



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

ANA PAULA DAJTENKO LEMOS

**AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE
DUAS FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL 30 MG EM VOLUNTÁRIOS SADIOS
DE AMBOS OS SEXOS.**

FORTALEZA

2019

ANA PAULA DAJTENKO LEMOS

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE
DUAS FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL 30 MG EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE
AMBOS OS SEXOS.

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.

Orientador: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Fortaleza

2019

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)

L1a LEMOS, ANA PAULA DAJTENKO.
AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS
FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL 30 MG EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS. /
ANA PAULA DAJTENKO LEMOS. – 2019.
209 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes..

1. LANSOPRAZOL. 2. EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA. 3. FARMACOCINÉTICA. I. Título.
CDD 615.1

ANA PAULA DAJTENKO LEMOS

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE
DUAS FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL 30 MG EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE
AMBOS OS SEXOS.

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: 28/03/2018.

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, por me fortalecer na fé.

Aos meus pais, Franciney e Valentina, pelo amor e apoio em todas as situações.

Ao meu irmão, Wictor, por sempre confiar no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me proporciona força e sabedoria nos momentos difíceis e me leva em Seus braços quando estou muito cansada para caminhar.

Aos meus pais, Franciney Lemos e Valentina Lemos, por sempre me incentivarem a ser melhor e a nunca desistir dos meus sonhos.

A minha orientadora, profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes pelos seus ensinamentos no decorrer do mestrado.

Ao Dr. Demétrius Fernandes do Nascimento por sempre esclarecer dúvidas pertinentes e me auxiliar na execução desse trabalho.

As secretarias da UNIFAC, Fábria Lima e Maria Teresa Rocha, pelo apoio ao longo desses anos, pela torcida e pelas palavras de incentivo quando era necessário.

Aos professores da pós-graduação, que contribuíram para a expansão dos meus conhecimentos.

Aos membros da banca de qualificação, pela disponibilidade do tempo e pelas observações pertinentes sobre a dissertação.

A minha amiga Livia Maria Nobre, por estar presente em todos os momentos da minha vida, pelo apoio e pelas risadas que me proporciona.

Aos meus amigos de infância, Tayná Ramos, Marília Rodrigues e Gustavo Leite, por sempre estarem ao meu lado, nos bons e maus momentos.

Aos meus amigos Ana Thais Paiva, Mariane Jhoyce e Wilson Lima, Gláucia Maia, Vlândia por me incentivarem, me auxiliarem nas horas difíceis e pela alegria que proporcionam aos meus dias.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e Instituto Claude Bernard pelo auxílio financeiro e estrutural para realização desse trabalho.

“Confia os teus cuidados ao Senhor e Ele te
sustará; jamais permitirá que o justo seja
abalado.”

Salmos 55:22.

RESUMO

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL 30 MG EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS. Ana Paula Dajtenko Lemos. Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, 2018.

Após a publicação da RDC nº133 e nº134 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2003, que determinavam a obrigatoriedade de realização de estudos de biodisponibilidade relativa para similares, foi possível garantir a intercambialidade segura e eficaz entre tais medicamentos e os de referência, equiparando o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de ambos. O presente estudo objetivou avaliar comparativamente a biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre duas formulações de Lansoprazol 30 mg sob a forma de cápsula gelatinosa dura em 60 voluntários sadios, de ambos os sexos, com idade média de 24,4 ($\pm 2,45$) anos. Foi realizado um estudo aberto, aleatorizado, cruzado, com dois períodos em que os voluntários receberam, em cada período, uma cápsula do medicamento teste (T) ou do medicamento referência (R), seguido por coletas de sangue em intervalos regulares, respeitando-se o *washout* de 7 dias entre um período e outro. A determinação do fármaco no plasma sanguíneo foi realizada por HPLC-MS/MS. A etapa estatística ocorreu com o auxílio do *software Phoenix WinNonlin Professional Network Edition 7.0* para o cálculo do intervalo de confiança de 90% (IC90) construído para a razão das médias geométricas dos parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , que deveriam estar dentro do intervalo de 80-125%. Os valores obtidos para o parâmetro C_{max} , 1094,29 ng/mL (R) e 1176,70 ng/mL (T), ASC_{0-t} , 4081,28 ng . h/mL (R) e 4120,02 ng . h/mL (T) e ASC_{0-inf} , 4208,88 ng . h/mL (R) e 4254,92 ng . h/mL (T) foram condizentes com estudos anteriormente realizados. Para o parâmetro C_{max} obteve-se o IC90 de 100,43%-115,3%, ASC_{0-t} obteve-se a IC90 de 97,64%-104,36% e ASC_{0-inf} , IC90 de 97,29%-105,04%, considerando-se a formulação teste x referência, respectivamente. Ao analisar os resultados dos IC90 para C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} pode-se inferir que a formulação teste é bioequivalente à formulação referência, para velocidade e extensão de absorção.

Palavras-chave: Lansoprazol. Equivalência Terapêutica. Farmacocinética.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF RELATIVE BIODISPONIBILITY/BIOEQUIVALENCE BETWEEN TWO FORMULATIONS OF LANSOPRAZOL 30 MG IN HEALTHY VOLUNTEERS OF BOTH SEX.

Ana Paula Dajtenko Lemos. Advisor: Prof. PhD. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Masters dissertation. Postgraduate Program in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, 2018.

After the publication of RDC n°133 and n°134 by the National Agency of Sanitary Vigilance in 2003 which determined the obligation to carry out studies of relative bioavailability for similar, it was possible to guarantee the safe and effective interchangeability between such medicines and the reference ones, equating the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of both. The present study aimed to compare the relative bioavailability/bioequivalence between two formulations of Lansoprazole 30 mg as a hard gelatin capsule in 60 healthy volunteers of both sexes, with a mean age of 24.4 (\pm 2.45) years. An open, randomized, cross-over study was carried out with two periods in which the volunteers received in each period one capsule of the test drug (T) or the reference medicine (R) followed by blood sampling at regular intervals if the washout of 7 days between one period and another. The determination of the drug in the blood plasma was performed by HPLC-MS/MS. The statistical step was performed using the Phoenix WinNonlin Professional Network Edition 7.0 software to calculate the 90% confidence interval (IC₉₀) constructed for the ratio of the geometric means of the parameters C_{max}, ASC_{0-t}, ASC_{0-inf} which should be within the range of 80-125%. The values obtained for the parameter C_{max}, 1094.29 ng/mL (R) and 1176.70 ng/mL (T), ASC_{0-t}, 4081.28 ng.h/mL (R) and 4120.02 ng.h /mL (T) and ASC_{0-inf}, 4208.88 ng.h/mL (R) and 4254.92 ng.h/mL (T) were consistent with previous studies. For the C_{max} parameter IC₉₀ was obtained from 100.43% -115.3%, ASC_{0-t} obtained IC₉₀ of 97.64% - 104.36% and ASC_{0-inf}, IC₉₀ of 97.29% - 105.04%, considering the test formulation x reference respectively. By analyzing the results of IC₉₀ for C_{max}, ASC_{0-t}, ASC_{0-inf} it can be inferred that the test formulation is bioequivalent to the reference formulation for speed and extent of absorption.

