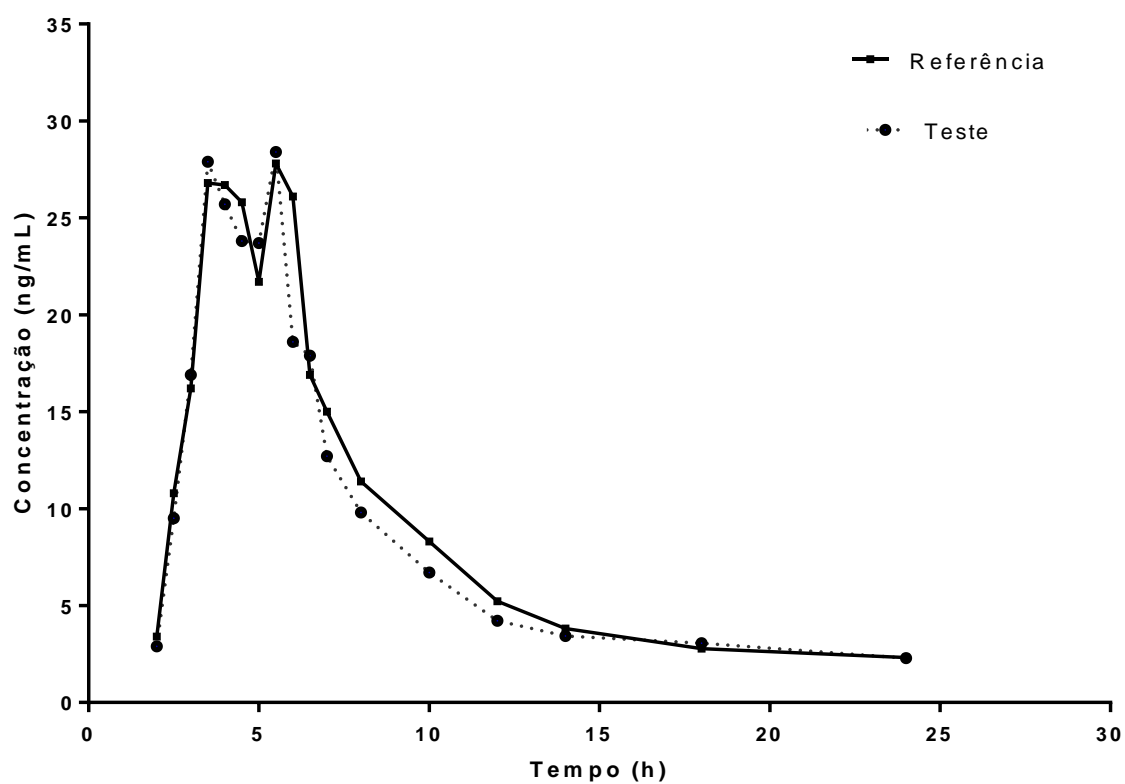
Produto	C _{max}	ASC _{0-t}	ASC _{0-Inf}	T _{max}	%ASC _{Extrap}	t _{1/2}	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	65,22	164,09	200,65	6	18,22	10,28	0,07
Referência	19,26	298,54	362,05	4,5	17,54	20,15	0,03

Voluntário 26



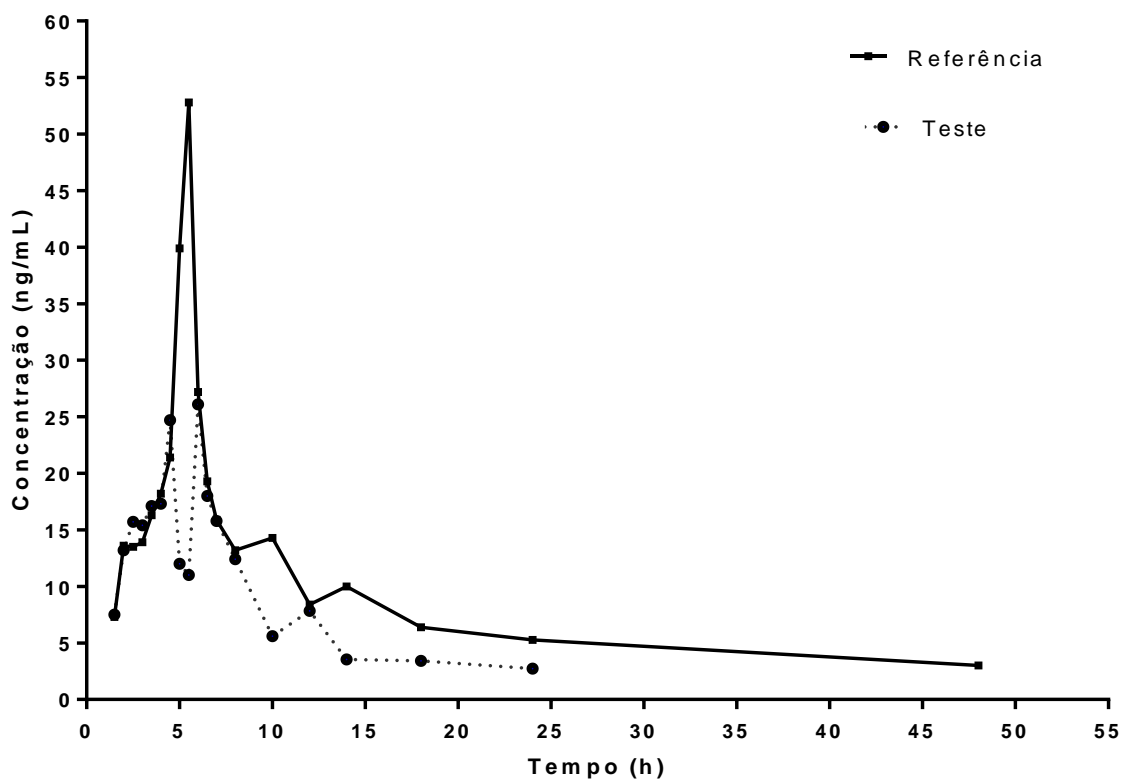
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	14,48	121,06	157,83	6	23,3	9,72	0,07
Referência	16,98	158,54	206,15	8	23,09	10,88	0,06

Voluntário 27



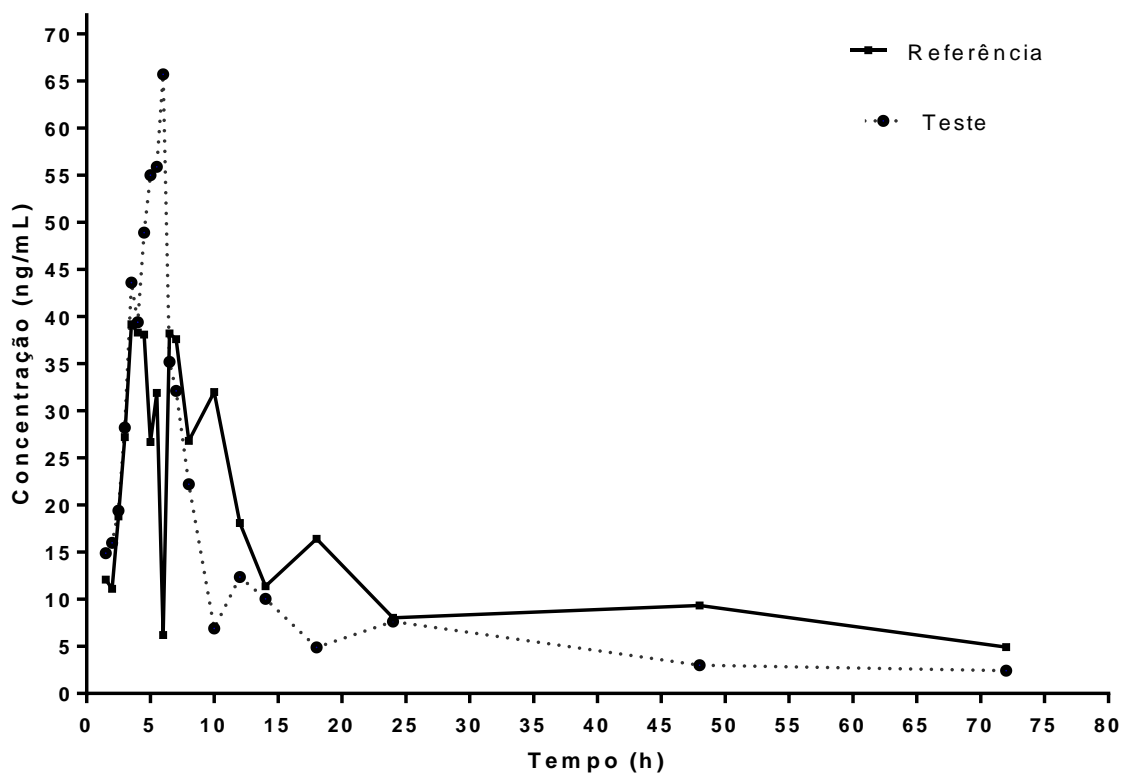
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	28,36	177,57	233,01	5,5	23,79	16,81	0,04
Referência	27,84	190,53	210,01	5,5	9,28	5,82	0,12

Voluntário 28



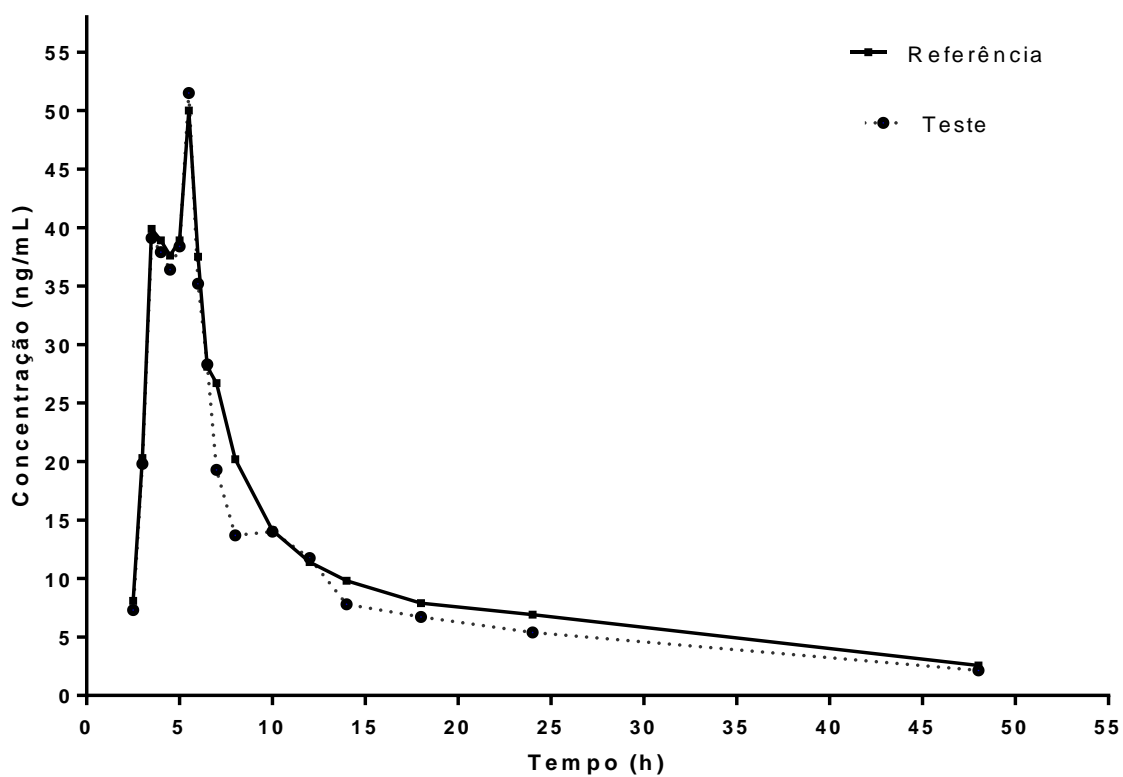
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	26,06	184,18	284,14	6	35,18	25,42	0,03
Referência	52,83	375,09	494,94	5,5	24,21	27,73	0,02