Keywords: Lansoprazole. Therapeutic Equivalence. Pharmacokinetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fases do processo de desenvolvimento de novos medicamentos.....	19
Figura 2 –Mecanismos moleculares envolvidos na síntese de ácido clorídrico no interior da célula parietal.....	24
Figura 3 –Estrutura química do lansoprazol.....	26
Figura 4 – Ativação do lansoprazol em meio ácido.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Concentração plasmática média classificada por teste e referência.....	62
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Informações químicas sobre o lansoprazol.....	26
Tabela 2 – Parâmetros de detecção.....	49
Tabela 3 – Soluções de trabalho para o preparo do padrão de calibração e controle de qualidade.....	51
Tabela 4 – Soluções de trabalho para o preparo do padrão interno.....	51
Tabela 5 – Resumo dos dados antropométricos obtidos.....	58
Tabela 6 – Exatidão e precisão das amostras de LIQ.....	60
Tabela 7 – Exatidão e precisão das amostras de CQ.....	60
Tabela 8 – Intervalos de confiança, média geométricas e p-valores calculados para os parâmetros primários.....	62
Tabela 9 – Resultados dos parâmetros farmacocinéticos obtidos em estudos anteriores com Lansoprazol 30 mg cápsula gastroresistente.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a Curva
B.P.M	Batimentos por Minuto
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
Cl ⁻	Cloreto
C _{máx}	Concentração Plasmática Máxima
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQ	Controle de Qualidade
CRF	Formulário de Relato de Caso
CYP	Citocromo P
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
ECG	Eletrocardiograma
ECL	Células Enterocromafins
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GPCR	Receptor Acoplado a Proteína G
h	Hora
H ⁺	Hidrogênio
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBP	Inibidor aa Bomba de Prótons
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IN4	Instrução Normativa N°4
K ⁺	Potássio
K _{el}	Constante de Eliminação
Kg	Quilogramas
LC-MS	Cromatografia Líquida Acoplada ao Espectrômetro de Massas

LIQ	Limite Inferior de Quantificação
LTDA	Limitada
m ²	Metro Quadrado
min	Minuto
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NCS	Não Clinicamente Significativo
Nd	Não Disponível
NO	Óxido Nítrico
°C	Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Organização Pan Americana de Saúde
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGI ₂	Prostaglandina I ₂
Ph	Potencial Hidrogeniônico
Pka	Potencial da Constante de Acidez
POP	Procedimento Operacional Padrão
Rpm	Rotações por Minuto
SNE	Sistema Nervoso Entérico
T _{1/2}	Tempo de Meia Vida
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Temp.	Temperatura
TGI	Trato Gastrointestinal
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
T _{máx}	Tempo para Atingir a Concentração Máxima
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Aspectos éticos em pesquisa clínica.....	16
1.2	Fases da pesquisa clínica.....	18
<i>1.2.1</i>	<i>Fase I.....</i>	<i>19</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Fase II.....</i>	<i>20</i>
<i>1.2.3</i>	<i>Fase III.....</i>	<i>20</i>
<i>1.2.4</i>	<i>Fase IV.....</i>	<i>20</i>
1.3	Ensaio de biodisponibilidade e bioequivalência.....	21
1.4	Fisiologia da secreção gástrica.....	23
1.5	Farmacologia do lansoprazol.....	26
2	JUSTIFICATIVA.....	30
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	Objetivo geral.....	31
3.2	Objetivos específicos.....	31
4	METODOLOGIA.....	32
4.1	Protocolo clínico.....	32
<i>4.1.1</i>	<i>Tipo do estudo.....</i>	<i>32</i>
<i>4.1.2</i>	<i>Local do estudo.....</i>	<i>32</i>
<i>4.1.3</i>	<i>População do estudo.....</i>	<i>32</i>
<i>4.1.3.1</i>	<i>Seleção.....</i>	<i>32</i>
<i>4.1.3.2</i>	<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>33</i>
<i>4.1.3.3</i>	<i>Critérios de exclusão.....</i>	<i>33</i>
<i>4.1.3.3.1</i>	<i>Problemas relacionados com o fármaco.....</i>	<i>33</i>
<i>4.1.3.3.2</i>	<i>Doenças ou problemas de saúde.....</i>	<i>34</i>
<i>4.1.3.3.3</i>	<i>Hábitos e dependências.....</i>	<i>35</i>
<i>4.1.3.3.4</i>	<i>Outras condições.....</i>	<i>35</i>
<i>4.1.3.4</i>	<i>Critérios de retirada do voluntário do estudo.....</i>	<i>35</i>
<i>4.1.3.4.1</i>	<i>Solicitação do voluntário.....</i>	<i>35</i>
<i>4.1.3.4.2</i>	<i>A critério do investigador.....</i>	<i>36</i>
4.1.4	Restrições e proibições.....	36

4.1.4.1	<i>Medicamentos</i>	36
4.1.4.2	<i>Dieta</i>	37
4.1.4.3	<i>Outras restrições quanto a terapia e conduta</i>	37
4.2	Parâmetros clínicos e exames laboratoriais	37
4.3	Delineamento do estudo	39
4.3.1	<i>Formulações estudadas</i>	39
4.3.2	<i>Randomização</i>	39
4.4	Confinamento e internamento dos voluntários	42
4.4.1	<i>Horários de jejum e alimentação</i>	43
4.4.2	<i>Administração de medicamentos</i>	43
4.4.2.1	<i>Washout</i>	43
4.4.2.2	<i>Posologia e cronograma de coletas</i>	43
4.4.2.3	<i>Sinais vitais</i>	44
4.4.2.4	<i>Eventos adversos e procedimentos de urgência</i>	44
4.5	Aspectos Éticos	45
4.5.1	<i>Termo de consentimento livre e esclarecido</i>	46
4.5.2	<i>Confidencialidade</i>	46
4.6	Parâmetros farmacocinéticos avaliados	46
4.7	Protocolo analítico	47
4.7.1	<i>Validação pré-estudo</i>	47
4.7.2	<i>Preparo dos padrões de calibração, controles de qualidade e padrão de diluição</i>	50
4.7.3	<i>Preparo da corrida analítica</i>	52
4.7.3.1	<i>Construção da lista de amostra</i>	52
4.7.3.2	<i>Condução e avaliação das corridas analíticas</i>	53
4.7.3.3	<i>Controle de qualidade</i>	54
4.7.4	<i>Reanálises</i>	54
4.7.5	<i>Recebimento e armazenamento das amostras</i>	55
4.7.6	<i>Cálculo de concentração das amostras</i>	57
4.7.7	<i>Validação do estudo entre listas</i>	57
4.8	Análise Estatística	57
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
5.1	Dados antropométricos	58