Voluntário 29



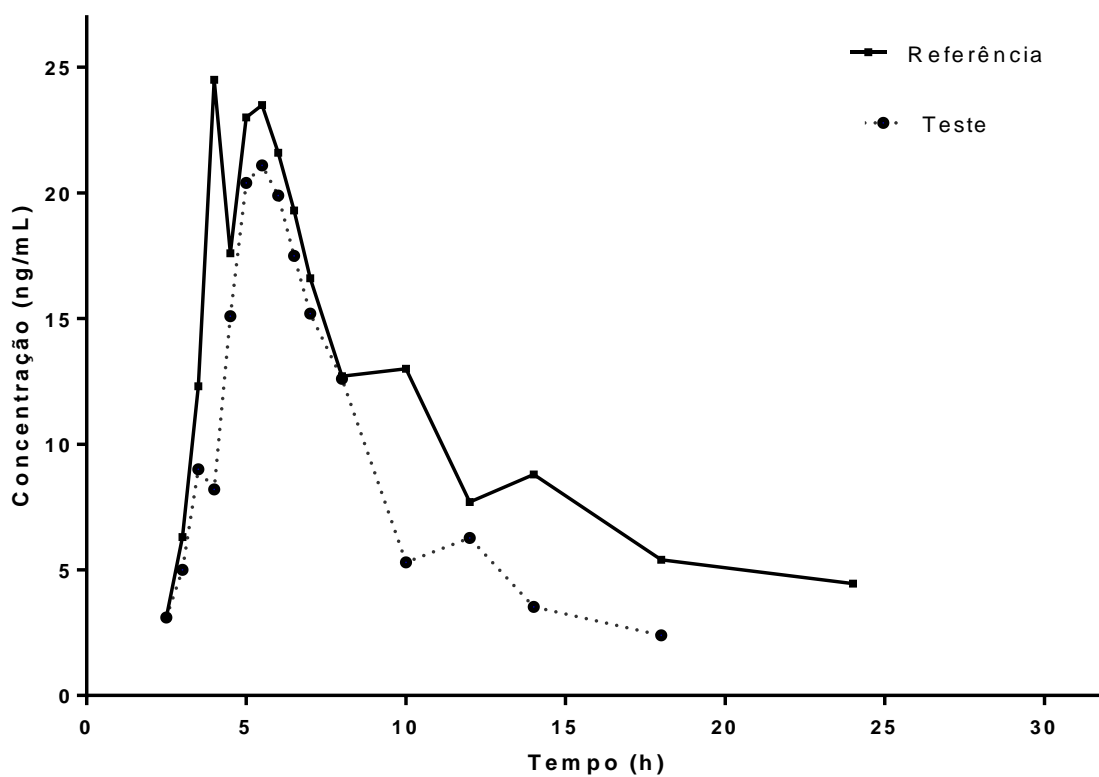
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	65,72	569,95	672,22	6	15,21	29,12	0,02
Referência	39,19	822,14	1000,01	3,5	17,79	25,12	0,03

Voluntário 30



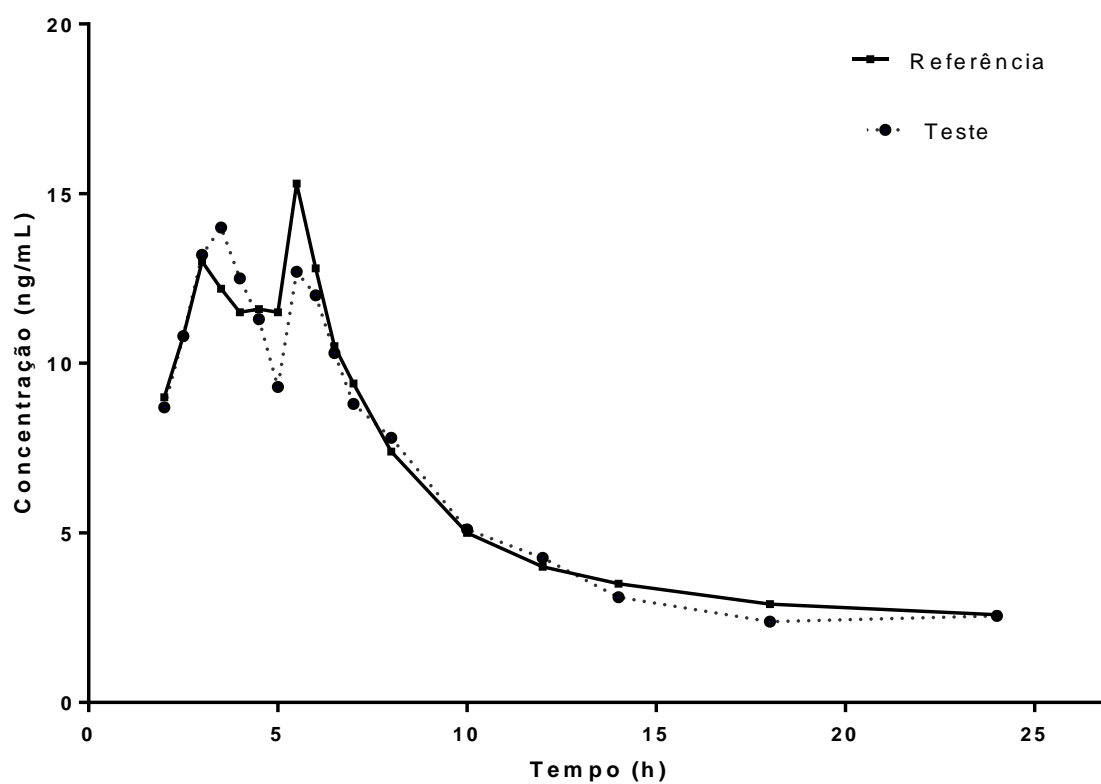
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	51,54	397,5	454,67	5,5	12,57	18,34	0,04
Referência	49,97	452,88	518,61	5,5	12,67	17,79	0,04

Voluntário 31



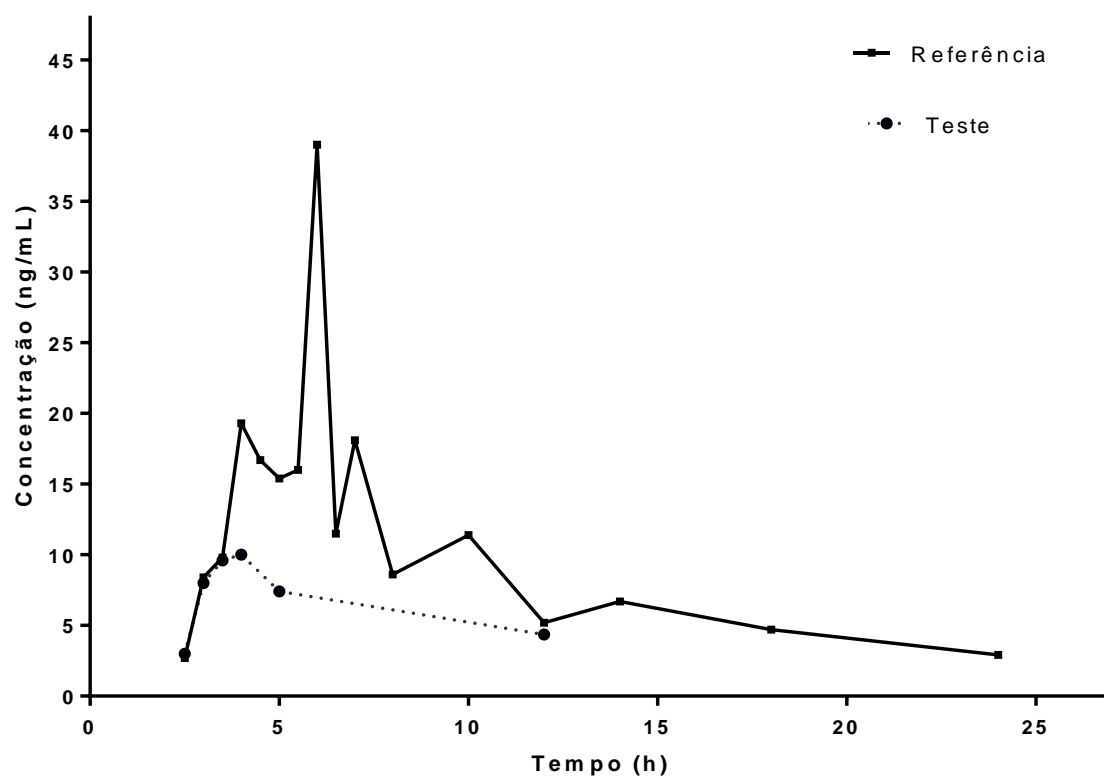
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	21,08	129,93	143,09	5,5	9,2	3,82	0,18
Referência	24,51	217,09	264,67	4	17,98	7,42	0,09

Voluntário 32



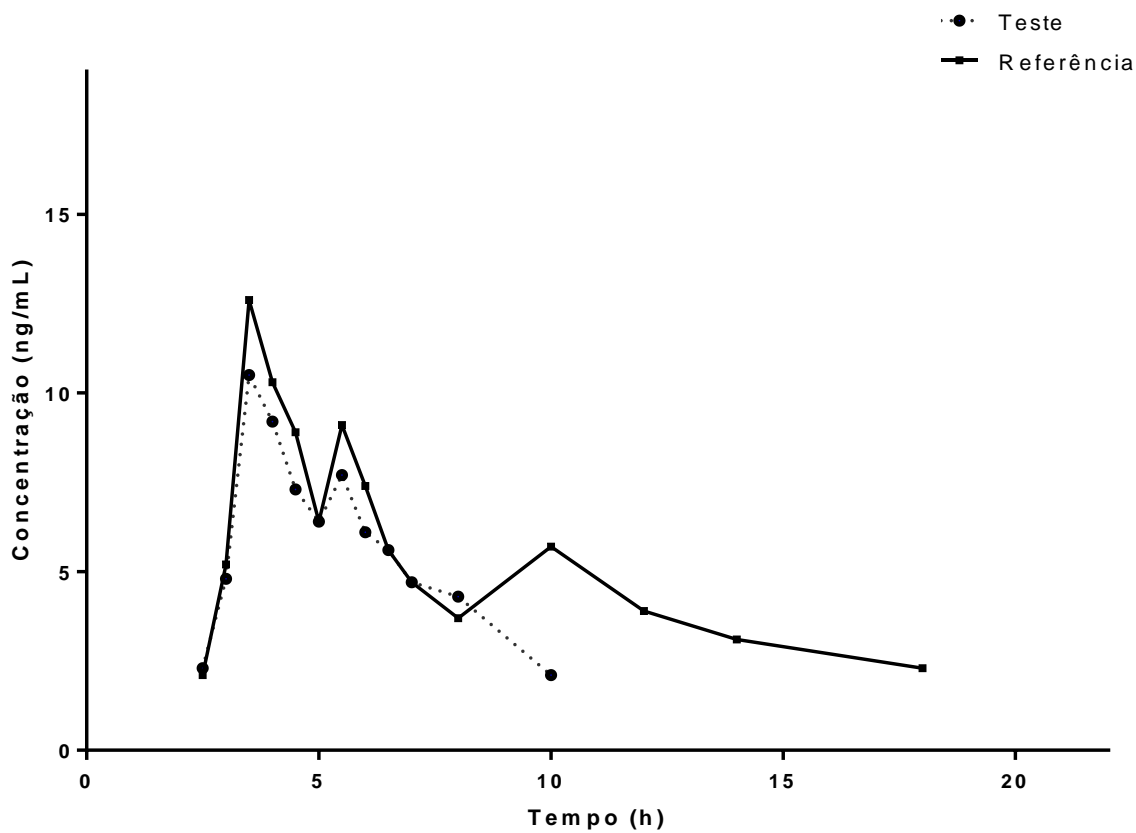
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	14,01	129,16	155,38	3,5	16,87	7,13	0,1
Referência	15,25	134,56	205,88	5,5	34,64	19,06	0,04

Voluntário 33



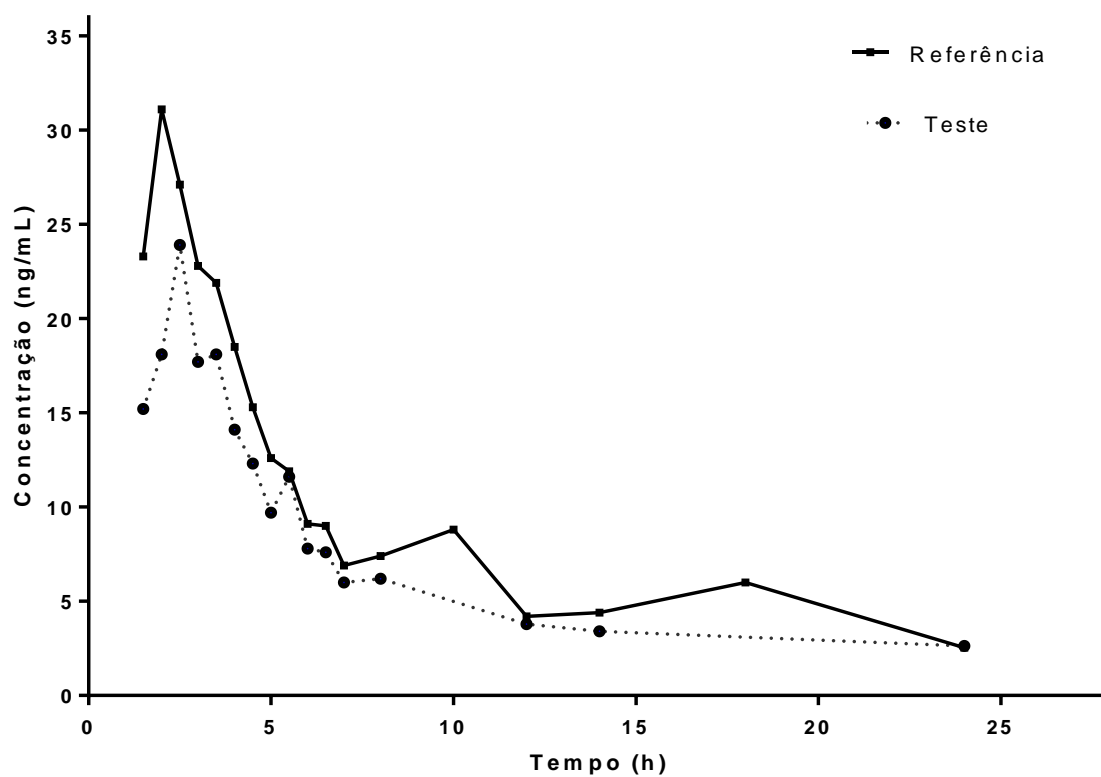
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	9,95	70,67	101,82	4	30,6	4,95	0,14
Referência	38,95	180,53	215,41	6	16,19	8,31	0,08

Voluntário 34



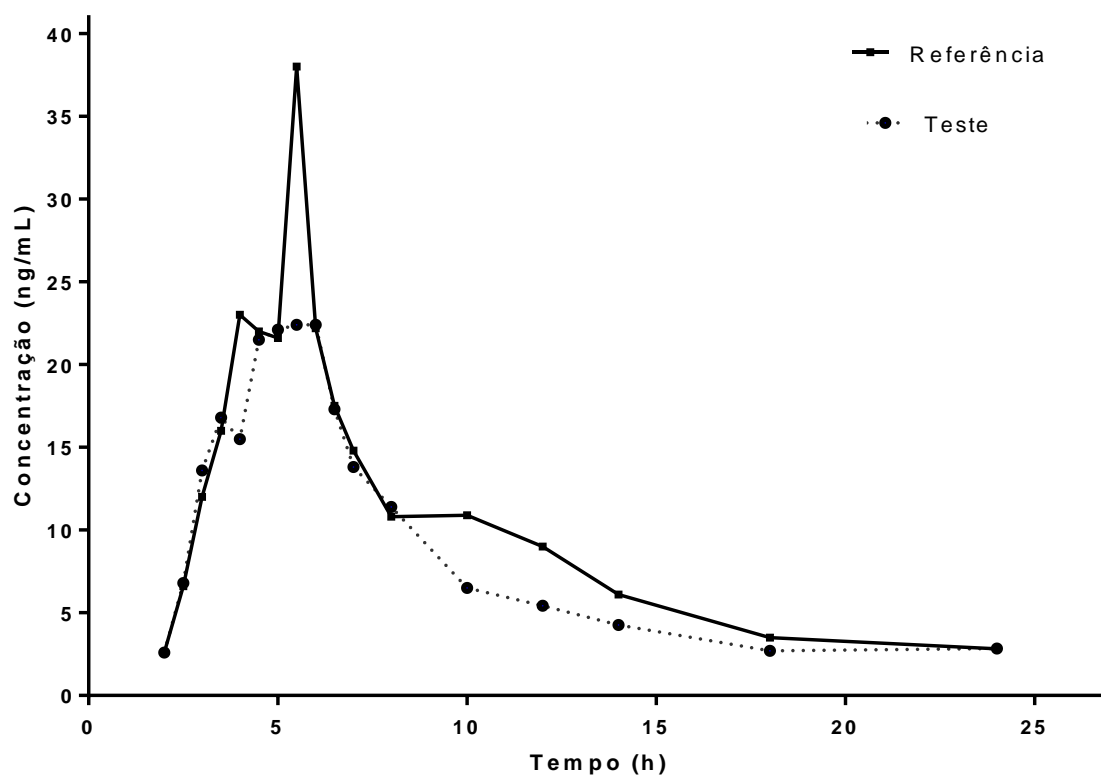
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	10,48	44,02	51,77	3,5	14,97	2,56	0,27
Referência	12,63	77,53	103,01	3,5	24,74	7,84	0,09

Voluntário 35



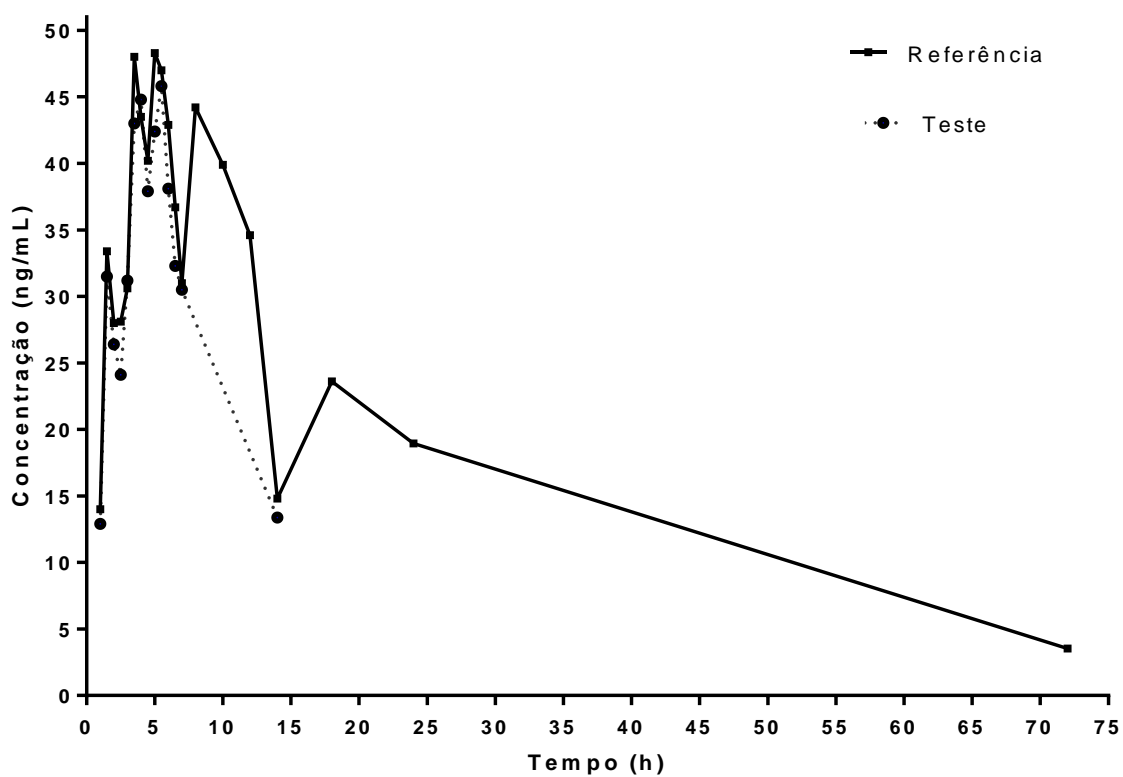
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	23,88	149,74	241,6	2,5	38,02	24,2	0,03
Referência	31,1	203,77	229,53	2	11,22	7,02	0,1

Voluntário 36



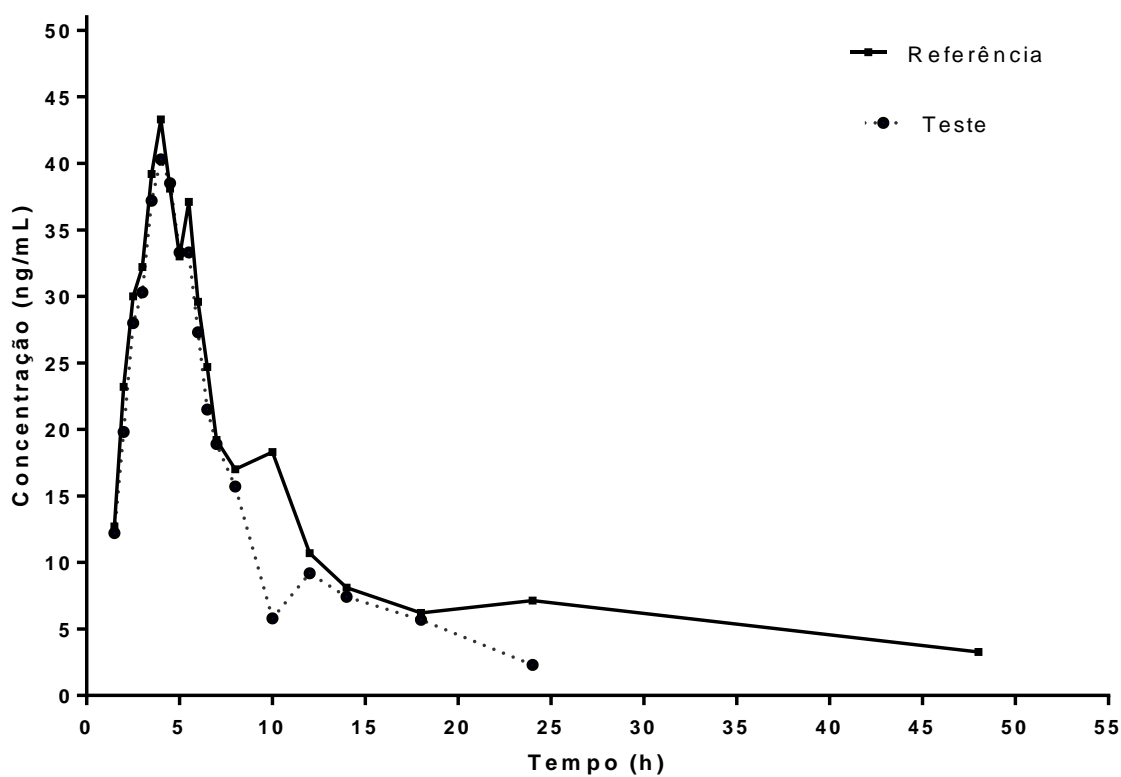
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	22,44	167,65	194,24	6	13,69	6,51	0,11
Referência	37,95	202,79	229,43	5,5	11,61	6,55	0,11

Voluntário 37



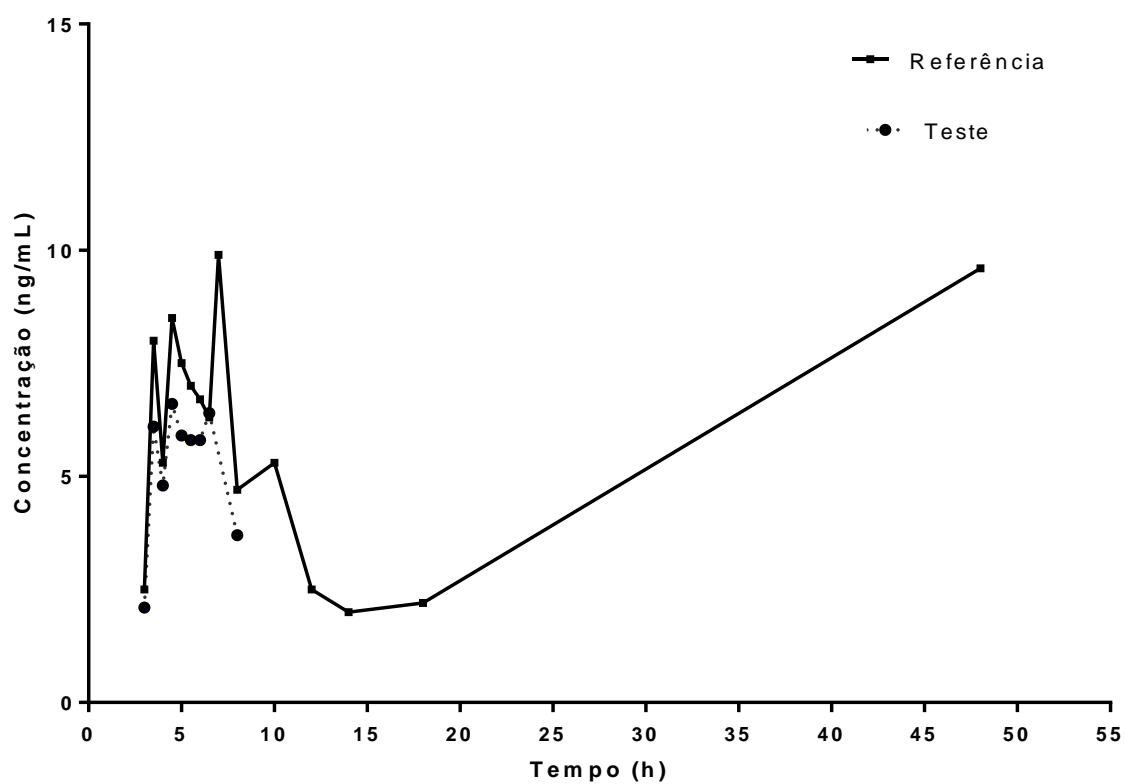
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	45,75	361,41	475,21	5,5	23,95	5,89	0,12
Referência	48,28	1116,78	1217,64	5	8,28	19,77	0,04