5.2	Sinais vitais e eventos adversos.....	58
5.3	Exames laboratoriais.....	59
5.4	Validação da metodologia analítica.....	59
5.5	Análise farmacocinética.....	60
6	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	APENDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
	APENDICE B – HORÁRIOS E COMPOSIÇÃO DA ALIMENTAÇÃO	80
	APENDICE C – DADOS ANTROPOMÉTRICOS LANSOPRAZOL	81
	APENDICE D – RESUMO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA	84
	APENDICE E – EXAMES LABORATORIAIS	87
	APENDICE F – REAÇÕES ADVERSAS DOCUMENTADAS	93
	APENDICE G – PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTES AO TRATAMENTO R	94
	APENDICE H – PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTES AO TRATAMENTO T	96
	ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	98
	ANEXO 2 – DATAS E HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	101
	ANEXO 3 – CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS	104
	ANEXO 4 – SINAIS VITAIS	164
	ANEXO 5 – GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO	179

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos éticos em pesquisa clínica

Após a Segunda Guerra Mundial, em 1946; onde diversos abusos envolvendo seres humanos ocorreram, como, estudos em que prisioneiros de guerra eram testados, sem o consentimento deles, muitas vezes, até a morte; foi criado o Código de Nuremberg, que, pela primeira vez, orientou a realização de estudos em seres humanos. O Código definiu a necessidade de realização de ensaios pré-clínicos antes da pesquisa em humanos que assegurem uma relação risco x benefício positiva aos voluntários. Além disso, estabeleceu a importância da existência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos voluntários, de inteira responsabilidade do pesquisador em questão, devidamente qualificado para realização do estudo (KIPPER, 2010). Mesmo após a criação desse documento, abusos e escândalos que feriam a voluntariedade em pesquisas clínicas continuaram ocorrendo.

Em 1964, foram estabelecidas regras relacionadas à pesquisa clínica com a Declaração de Helsinque desenvolvida pelo *World Medical Association*, que ampliava aspectos anteriormente descritos no Código de Nuremberg. Já passou por revisões em 7 países, a mais recente, publicada em 2013, substituiu todas as versões anteriores e é considerada importante referência internacional para definição de aspectos éticos em pesquisa clínica. Afirma que o bem-estar do ser humano deve ser considerado prioridade, estando acima dos interesses da ciência e da sociedade, além de diferenciar a pesquisa clínica com objetivo terapêutico da pesquisa não terapêutica, com objetivo científico (SOUSA; FRANCO; FILHO, 2012).

No Brasil, 20 anos após a publicação da Declaração de Helsinque, foram estabelecidas as primeiras normas que orientavam a pesquisa com seres humanos com a publicação da resolução CNS 1 de 1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), já sugerindo a criação de Comitês de Ética em Pesquisa. Porém, devido ao impacto mínimo causado por tal resolução, em 1996, o CNS implementou as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos com a Resolução nº 196/96 (FILHO, 2007). É considerado um marco na definição de normas para pesquisa clínica no país, estabelecendo o Sistema CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) / CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), além de determinar que toda pesquisa que envolva seres humanos deve ser avaliada pelo por esse sistema antes de ser iniciada (BARBOSA *et al.*, 2011).

Em 2012, foi instituída a resolução RDC nº 466/12 do Conselho Nacional de

Saúde, que revogou a Resolução CNS 196/96 e determinou que a pesquisa clínica deve estar fundamentada em princípios éticos que garantam o respeito à dignidade humana, a autonomia do indivíduo e a não maleficência do estudo. A garantia desses princípios seria realizada por meio do consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa, indivíduos ou grupos, que deverá ser aprovado, previamente, pelo CEP e assinado por todos os participantes do estudo (BRASIL, 2012). Definiu, também, de modo claro, o termo Comitê de Ética e Pesquisa:

Comitês de Ética e Pesquisa-CEP-Colegiados interdisciplinares e independentes, com “múnus público”, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (BRASIL, 2012).

Se necessário, pode haver uma segunda avaliação, realizada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que constituem instâncias colegiadas com função consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao CNS, com a função de orientar e coordenar o sistema envolvendo questões éticas em estudos clínicos. Atualmente, além do CEP e do CONEP, a ANVISA também atua através da orientação de aspectos regulatórios de tais estudos no Brasil. (BRASIL, 2012).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, em 1995, o *Guideline for good clinical practice for trials on pharmaceutical products* (ICH-GCP), documento que também constitui importante guia internacional, orientando a pesquisa em seres humanos. Em 2016, foi publicado um adendo que determinava atualizações do guia. O ICH-GCP permitiu a padronização das boas práticas em pesquisa clínica, principalmente entre países da União Europeia, Japão e Estados Unidos, garantindo a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos, priorizando o bem-estar dos indivíduos participantes da pesquisa (ICH, 1996). Desse documento não participavam países da América, sendo, posteriormente, em 2005, criado o guia: “Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas” por países da Organização Pan Americana da Saúde (PAS), com normas seguidas pelo Brasil. Representa um conjunto de diretrizes e regulamentações de qualidade de ética e científica em que devem ser baseados o delineamento, a implementação, as auditorias e as conclusões dos ensaios clínicos (BRASIL, 2010). Dessa forma, o seguimento do GCP, garante a qualidade, a segurança e a validação dos testes realizados em seres humanos, já que uniformiza a coleta de dados e a realização do estudo clínico em qualquer centro de pesquisa dos países da América (LIMA et al., 2014) .

Em 2009, a ANVISA criou a Instrução Normativa nº4 (IN4), um guia de inspeção

do cumprimento de boas práticas clínicas (BCP), com o objetivo de verificar a adesão à legislação brasileira e o cumprimento das BCP, assegurando os direitos e deveres do Estado e da comunidade científica. Em 2017, foram publicadas a Instrução Normativa nº 20, que dispõe acerca de procedimentos de inspeção em boas práticas clínicas para ensaios clínicos com medicamentos e Instrução Normativa nº 21, que dispõe sobre a inspeção em ensaios clínicos com dispositivos médicos em investigação que atualizam questões relacionadas aos agentes regulatórios dispostos na IN4 (FAUSTINO, 2015).

Dessa forma, pode-se notar a importância do estabelecimento de normas que orientem a realização de estudos clínicos em seres humanos, garantindo a eficácia e a eficiência da pesquisa, sem comprometer a segurança, a saúde e o bem-estar dos participantes.