Voluntário 38



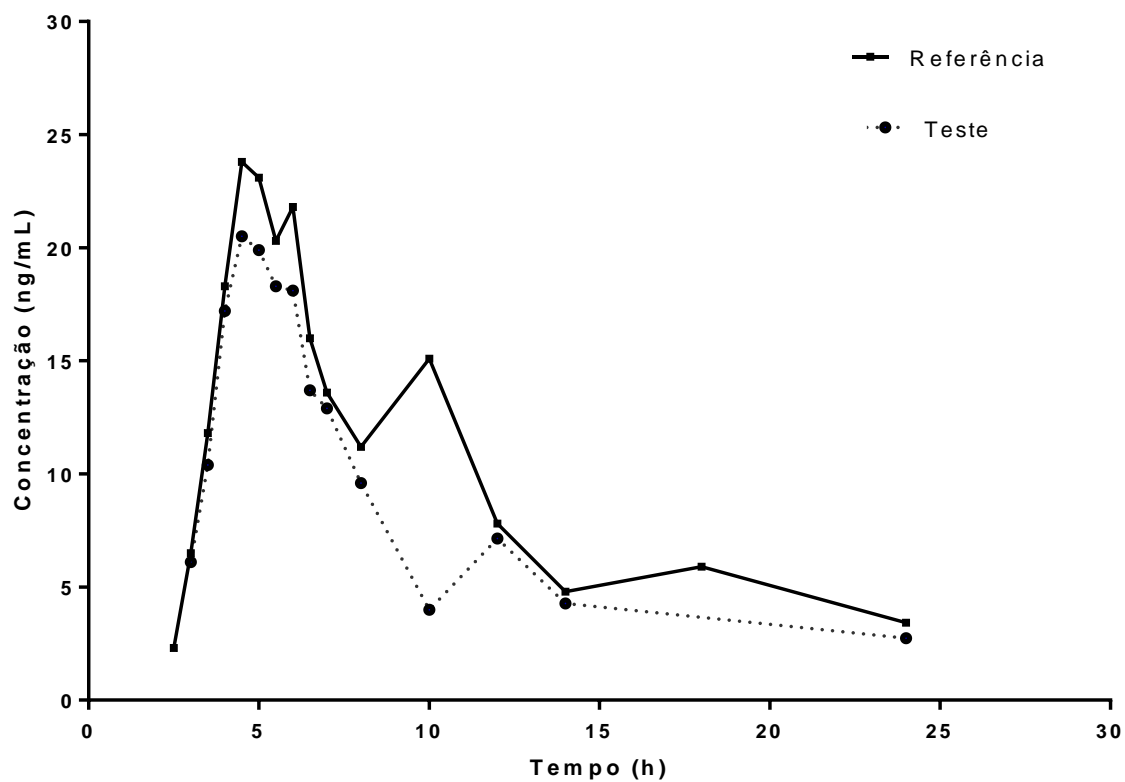
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	40,32	288,5	308,97	4	6,62	6,13	0,11
Referência	43,27	470,09	600,13	4	21,67	27,55	0,03

Voluntário 39



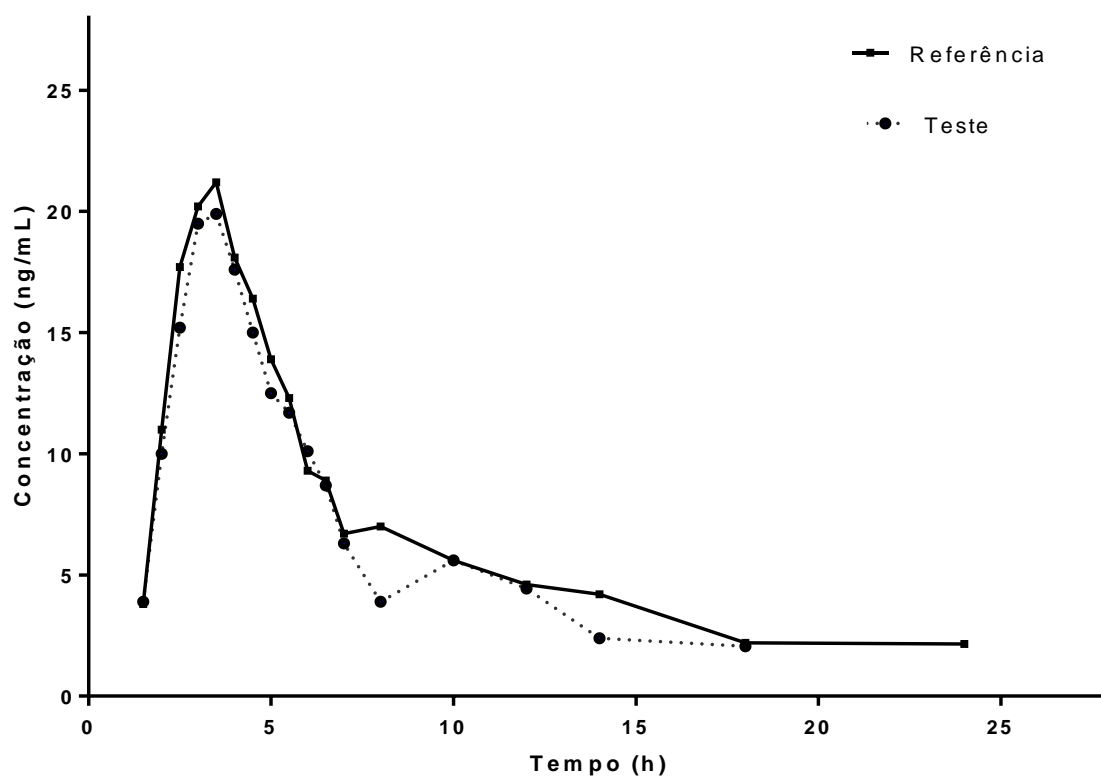
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	6,59	30,08	44,05	4,5	31,72	2,64	0,26
Referência	9,92	218,9	-	7	-	-	-

Voluntário 40



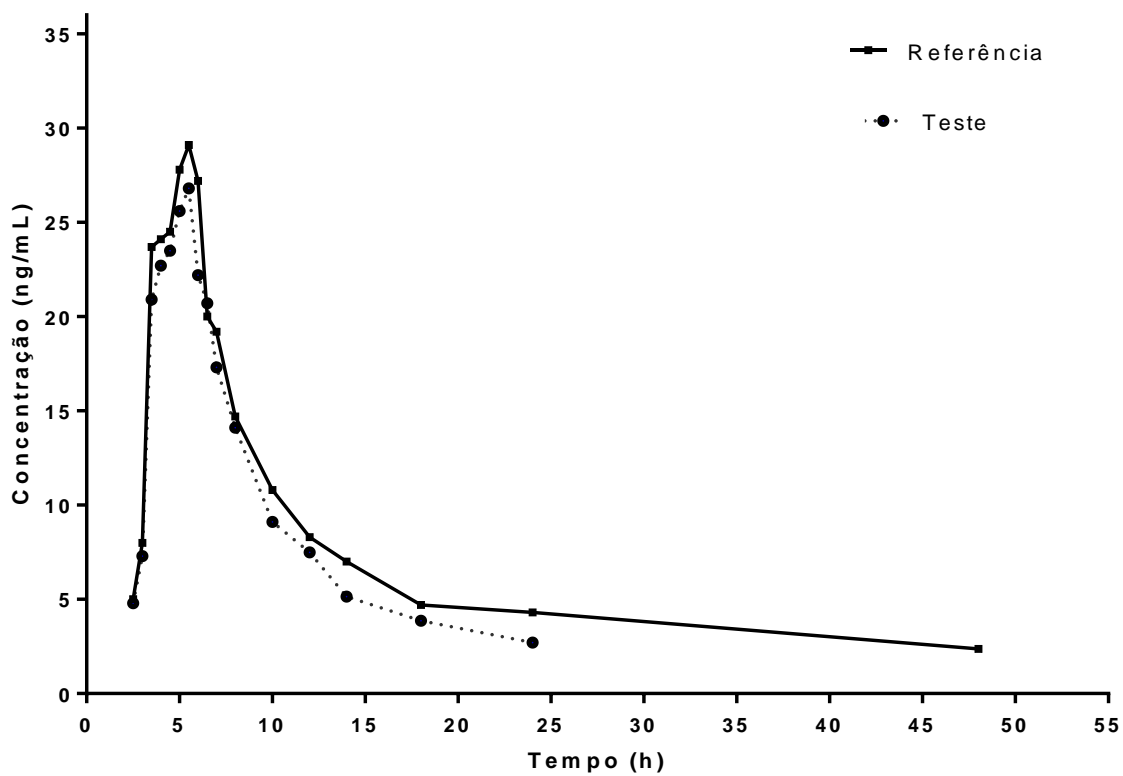
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	20,5	153,69	179,03	4,5	14,15	6,4	0,11
Referência	23,8	199,08	233,1	4,5	14,6	6,89	0,1

Voluntário 41



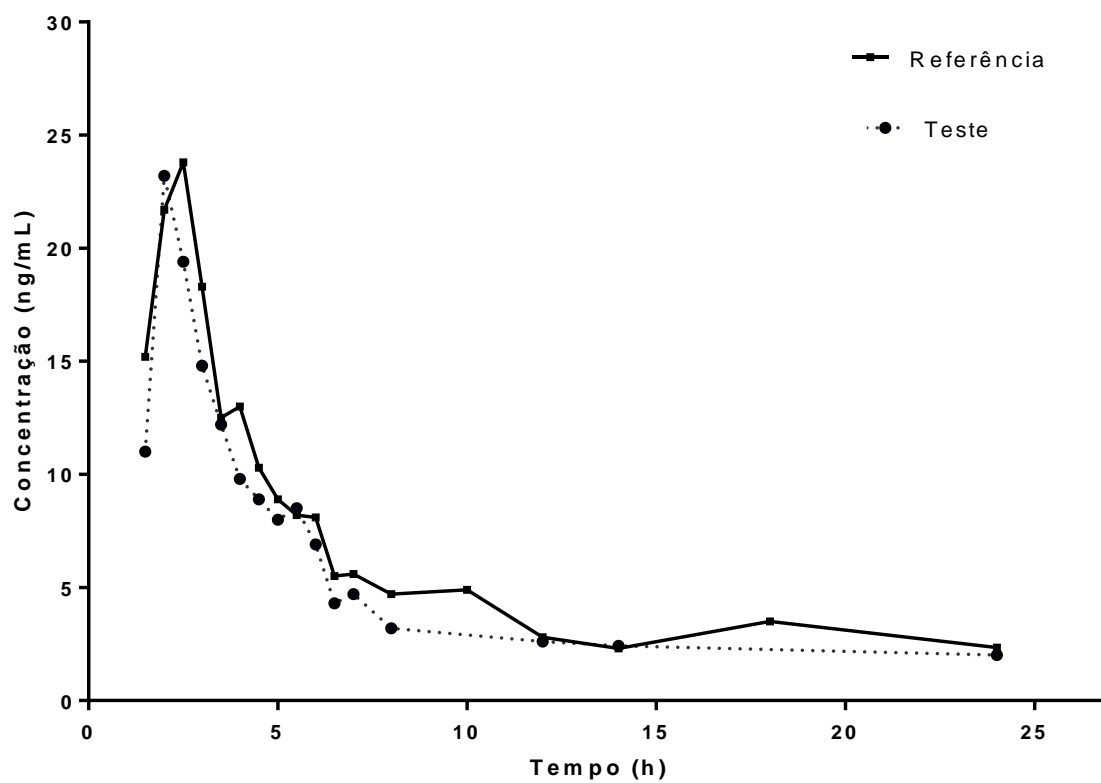
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	19,87	115,31	128,9	3,5	10,54	4,56	0,15
Referência	21,16	143,66	168,73	3,5	14,86	8,08	0,09

Voluntário 42



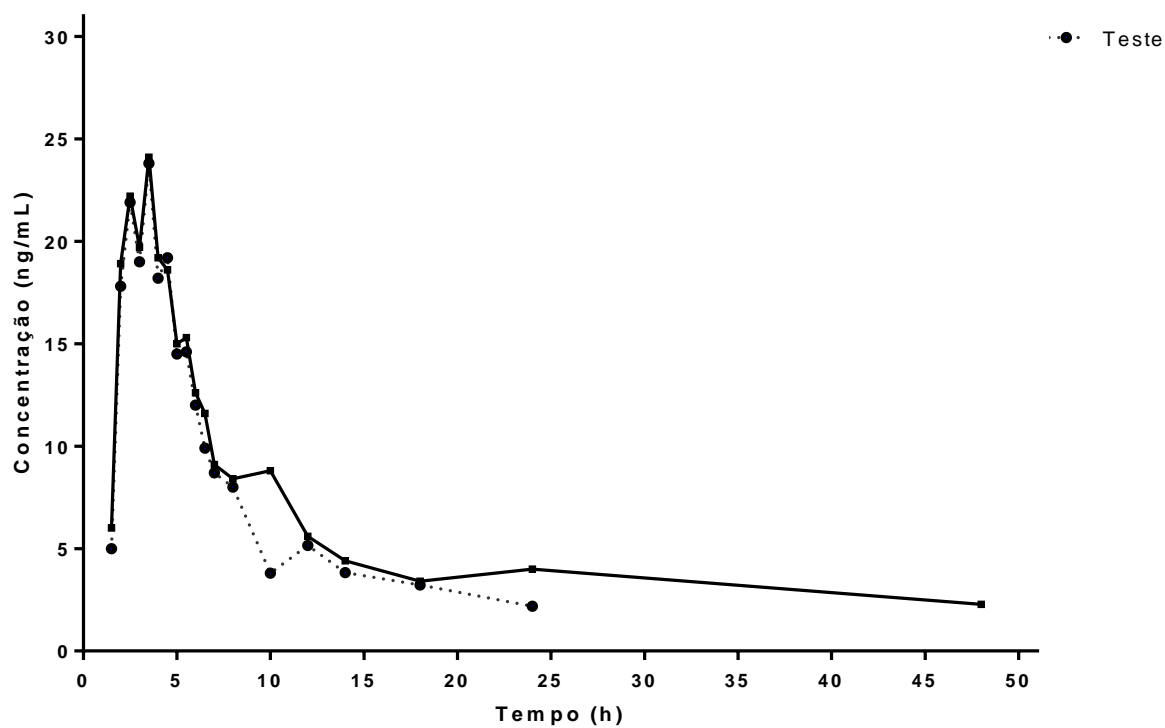
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	26,81	201,24	243,89	5,5	17,49	10,91	0,06
Referência	29,14	308,6	409,44	5,5	24,63	29,55	0,02