1.2 Fases da pesquisa clínica

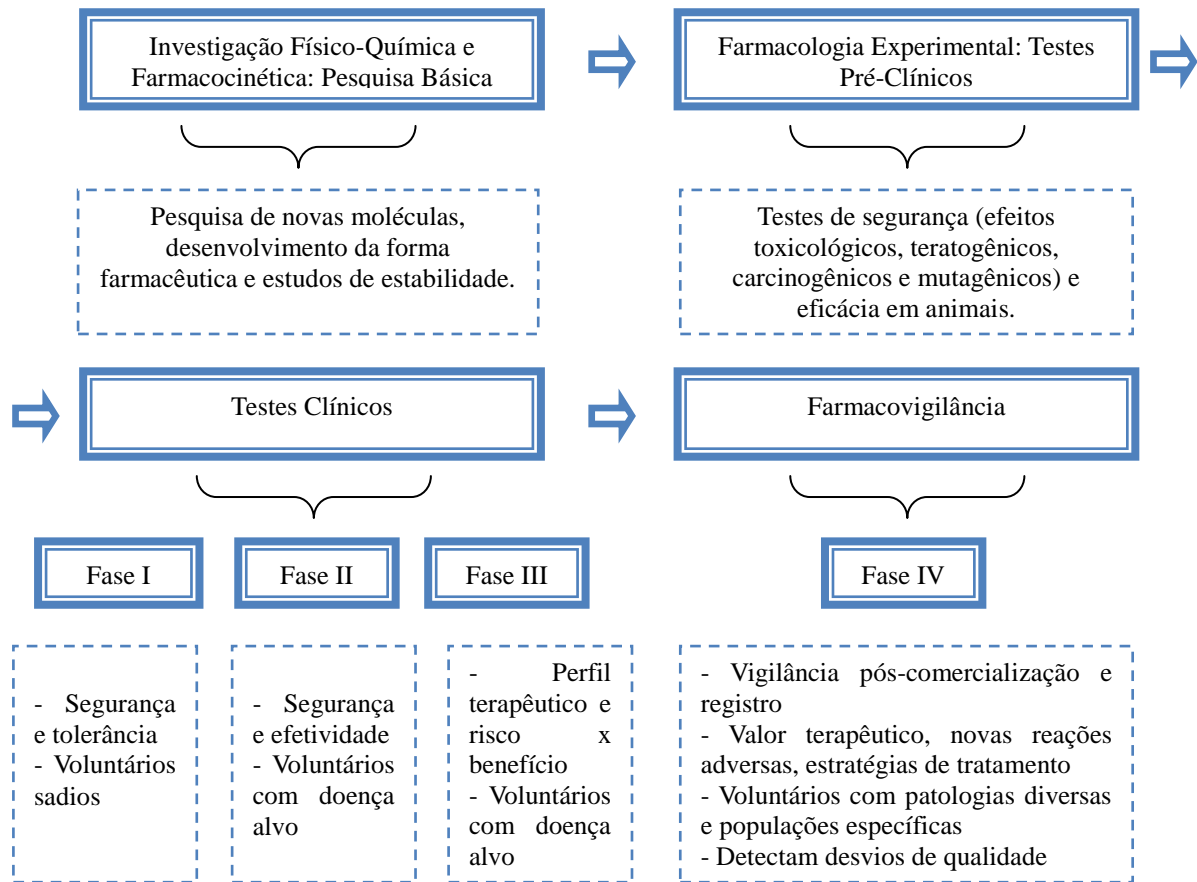
O processo de desenvolvimento de novos fármacos envolve etapas complexas que vão desde o estudo e a descoberta de uma nova molécula com potencial terapêutico, aplicação de testes com os novos compostos *in vitro*, identificação de possíveis alvos biológicos, passando pela experimentação pré-clínica em animais de laboratório, avaliação clínica em seres humanos e estudos pós-comercialização (GOMES *et al.*, 2012).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em seu artigo 8, item XVIII, a pesquisa clínica é definida por (BRASIL, 2008):

Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA.

A parte clínica de desenvolvimento de um novo fármaco pode ser dividida em 3 fases, além da etapa de estudos pós-comercialização do medicamento (Figura 1). O objetivo primordial nessa etapa é identificar se os benefícios do uso do novo medicamento superam os riscos envolvidos na sua utilização pela população. Após o registro do medicamento, ainda são observadas as reações adversas que surgem com uso do fármaco pela população em geral, representando a fase de farmacovigilância. Apresentam necessidades crescentes de custos e tempo, porém, o investimento tecnológico é mais intenso durante as fases I e II (SILVA; SILVA; OSORIO-DE-CASTRO, 2016).

Figura 1- Fases do processo de desenvolvimento de novos medicamentos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

1.2.1 Fase I

Consiste na primeira avaliação em seres humanos após o estudo pré-clínico realizado *in vitro* e/ou *in vivo* em animais para avaliação de eficácia e toxicidade. Devem ser realizados no país de produção do medicamento. Nesse estudo, serão avaliados parâmetros farmacocinéticos, estabelecimento de dose de segurança e tolerância ao fármaco (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

Participam da avaliação de 20 a 50 voluntários, geralmente, sadios ou, em casos especiais, portadores de patologias clinicamente estáveis, minimamente sintomáticos ou assintomáticos quando se utiliza medicamentos de baixo índice terapêutico ou toxicidade elevada. A garantia de utilização de tais fármacos em indivíduos sadios, realizada na grande maioria dos estudos fase I é verificada através de exames clínico-laboratoriais, assegura que o indivíduo não possua estados patológicos que possam prejudicar a farmacocinética, farmacodinâmica e a segurança do uso do medicamento, mascarando reações adversas ou, até mesmo, potencializando-as (FRIEDMAN; FURBERG; DeMETS, 2010).

1.2.2 Fase II

São ensaios limitados a um pequeno número de pacientes (de 50 a 300 indivíduos) portadores de uma determinada patologia. Tem como objetivo principal a avaliação da atividade terapêutica, toxicidade, esquema posológico e eficácia do fármaco em questão. É possível estabelecer relações dose-resposta (ROCHE, 2014).

Podem ser subdivididos em duas fases, II-a, ou estudo piloto, que objetiva avaliar a eficácia terapêutica em indivíduos com determinada patologia, com duração de cerca de 2 semanas e II-b, que determina o esquema posológico adequado e envolve um número maior de voluntários (ROCHE, 2014).

1.2.3 Fase III

Representa um estudo mais demorado (cerca de 3 anos), envolve uma amostra bem maior que as fases anteriores, pois deve representar a população que irá utilizar o medicamento após o registro, incluindo de 250 a 4000 voluntários com uma patologia específica (PWC, 2013).

É um estudo multicêntrico, com utilização de protocolo único, comparativo entre teste e placebo ou medicamento de referência, que objetiva a avaliação da segurança, eficácia, risco x benefício, perfil de reações adversas frequentes, possíveis contraindicações e interações medicamentosas a curto e médio prazo. São delineados de forma controlada, aleatorizada, em duplo-cego (PWC,2013).

Constitui a última fase de avaliação do medicamento antes do registro e comercialização.

1.2.4 Fase IV

Após a realização do registro do novo medicamento, são realizados estudos pós-comercialização, em que o laboratório farmacêutico acompanha a utilização desse fármaco pela população geral, estabelecendo o perfil de eventos adversos raros ou desconhecidos e avaliação para otimizar o seu uso (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012)..

Não ocorre mais a seleção dos indivíduos a serem estudados, ou seja, não há a mesma homogeneidade observada nas fases anteriores de estudo. Dessa forma, são incluídos na avaliação indivíduos polimedicados, que possuem outras patologias, proporcionando, inclusive, a análise dos efeitos resultantes do uso prolongado ou da interrupção repentina do

tratamento, detectando reações adversas com o objetivo de garantir a segurança do uso do novo medicamento (KALBERG; SPEEARS, 2010).

1.3 Ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência

O processo que precede o registro e a comercialização de um novo medicamento envolve a aplicação de anos de estudo e elevados investimentos financeiros (SANTOS *et al.*, 2015).