Voluntário 43



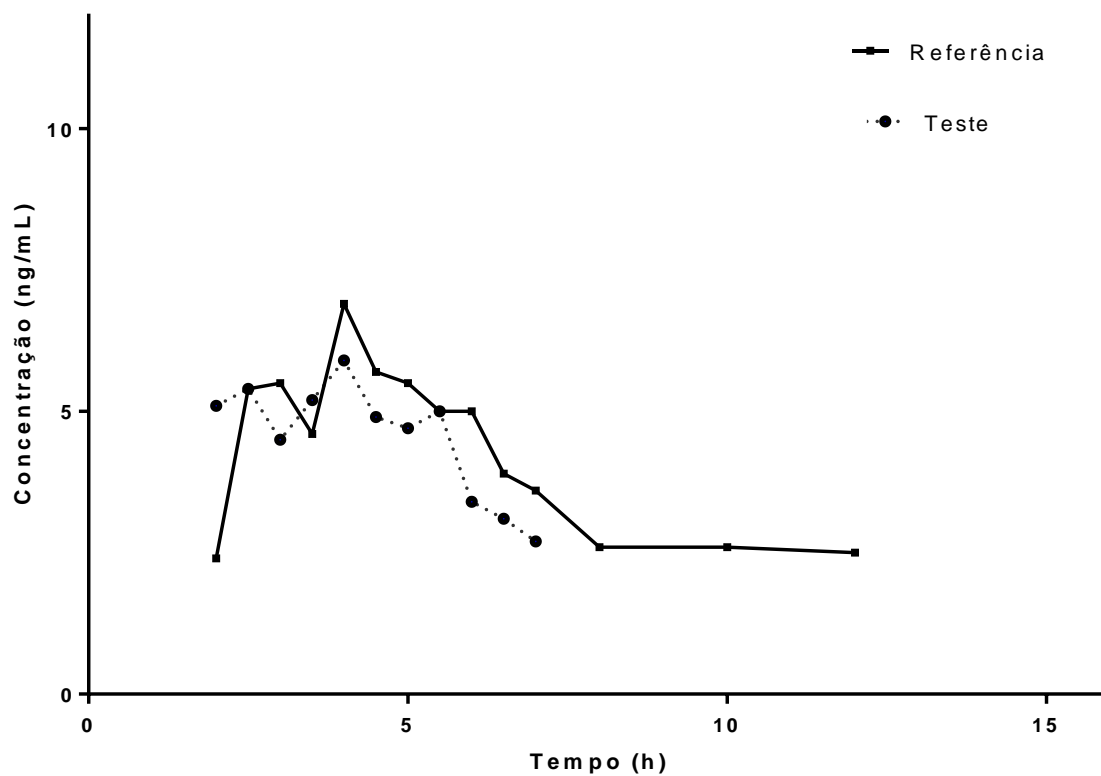
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	23,21	112,74	209,34	2	46,15	33,33	0,02
Referência	23,76	137,63	165,11	2,5	16,65	8,15	0,09

Voluntário 44



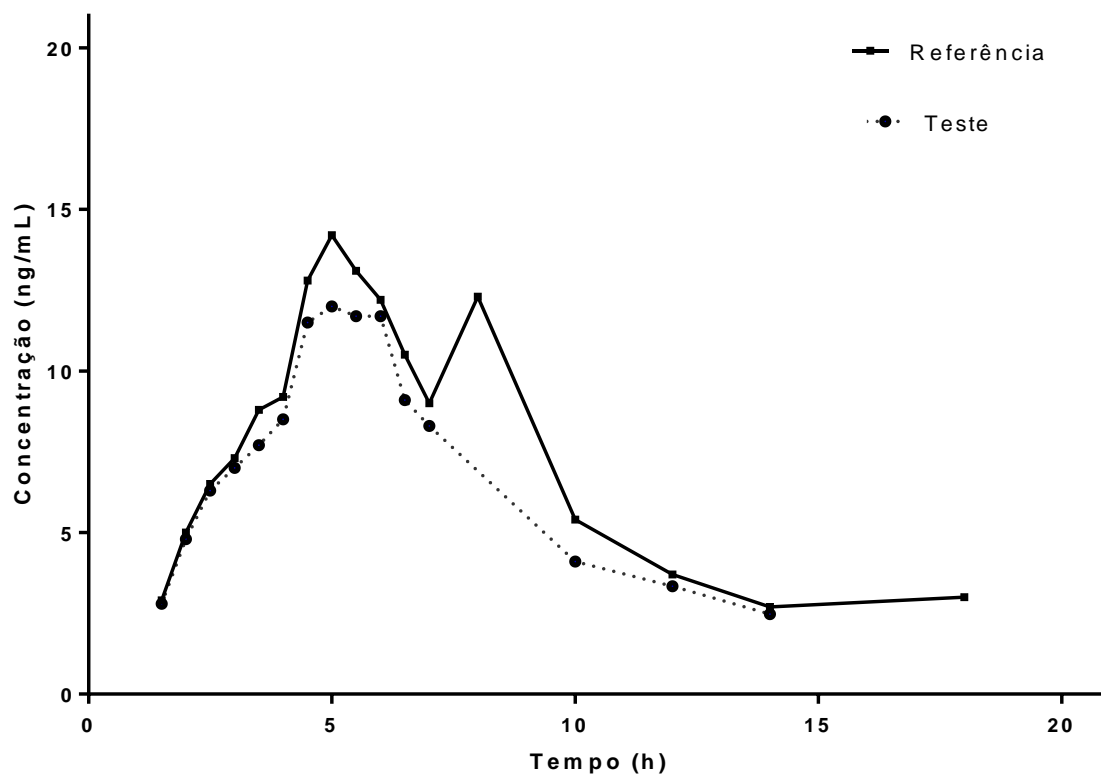
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	23,8	160,08	198,29	3,5	19,27	12,14	0,06
Referência	24,12	258,05	386,6	3,5	33,25	39,11	0,02

Voluntário 45



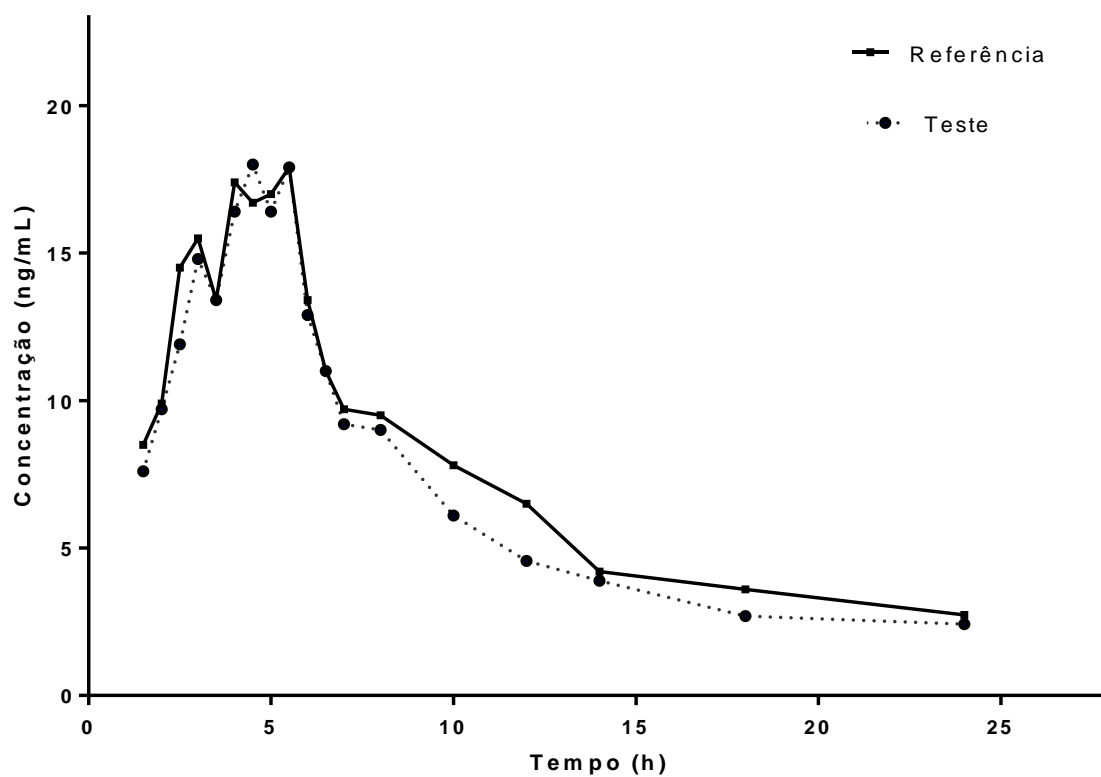
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	5,87	28,06	40,05	4	29,94	3,09	0,22
Referência	6,93	36,37	286,87	3,5	87,32	68,4	0,01

Voluntário 46



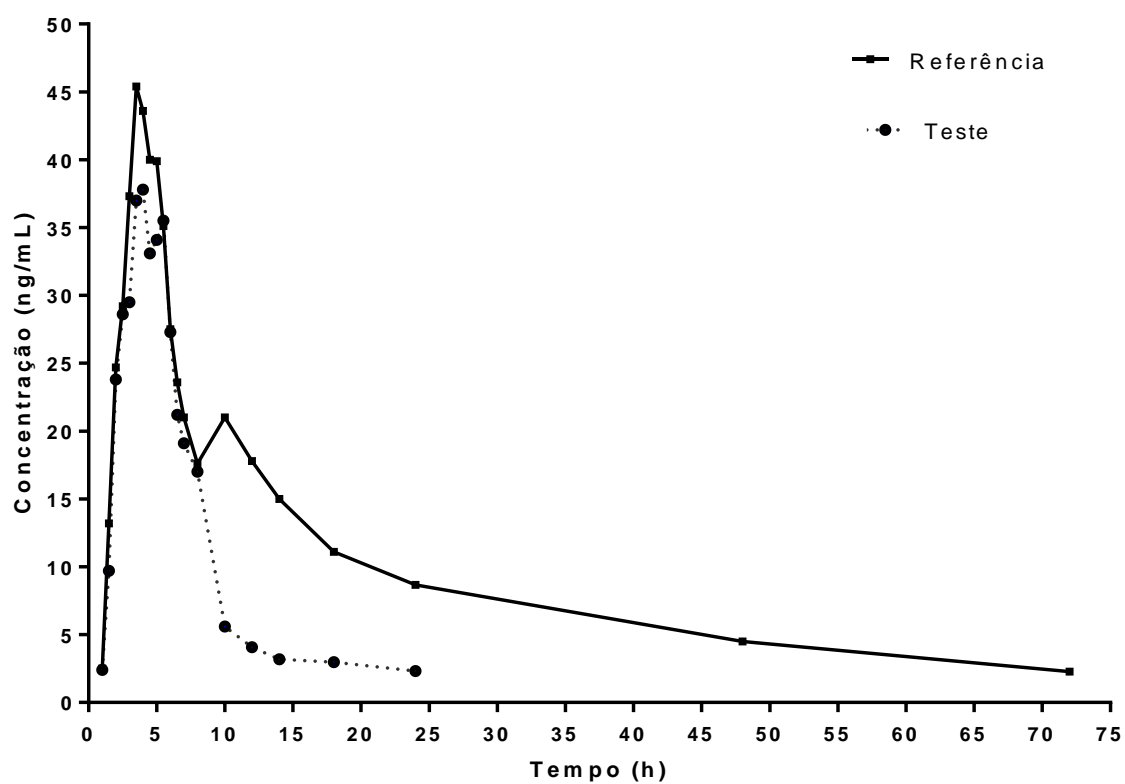
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	11,96	81,1	100,37	5	19,2	5,39	0,13
Referência	14,19	108,81	130,11	5	16,37	4,92	0,14

Voluntário 47



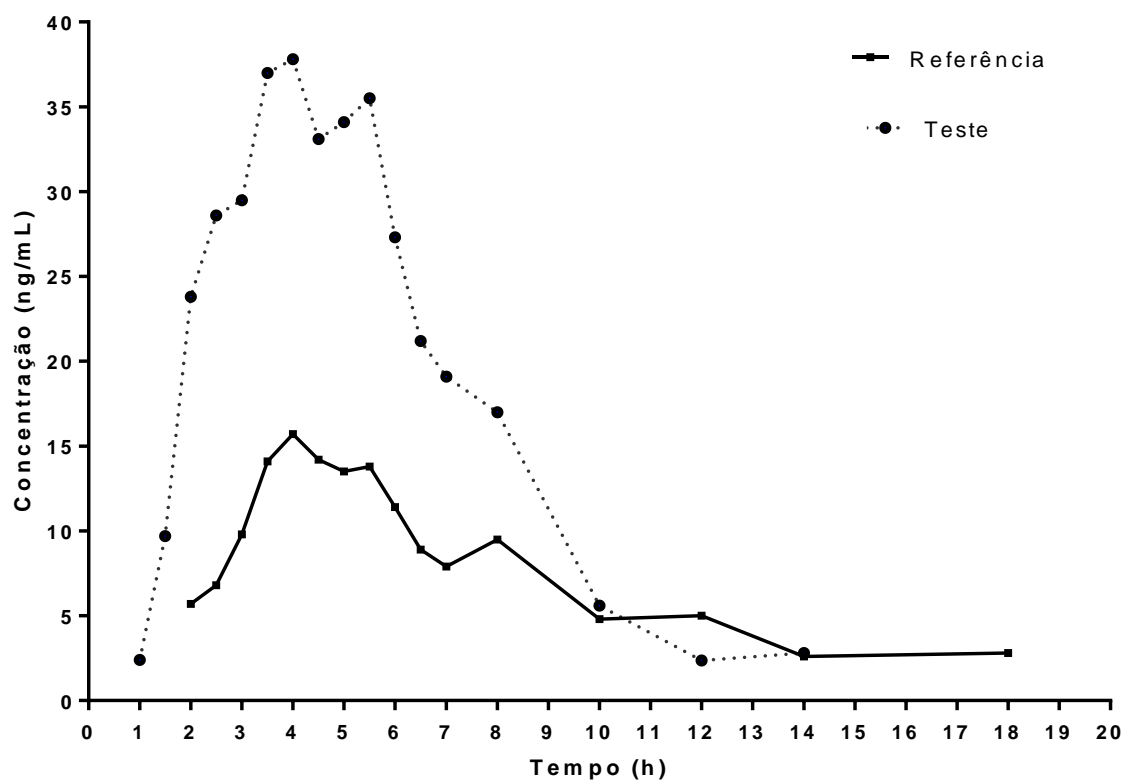
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	17,99	152,45	177,56	4,5	14,14	7,19	0,1
Referência	17,9	170,43	232,46	5,5	26,69	15,76	0,04

Voluntário 48



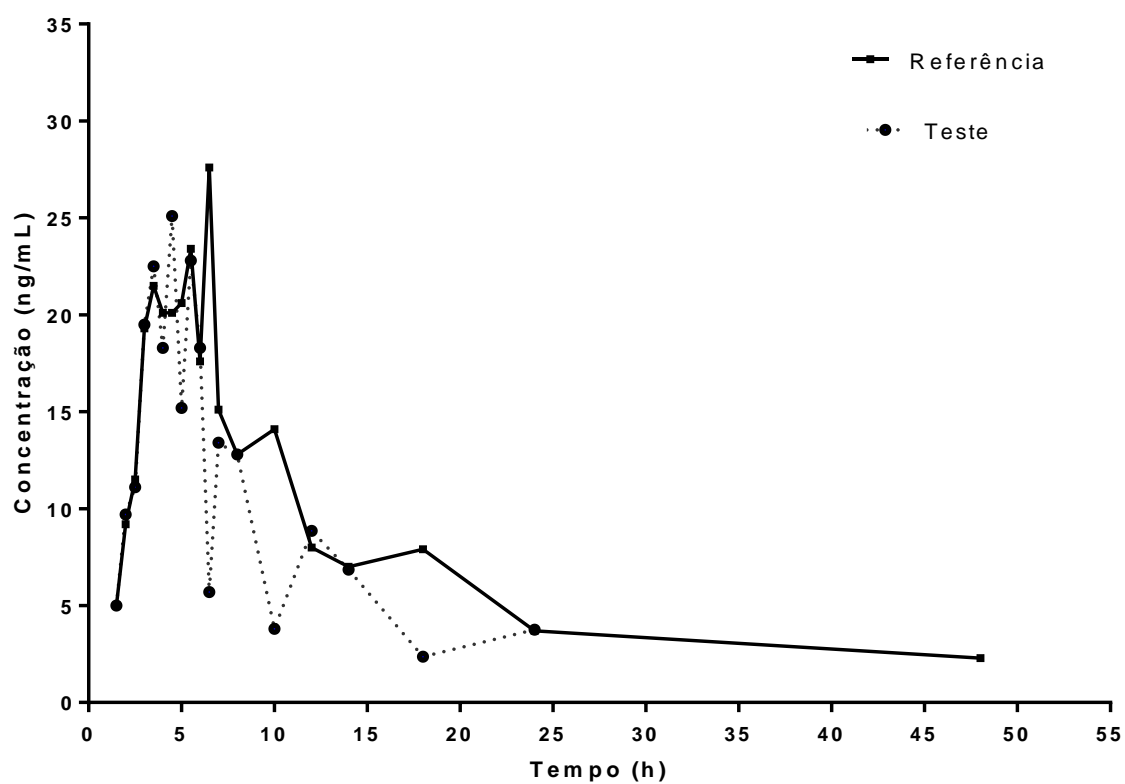
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	37,84	248,6	319,19	4	22,12	21,17	0,03
Referência	45,39	657,73	739,53	3,5	11,06	24,9	0,03

Voluntário 49



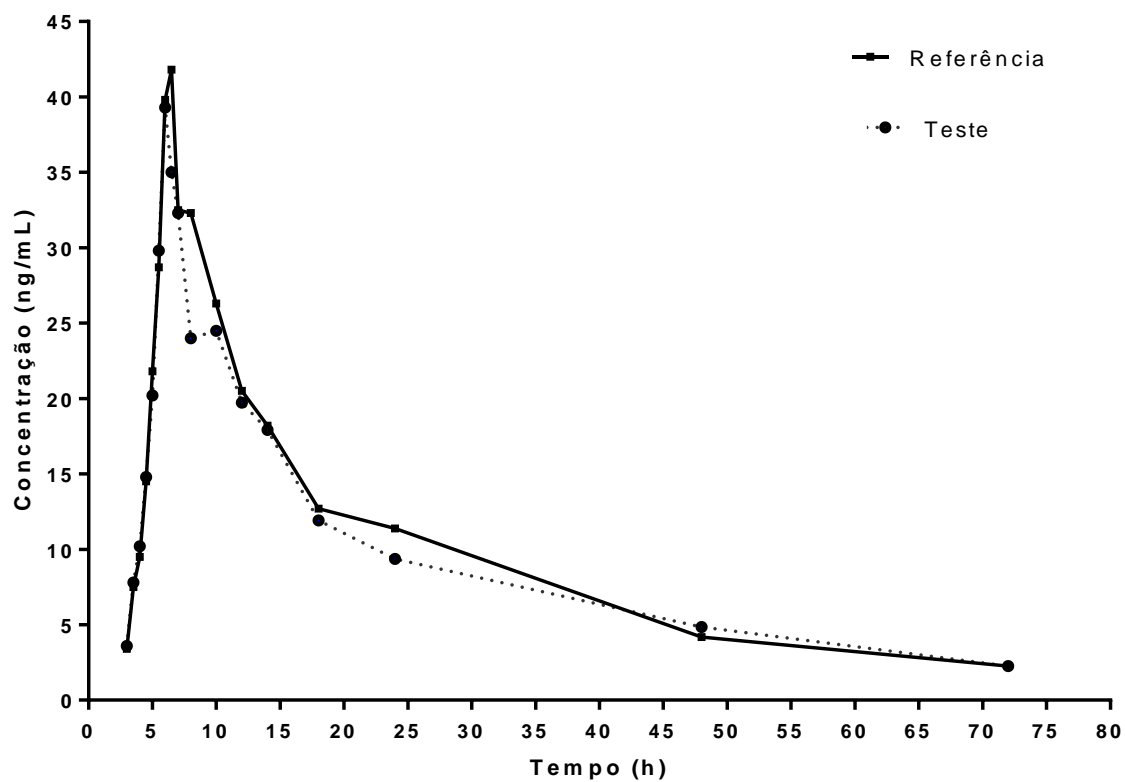
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	15,68	84,56	99,18	4	14,74	3,62	0,19
Referência	15,72	113,64	133,61	4	14,95	5,03	0,14

Voluntário 50



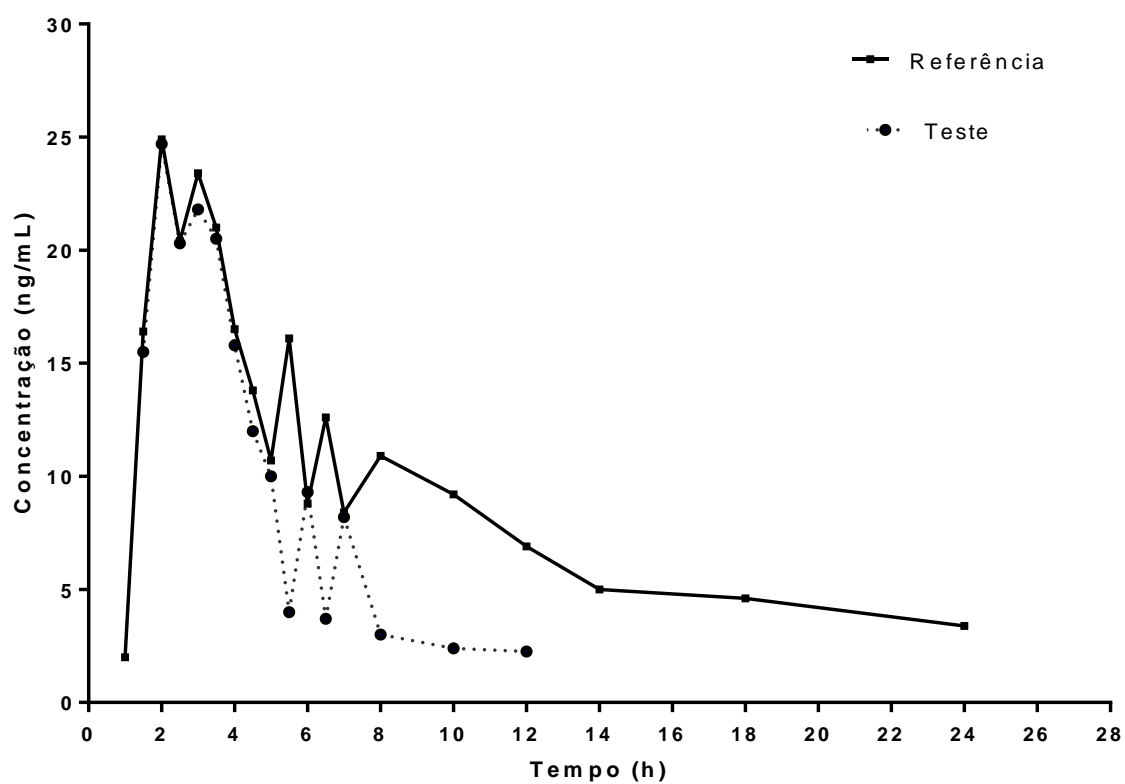
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	25,11	181,81	222,59	4,5	18,32	7,53	0,09
Referência	27,63	314,8	365,07	6,5	13,77	15,2	0,05