A pesquisa inicia-se com a descoberta do potencial terapêutico de um determinado composto, isolamento químico e prospecção da substância, realização de ensaios pré-clínicos *in vivo* e *in vitro*, em animais de experimentação, assegurando, primordialmente, que o novo composto não apresenta toxicidade, sendo, portanto, seguro para uso em humanos. Posteriormente, são realizados os estudos clínicos em seres humanos com o objetivo de avaliar as características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, tolerabilidade, toxicidade, eficácia e segurança do novo medicamento. É importante ressaltar que, a cada 10.000 compostos estudados, apenas 1 será registrado e lançado no mercado farmacêutico (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

Dessa forma, ocorre o envolvimento intelectual de pesquisadores devidamente qualificados, investimentos financeiros da ordem de milhões de dólares, demanda de tempo, em média, 10 anos de pesquisas, que, em conjunto, justificam a utilização de patentes pelas indústrias farmacêuticas (PINHEIRO; SILVA, 2015).

A patente é um documento de concessão que garante exclusividade de exploração de recursos comerciais ao laboratório farmacêutico responsável pela descoberta de algo novo e útil à sociedade, por tempo determinado. Funciona como importante estímulo à inovação tecnológica farmacêutica e protege a indústria da realização de cópias do seu invento antes mesmo que seja registrado (SOUZA; LOPES-PIRES, 2015). Em contrapartida, o estabelecimento das patentes, muitas vezes, impede o acesso da população de baixa e média renda a novos tratamentos, já que, geralmente, tais produtos possuem preços elevados, fato observado, principalmente, em países em desenvolvimento, como o Brasil.

No Brasil, a garantia do estabelecimento de patentes é algo, relativamente, recente. Em 1971, foi publicada a Lei nº 5772 a respeito da propriedade industrial, definindo produto químico farmacêutico e medicamentos como invenções não privilegiáveis, ou seja, impedindo o direito de patente a medicamentos novos lançados no mercado brasileiro (BRASIL, 1971). Milhares de “cópias” de fármacos foram inseridas sem que houvesse a

realização de testes que assegurassem a qualidade e a similaridade com o medicamento inovador, porém, tal aspecto facilitou o acesso de grande parte da população a tratamentos mais baratos, já que tais empresas não necessitavam lucrar para garantir reembolso do gasto com anos de pesquisa e desenvolvimento dispensados pelo laboratório responsável pela inovação terapêutica (PINHEIRO; SILVA, 2015).

Em 10 de Fevereiro de 1999 foi promulgada a Lei nº 9787 que dispõe sobre medicamentos genéricos, apresentando importantes definições para o mercado farmacêutico. Em seu artigo 1º define medicamento genérico, similar e referência:

Medicamento similar – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

Medicamento genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI);

Medicamento de referência – produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 1999).

Além disso, foram introduzidos, na Lei, conceitos como de medicamento intercambiável; representando aquele que pode substituir o medicamento de referência, desde que demonstre, comprovadamente, o mesmo perfil de segurança e eficácia deste; de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa; que considera que medicamentos sob a mesma forma farmacêutica e composição de princípios ativos, teriam o mesmo comportamento farmacocinético e farmacodinâmico que o produto de referência; e de biodisponibilidade; como sendo a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, considerando sua curva concentração/tempo na circulação, soro ou sangue total, ou sua excreção urinária (BRASIL, 1999).

É fundamental a compreensão da diferença entre biodisponibilidade relativa e absoluta para o entendimento do termo bioequivalência. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a biodisponibilidade absoluta consiste na dose do fármaco disponível na circulação, após a administração extravascular do medicamento, considerando, como referência, a administração do medicamento por via intravenosa, em que a biodisponibilidade é de 100%. Já biodisponibilidade relativa ou bioequivalência compara a

biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos entre dois medicamentos administrados por via extravascular, considerando um deles como referência. São avaliados parâmetros, como a Área sob a Curva (ASCt); um parâmetro de avaliação da quantidade de fármaco absorvida; Tempo Máximo (Tmax) necessário para ocorrência do pico de concentração e o próprio pico de Concentração Máxima plasmática (Cmax) (ANVISA, 2002).

A Lei dos Genéricos estabeleceu, portanto, a obrigatoriedade da realização de ensaios *in vitro* e *in vivo*, em seres humanos, que garantissem a equivalência e bioequivalência farmacêutica entre referência e genérico, tidos como intercambiáveis. Proporcionou uma redução entre 40 e 62% no preço dos medicamentos (LIRA *et al.*, 2014) . Porém, não determinou a necessidade de realização de testes de bioequivalência para medicamentos similares.

Em 2003, a ANVISA publicou duas resoluções, a RDC nº 133 e a RDC nº134 que dispunham a respeito de medicamentos similares e seu registro. As resoluções estabeleceram que novos medicamentos similares (RDC nº 133) e aqueles já registrados (RDC nº134), deveriam cumprir critérios que comprovassem a equivalência e a bioequivalência farmacêutica, seja por ocasião de registro ou renovação desse registro (BRASIL, 2003). Dessa forma, até 2014, todos os medicamentos, antes denominados similares, passariam a ser equivalentes farmacêuticos, desde que comprovassem equivalência e bioequivalência em ensaios laboratoriais e clínicos (FERNANDES, 2011).

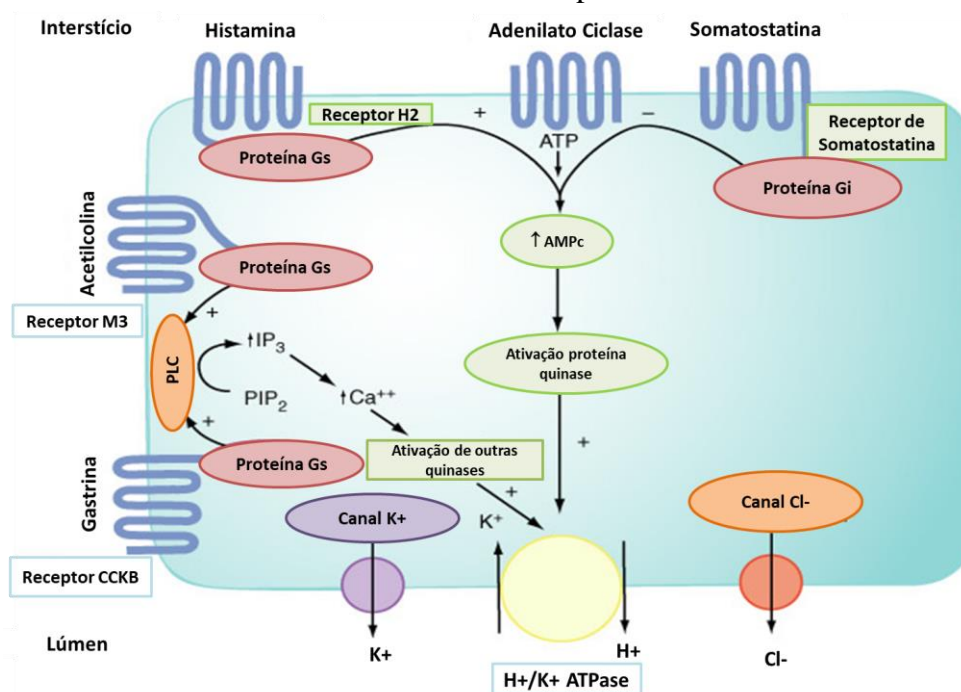
Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando não existem diferenças estatísticas em ASC e Cmax entre eles. Também é calculado o Intervalo de Confiança (IC₉₀) entre a razão ASC_{0-t} (Área sob a Curva do tempo 0 ao tempo t) do medicamento teste/ ASC_{0-t} do medicamento de referência e a razão C_{max} teste/ C_{max} referência, com IC₉₀ 80 e 125% (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