Voluntário 51



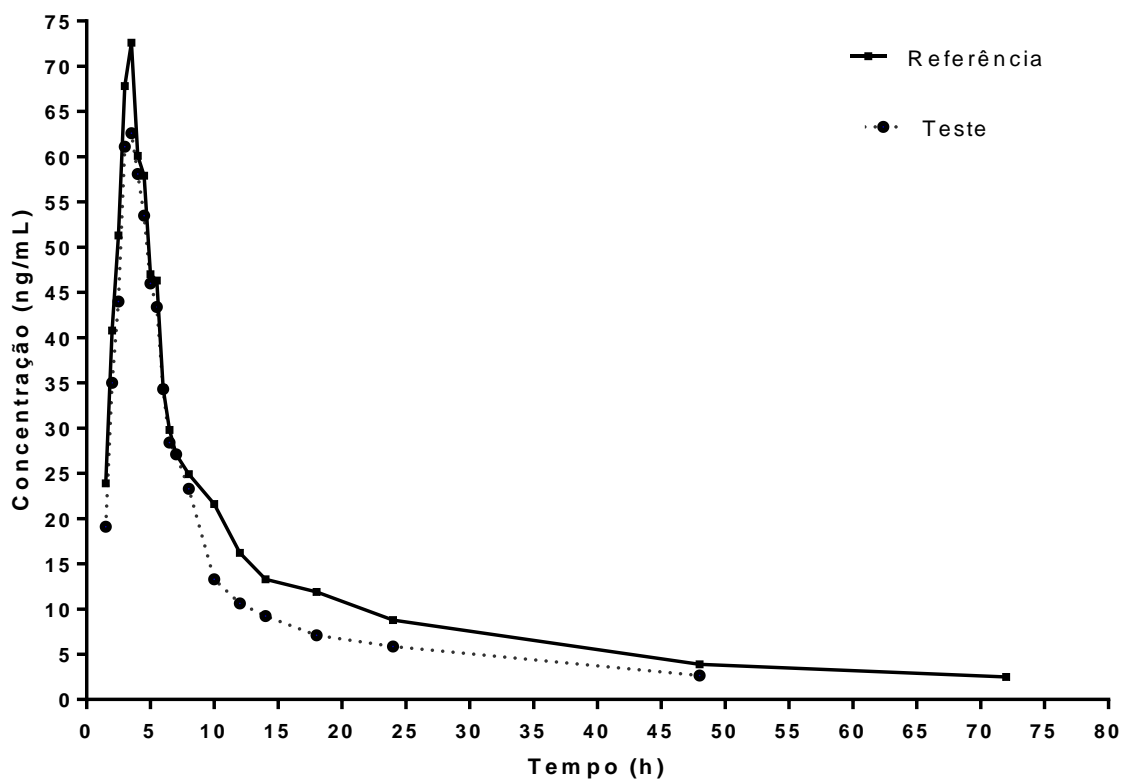
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	39,29	619,67	694,8	6	10,81	23	0,03
Referência	41,82	652,18	719,81	6,5	9,4	20,79	0,03

Voluntário 52



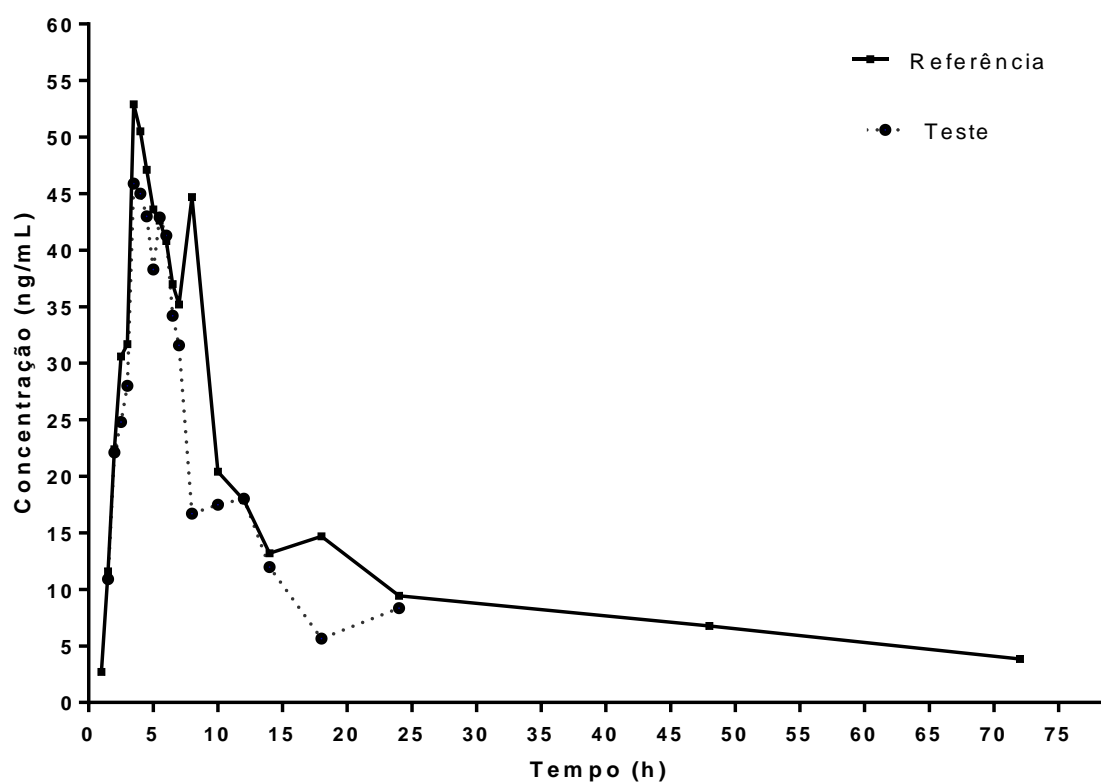
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	24,73	103	111,27	2	7,43	2,53	0,27
Referência	24,86	195,84	278,11	2	29,58	16,89	0,04

Voluntário 53



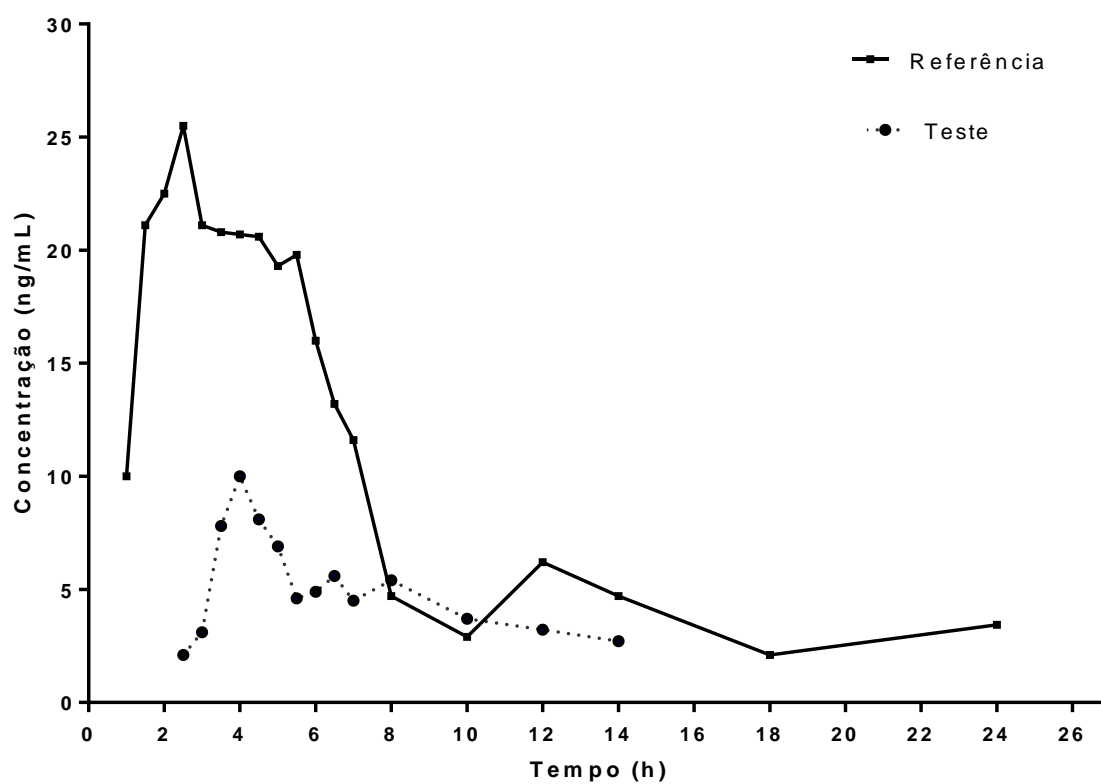
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	62,64	531,61	612,09	3,5	13,15	21,06	0,03
Referência	72,57	755,08	838,71	3,5	9,97	23,37	0,03

Voluntário 54



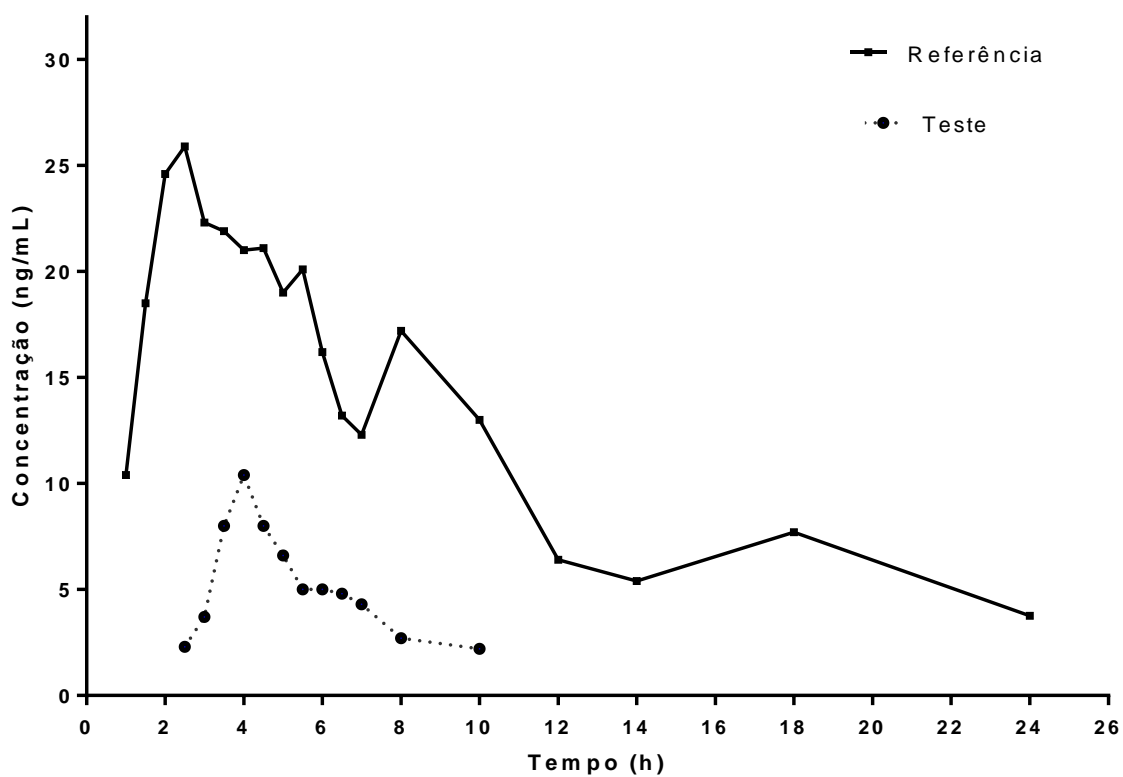
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	45,93	399,26	478,25	3,5	16,52	6,56	0,11
Referência	52,91	830,98	1036,3	3,5	19,81	37,04	0,02

Voluntário 55



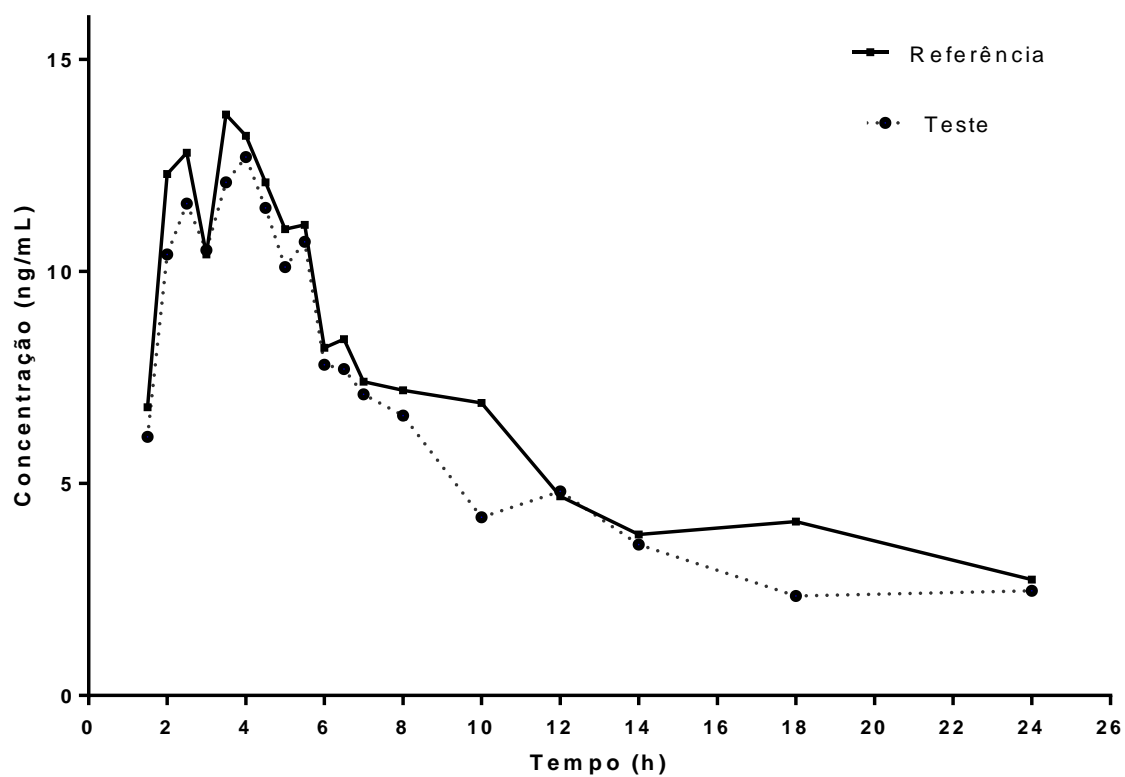
Produto	C _{max}	ASC _{0-t}	ASC _{0-Inf}	T _{max}	%ASC _{Extrap}	t _{1/2}	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	10	56,24	92,64	4	39,3	9,31	0,07
Referência	25,47	184,08	213,12	2,5	13,63	5,88	0,12