1.4 Fisiologia da secreção gástrica

O trato gastrointestinal (TGI) é regido pelo sistema nervoso entérico (SNE), responsável pelo controle da secreção de substâncias envolvidas no processo digestório, além da absorção de nutrientes, movimentação e mistura do alimento através do TGI. O SNE é composto tanto por fibras simpáticas como parassimpáticas, além de neurônios motores que regulam, de modo harmônico, o funcionamento gastrointestinal. É formado pelo plexo mioentérico e plexo submucoso (FURNESS *et al.*, 2006). O plexo mioentérico ou plexo de Auerbach é responsável pelo controle do peristaltismo, enquanto o plexo submucoso ou de

Meissner é responsável pelo controle das secreções e fluxo sanguíneo do TGI (BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C., 2012). A produção de ácido clorídrico ocorre através de células parietais presentes em glândulas oxínticas no fundo e no corpo gástrico. As células parietais possuem receptores para histamina, gastrina e acetilcolina que, ao se ligarem, promovem a ativação da bomba de prótons (H^+/K^+ ATPase) e consequente secreção de ácido para o lúmen (Figura 2) (GOLAN, 2014).

Figura 2- Mecanismos moleculares envolvidos na síntese de ácido clorídrico no interior da célula parietal.



Fonte: Elaborado pelo autor

As células parietais possuem, na sua estrutura, uma porção apical direcionada para o lúmen gástrico e uma porção basolateral, direcionada ao interstício, dispendo de canalículos na região central. A bomba de prótons H^+/K^+ ATPase, por sua vez, é composta por duas subunidades. A subunidade α representa o sítio catalítico de troca de H^+ pelo K^+ , enquanto a subunidade β constitui a porção que garante a manutenção estrutural e funcional da bomba (SCHUBERT, 2004; SHIN & KIM, 2013).

A H^+/K^+ ATPase não está presente na membrana apical das células parietais de forma permanente, ao contrário disso, pode-se observar a presença de vesículas tubulares na porção intracelular, que; após a ligação do agonista no receptor, com consequente aumento da concentração intracelular de cálcio, AMP e fosforilação da bomba de prótons; se fundem na

membrana dos canalículos, iniciando o processo de troca iônica, com passagem de íons H^+ e Cl^- em direção ao lúmen, e entrada de K^+ para o interstício (SCHUBERT e PEURA, 2008).

Diversos neurotransmissores e hormônios estão envolvidos na estimulação gástrica para a produção de ácido por células parietais. Dentre eles, podemos citar a acetilcolina, que estimula a produção de ácido gástrico ao se ligar a receptores muscarínicos M3 presentes nas células parietais, além de interagir com as células enterocromafins símeles (ECL), aumentando a secreção de histamina.

A acetilcolina também é capaz de estimular a produção de gastrina. Gastrina e histamina, por sua vez, ligam-se aos seus receptores (receptores acoplados a proteína G-GPCRs), promovendo aumento da concentração intracelular de cálcio e AMPc e ativação da bomba H^+/K^+ ATPase, com conseqüente aumento da secreção de ácido no lúmen gástrico (KATZUNG, 2010).

Neurotransmissores, como as encefalinas, substância P, serotonina, dopamina e noradrenalina, além da colecistocinina, bombesina e somatostatina também exercem ações de controle da secreção e motilidade do TGI, apesar de não possuírem, ainda, funções exatamente definidas (HALL, 2017).

Existem, ainda, mecanismos envolvendo tais substâncias que promovem a diminuição da secreção ácida, representando, portanto, uma forma de proteção contra o ácido clorídrico. Dentre essas substâncias, podemos citar as somatostatinas e as prostaglandinas. As somatostatinas, secretadas por células D, possuem atividade indireta, reduzindo a síntese de histamina e gastrina, além de atuarem diretamente sobre células parietais, reduzindo a atividade da bomba de prótons (GOLAN, 2014). Já as prostaglandinas, especificamente, a prostaglandina E2 (PGE2) e I2 (PGI2), atuam aumentando a síntese de muco e bicarbonato, regulando a secreção ácida e fluxo sanguíneo entérico. O muco viscoso e espesso composto por água e glicoproteínas insolúveis (mucinas) produzido a partir da estimulação por PGE2 e PGI2, além de gastrina e secretina, irá recobrir a parede do estômago e manter na superfície o bicarbonato produzido, representando importante barreira física protetora contra o ácido estomacal (POTRICH, 2009).

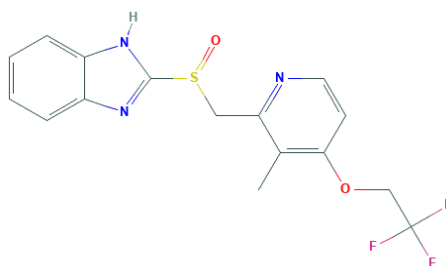
Além de tais substâncias protetoras, podemos citar a ação do óxido nítrico (NO) na proteção das células gástricas. O óxido nítrico é produzido a partir de uma reação envolvendo o aminoácido L-arginina e oxigênio molecular, através da enzima óxido nítrico sintase, que os converte em L-citrulina e NO. É produzido de forma constitutiva no sistema nervoso entérico e nos vasos sanguíneos que cercam o trato gastrointestinal (CERQUEIRA;

YOSHIDA, 2002). NO irá atuar aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa, controlando a liberação de muco e mantendo o funcionamento e integridade da barreira epitelial gástrica, sendo, portanto, importante fator para proteção do TGI (MONTEIRO *et al.*, 2008).

1.5 Farmacologia do lansoprazol

O lansoprazol ou 2- [[3- metil- 4 - (2,2,2 - trifluoroetoxi) - 2 piridil] metil] sulfinil] benzimidazol pertence a classe de compostos conhecidos como sulfinilbenzimidazóis, caracterizados por moléculas com anéis aromáticos policíclicos, contendo um grupo sulfinil ligado na posição 2 de uma fração benzimidazol (Figura 3) (PATIL; GANGULY; SURANA, 2008) .

Figura 3- Estrutura química do lansoprazol



Fonte: NCBI, 2017

É caracterizado como um pó cristalino branco ou castanho claro, inodoro, praticamente insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos, como acetato de etila, diclorometano e acetonitrila. O composto sofre degradação em ambientes ácidos e a taxa de degradação é maior conforme a diminuição do pH do meio. As características físico-químicas do composto estão descritas na Tabela 1 (NCBI, 2017).

Tabela 1- Informações químicas sobre o lansoprazol

Fórmula Química	C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S
Peso molecular	369,4 g/mol
pK_a	9,35
Solubilidade em água	0,25g/L
Constante de Dissociação	
pKa1	1.1
pKa2	6.9
pKa	12

Fonte: Adaptado de <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3883>>

Está indicado para o tratamento, a curto prazo, de esofagite erosiva por refluxo, úlcera gástrica ativa, úlcera duodenal ativa e tratamento de úlceras gástricas e duodenais induzidas por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Também é indicado no

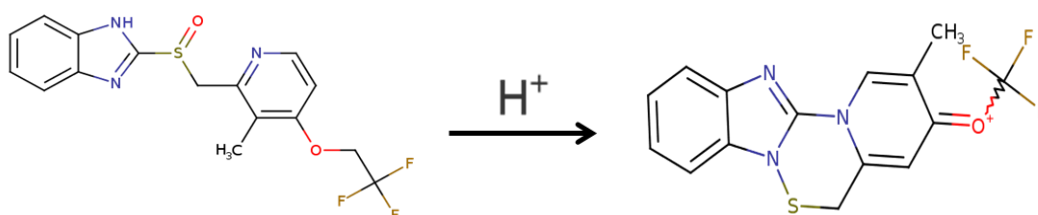
tratamento, a longo prazo, da esofagite de refluxo curada, úlcera duodenal curada, tratamento de condições hipersecretoras, como a síndrome de Zollinger-Ellison e erradicação do *Helicobacter pylori* como componente da terapia tripla com lansoprazol, claritromicina e amoxicilina ou terapia dupla com lansoprazol e amoxicilina (BARRADELL; FAULDS, 1992; GREMSE, 2001).

É um pró-fármaco, inibidor da bomba de prótons (IBP) que é ativado na presença de ácido. Justifica-se, portanto, a necessidade de administração do medicamento meia ou uma hora antes das refeições, já que o alimento irá estimular a produção de mais ácido pelas células parietais, o que facilita a ativação do lansoprazol. A administração após as refeições reduz consideravelmente a Concentração Máxima (C_{max}) e a Área Sob a Curva (ASC) do medicamento (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O lansoprazol é rapidamente absorvido no duodeno, após ser administrado por via oral (biodisponibilidade de 80 a 90%) e completa dissolução dos microgrânulos gastroresistentes de liberação tardia (SHIN; SACHS, 2008). A formulação gastroresistente do lansoprazol é fundamental para garantir que o fármaco não seja inativado pelo ácido estomacal, já que o composto é extremamente sensível a um $pH < 4$, e, assim, garanta que o medicamento consiga ser absorvido na porção intestinal (SILVA, 2010). O fármaco está disponível na forma de cápsulas de liberação retardada e comprimidos orodispersíveis (KATZUNG, 2010).

Após ser absorvido, difunde-se até as células parietais dispondo-se na região onde estão presentes os canalículos responsáveis pela secreção de ácido, sendo ativado e convertido em uma forma cíclica de sulfenamida (Figura 4). A sulfenamida não é capaz de difundir-se através dos canalículos, ficando retida no local, onde irá ligar-se de modo covalente ao grupo sulfidrila (S-H) de resíduos de cisteína; especificamente, Cys813 e Cys321; da bomba H^+/K^+ ATPase, inibindo, portanto, sua ação enzimática que confere produção, tanto basal como estimulada, de ácido estomacal (SHIN; KIM, 2013).

Figura 4- Ativação do lansoprazol em meio ácido.



Fonte: SMPDB: The Small Molecule Pathway Database

Como o fármaco, na sua forma ativa, interage covalentemente com a bomba, a inibição é irreversível e a produção de HCL só é retomada quando novas estruturas da H⁺/K⁺ ATPase são produzidas. A meia vida de eliminação é de cerca de 2 horas e não influencia no tempo de ação do fármaco no organismo (SHIN; KIM, 2013; SHIN; SACHS, 2008). Dessa forma, independente do estímulo ou do tempo de meia-vida do fármaco, a duração da inibição e do efeito promovidos pelo lansoprazol perduram por mais de 24 horas após a administração do fármaco (ESPINOZA, 2011).

É importante ressaltar que a administração do fármaco antes de dormir não proporciona o mesmo efeito inibitório que a administração meia hora antes do jantar ou do café da manhã. Isso ocorre, pois a maior parte da produção das bombas de prótons ocorre no período da madrugada, ou seja, momento em que não estão ativas, ocorrendo a depuração do fármaco antes que ele consiga ligar-se e inibir a maior parte da H⁺/K⁺ ATPase. Ao administrar o medicamento meia hora antes do café da manhã e meia hora antes do jantar, ocorre a inibição de até 80% da produção ácida (SHIN; SACHS, 2008).

A concentração plasmática máxima (C_{max}) de 0,8-1,2 mg/L do fármaco ocorre após 1,7h da administração e a biodisponibilidade é de cerca de 80 %. Não sofre metabolismo de primeira passagem. Assim como a maioria dos IBPs, o lansoprazol liga-se altamente as proteínas plasmáticas, com taxa de ligação de 97%. A ligação às proteínas plasmáticas é constante acima da faixa de concentrações de 0,05 a 5µg/mL (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O fármaco é metabolizado no fígado a partir de enzimas do citocromo P450 (CYP450), especificamente, pela isoenzima CYP2C19 e pela CYP3A4 a formas inativas, quanto à capacidade de secreção, em derivados sulfonas e sulfinilhidroxilados. Foram identificadas variantes da enzima CYP2C19 que proporcionam alterações na taxa de metabolismo hepático do lansoprazol, com consequente alteração nos parâmetros ASC_{0-t}, ASC_{0-inf} e C_{máx} de seus metabólitos principais, caracterizando os indivíduos em metabolizadores extensivos homozigóticos ou heterozigóticos e metabolizadores lentos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HONG-RONG XU *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2012).

Como o lansoprazol depende da função hepática para ser metabolizado e, conseqüentemente, eliminado, pacientes hepatopatas graves devem reduzir a dose terapêutica para evitar toxicidade ocasionada pelo acúmulo do fármaco no organismo (MINER *et al.*, 2003). Além disso, pacientes que utilizam fármacos que são metabolizados por isoenzimas do CYP450, como fenitoína, diazepam ou varfarina, devem evitar o uso do lansoprazol, já que

ele pode interferir na metabolização desses medicamentos (GOLAN *et al.*, 2014).

A excreção ocorre tanto por via urinária, apenas 20% da dose administrada, (metabólitos inativos) como por via biliar (em maior extensão). Quanto à dosagem e posologia, são necessários, pelo menos 2 a 5 dias de tratamento, com administração 2 vezes ao dia para conseguir a supressão quase completa da bomba de prótons, já que parte das bombas e células parietais não se encontram na forma ativa, sendo necessário o mesmo tempo para retorno da produção de HCl após a interrupção do tratamento (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Estudos demonstram que, em geral, o fármaco é bem tolerado quando utilizado a curto prazo (até 8 semanas), com raros eventos adversos, geralmente, auto limitados. Dentre eles, os mais frequentes observados em ensaios clínicos com voluntários que receberam 30 mg de lansoprazol/dia são os gastrointestinais, principalmente, diarreia, seguidos de dores abdominais, náusea e constipação, além de dor de cabeça, tontura, faringite, rinite, tosse, distúrbios da pele e, em uma frequência menor, ansiedade, depressão e mialgia (LEUFKENS *et al.*, 1997; SPENCER; FAULDS, 1994).