Voluntário 56



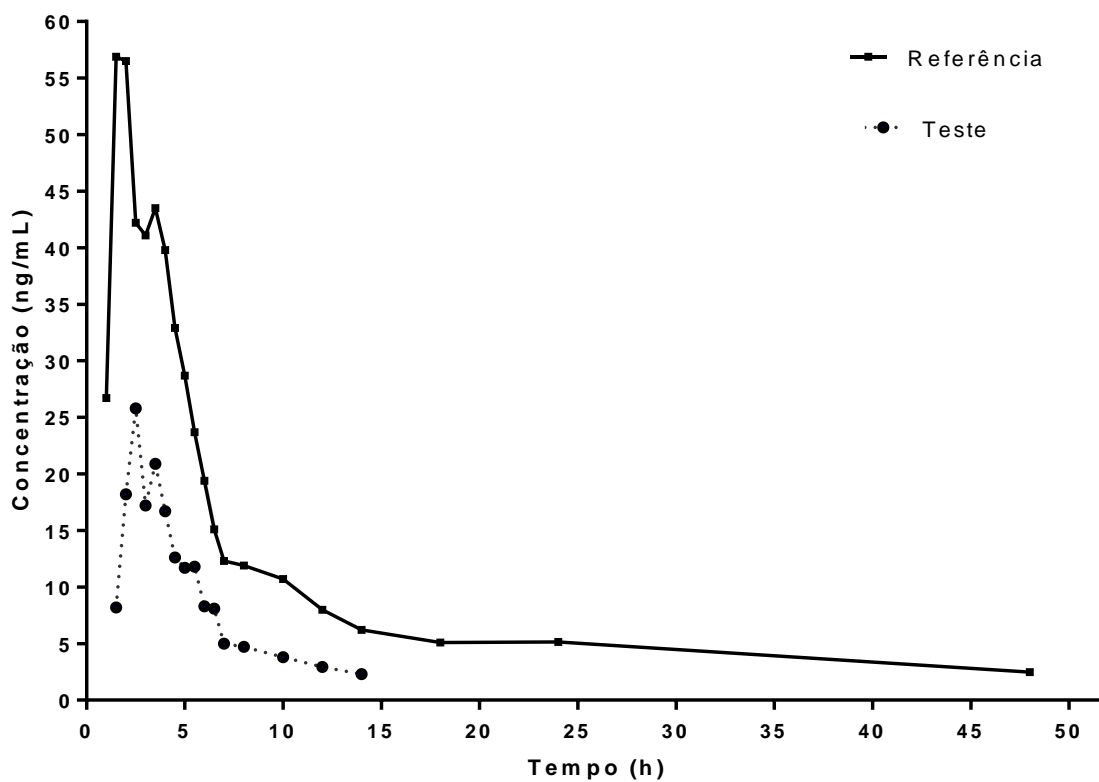
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	10,44	38,54	47,84	4	19,45	2,96	0,23
Referência	25,85	256,47	298,72	2,5	14,14	7,79	0,09

Voluntário 57



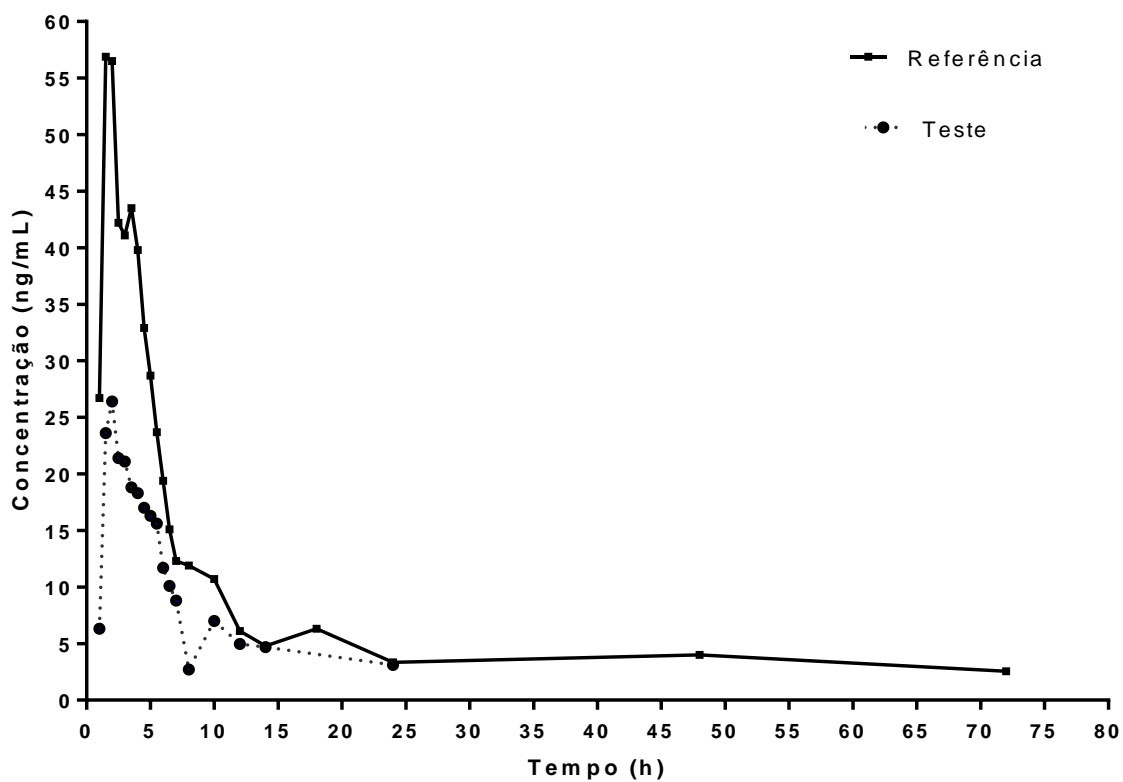
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	12,71	121,29	150,21	4	19,25	8,12	0,09
Referência	13,71	142,46	185,93	3,5	23,38	11,02	0,06

Voluntário 58



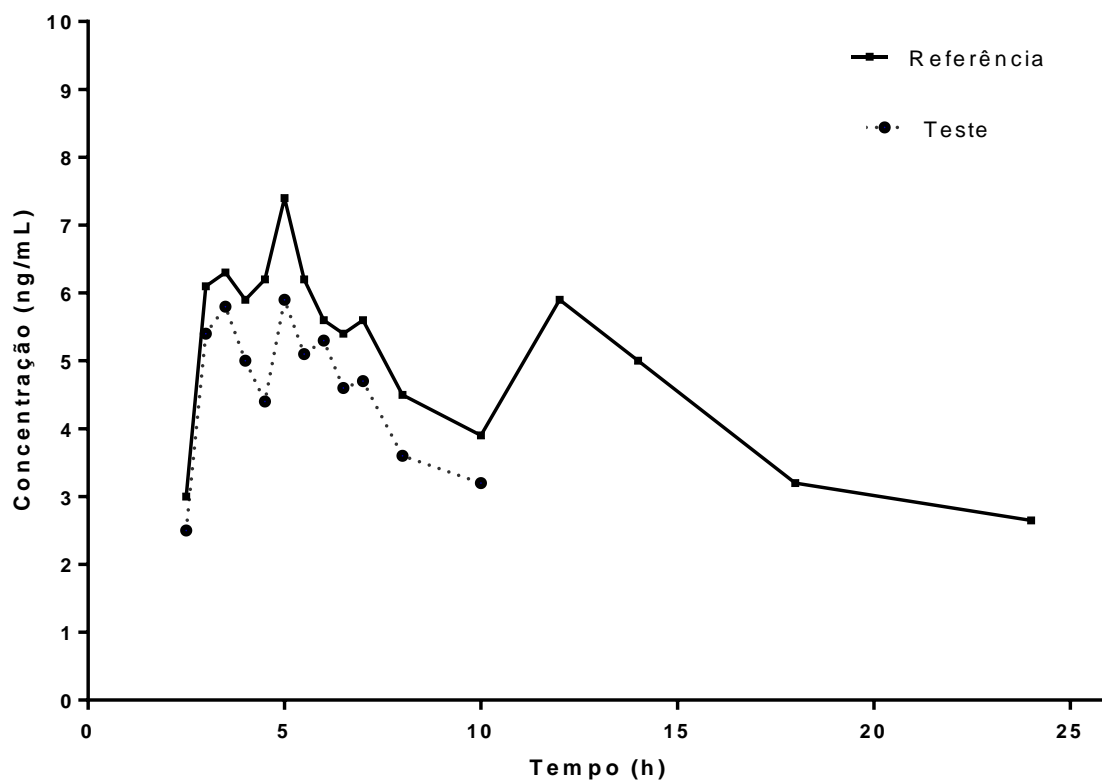
Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	25,81	109,82	128,18	2,5	14,32	5,53	0,13
Referência	56,87	430,67	523,77	1,5	17,78	26,18	0,03

Voluntário 59



Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	26,42	180,99	258,95	2	30,11	17,42	0,04
Referência	30,22	398,22	579,14	2	31,24	48,98	0,01

Voluntário 60



Produto	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Extrap}$	$t_{1/2}$	Kel
	ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL	h	%	h	1/h
Teste	5,91	36,65	64,38	5	43,08	5,96	0,12
Referência	7,39	97,66	136,73	5	28,57	10,22	0,07

APÊNDICE I : Parecer do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre duas formulações de Itraconazol (100mg), em participantes da pesquisa sadios do sexo masculino na condição de alimentado, sendo a formulação teste produzida pela Diffucap Chemobrás Química Farmacêutica Ltda, e a formulação de referência (Sporanox®) produzida pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Pesquisador: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58776916.5.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.684.532

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com finalidade de renovação de registro do Itraconazol produzido pela DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)/Ministério da Saúde. Trata-se de uma pesquisa com características metodológicas de um estudo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências, nos quais os participantes da pesquisa receberão, em cada período distinto, 01 cápsula do medicamento teste (Miconal 100 mg) ou 01 cápsula do medicamento de referência (Sporanox®). Em cada internamento, os participantes da pesquisa receberão o medicamento teste ou referência após dieta padrão específica que será servida trinta minutos antes da administração das formulações. Os medicamentos serão administrados em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, por período de tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco em estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre duas formulações de Itraconazol (100mg), em participantes da pesquisa sadios do sexo masculino na condição de alimentado,

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Telefone: (85)3366-8344

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 1.684.532

sendo a formulação teste produzida pela Diffucap Chemobrás Química Farmacêutica Ltda, e a formulação de referência (Sporanox®) produzida pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A participação do voluntário neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que sua participação no estudo resulte em benefício em função da administração do Itraconazol. Entretanto, ao participar deste Estudo o participante da pesquisa estará colaborando com a pesquisa brasileira para a manutenção de uma formulação de Itraconazol, segura e eficaz, para a população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O número planejado é de 60 participantes da pesquisa, que serão internados na Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina – UFC. Esta unidade é credenciada junto à Anvisa para realização de ensaios clínicos, e dispõe de uma estrutura assistencial própria, que consiste de: unidade para ensaios clínicos com 32 leitos; enfermaria com: carrinho de emergência com medicamentos necessários e padronizados pelo serviço de Farmácia; monitor cardíaco; oxímetro de pulso; desfibrilador; respirador; aspirador de secreções; Posto de enfermagem com: materiais de consumo médico-hospitalar; material para pequena cirurgia; balança antropométrica; tensiômetros; estetoscópios; cronômetros; termômetros; Estrutura laboratorial com equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários foram apresentados.

Recomendações:

Não temos recomendações específicas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_774610.pdf	16/08/2016 16:36:17		Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.684.532

Outros	CARTA_APRECIACAO_CEP_UFC_ITRACONAZOL.pdf	16/08/2016 16:34:37	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_INSTITUICAO_ITRACONAZOL.pdf	16/08/2016 15:43:17	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA_ITRACONAZOL.pdf	16/08/2016 15:42:32	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Outros	CV_LATTES_DRA_BETE.pdf	12/08/2016 12:15:21	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ITRACONAZOL.pdf	12/08/2016 12:14:29	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_ITRACONAZOL.pdf	12/08/2016 12:14:13	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_CONCORDANCIA_PESQUISADORES.pdf	12/08/2016 12:09:40	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ITRACONAZOL.pdf	12/08/2016 12:09:26	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_ESTUDO_ITRACONAZOL.pdf	12/08/2016 12:09:15	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 18 de Agosto de 2016

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br