O fármaco é contraindicado em casos de sensibilidade ao lansoprazol, insuficiência hepática grave, havendo necessidade de acompanhamento do tratamento quando utilizado em pacientes com função renal alterada e em idosos. Não existem evidências de risco aumentado de anormalidades fetais após o uso do medicamento por mulheres grávidas (categoria de risco B). Anormalidades em exames laboratoriais são raras, consistindo, principalmente, em elevações nas transaminases hepáticas (ZIMMERMANN; CATONA, 1997).

2 JUSTIFICATIVA

Após o estabelecimento da Lei nº 9787 de 1999, que dispõe a respeito de medicamentos genéricos no Brasil, foram definidos conceitos como o de medicamento de referência, similares, genéricos, além de definições a respeito de biodisponibilidade e bioequivalência entre fármacos. Ocorreu, a partir de então, um aumento na produção de medicamentos similares e genéricos que proporcionavam o acesso da população a tratamentos a um baixo custo. Porém, não existia, ainda, a obrigatoriedade de realização de ensaios de bioequivalência para medicamentos similares, impedindo a observação do comportamento desses fármacos no ser humano em ensaios clínicos (BRASIL, 1999).

Em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou as Resoluções nº 133 e 134 que determinavam a necessidade de realização de ensaios de biodisponibilidade relativa que definiam a bioequivalência farmacêutica entre similares, a partir de então, denominados equivalentes, e o medicamento de referência (FERNANDES, 2011).

Dessa forma, a partir da observação, em estudos clínicos, do perfil farmacocinético, mais precisamente, da comparação estatística entre Área Sob a Curva e Concentração Máxima, podia-se determinar que o medicamento genérico ou similar apresentariam a mesma eficácia e segurança, equiparando seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico com o medicamento de referência, garantindo, portanto, a qualidade do tratamento realizado com esses fármacos.

O desenvolvimento de testes de bioequivalência/biodisponibilidade relativa entre fármacos presentes no mercado garante a intercambialidade entre medicamentos similares e referência, ampliando as opções terapêuticas, além de proporcionar segurança e qualidade para a população ao utilizar tais medicamentos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar comparativamente a bioequivalência entre o medicamento Ulcestop 30 mg (DIFFUCAP Chemobrás) e o referência Lansoprazol® 30 mg (Legrand Pharma) cápsulas de liberação retardada.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar os parâmetros farmacocinéticos do Lansoprazol 30 mg cápsula de liberação retardada quando administrado em indivíduos saudáveis de ambos os sexos;
- Avaliar, comparativamente, os parâmetros primários ($C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-t} , $\%ASC_{extrap}$) obtidos entre a formulação teste e referência.

4 METODOLOGIA

4.1 Protocolo clínico

4.1.1 Tipo do estudo

Foi realizado um estudo aberto, aleatorizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos e duas sequencias em que os voluntários receberam, em cada período, uma cápsula de liberação retardada do medicamento teste (Lansoprazol 30 mg-Ulcestop) produzido pela DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica LTDA ou uma cápsula de liberação retardada do medicamento referência (Lansoprazol 30 mg-Genérico) produzido pela Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA.

4.1.2 Local do estudo

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) localizada no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Fortaleza, Ceará.

A UNIFAC é credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e certificada em Boas Práticas Clínicas (BPC). Dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste em 13 consultórios médicos, 2 salas de espera para atendimento ambulatorial, 2 postos de enfermagem, 64 leitos em 18 enfermarias, 1 sala de coleta de fluidos biológicos destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos. Está equipada com uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

Além disso, a UNIFAC possui um setor destinado às análises laboratoriais e armazenamento de amostras biológicas, com equipamentos de alta tecnologia, como o Espectrometro de Massas e Núcleo de Garantia da Qualidade.

4.1.3 População do estudo

4.1.3.1 Seleção

A seleção de voluntários foi realizada na própria UNIFAC. Foram selecionados 60 voluntários sadios, com idade entre 18 e 50 anos, de ambos os sexos. Apenas 59 indivíduos terminaram o estudo, havendo a desistência de um deles após o primeiro internamento.

Após a realização da reunião, que objetivou o esclarecimento a respeito das condições do estudo em questão, os voluntários foram submetidos à avaliação clínica, onde foram coletados dados de pressão sanguínea, pulso, temperatura corpórea, índice de massa corporal (IMC), registro de Eletrocardiograma (ECG), além de realização de consulta médica para avaliação física e histórico médico do voluntário. Àqueles que atendiam aos critérios para inclusão no estudo, após essa avaliação inicial, eram encaminhados para realização de exames laboratoriais. Quando considerados “normais” os exames laboratoriais; estando dentro da faixa estabelecida pelo laboratório ou quando o médico considerou a alterações sem significado clínico; os voluntários aptos eram orientados a respeito do internamento para realização do ensaio.

4.1.3.2 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram atendidos para permitir a participação do voluntário no estudo:

- a) homem e mulher, com idade entre 18 a 50 anos;
- b) índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 18,5 e menor ou igual a 28,7 kg/m²;
- c) 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.

O voluntário deveria ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos, 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 (TCLE).

4.1.3.3 Critérios de exclusão

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluía o voluntário do estudo.

4.1.3.3.1 Problemas relacionados com o fármaco

- O voluntário tem sabidamente uma hipersensibilidade ao fármaco estudado (Lansoprazol) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrintestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer fármaco, excetuando-se anticoncepcionais por via oral.

4.1.3.3.2 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 os padrões estabelecidos pelo laboratório responsável pela análise dos exames, a menos que sejam considerados clinicamente irrelevantes pelo investigador. Segundo as recomendações, cabe ao pesquisador clínico responsável pela condução dos estudos o julgamento médico de um resultado de exame laboratorial, sendo, para tanto, admitida uma discreta variação da faixa de referência estabelecida pelo laboratório, para fins de decisão quanto à inclusão do voluntário no estudo. Uma vez que, segundo as citadas recomendações, não é possível uma padronização da faixa aceitável, define-se, para fins deste protocolo, como discreta variação aquela que assim for julgada pelo investigador clínico, mediante especificação como clinicamente não significantes ("ncs" ou "ssc") registrado no Formulário de Relato de Caso (CRF), devendo constar também justificativa específica, nos casos em que o valor exceda um limite de cerca de 10% da faixa de referência. No caso específico do hematócrito e hemoglobina, considera-se, segundo as recomendações do Órgão Regulatório, que devem ser atendidos os limites mínimos da faixa de referência fornecida pelo laboratório. O julgamento das discretas variações como clinicamente não significantes devem considerar também os efeitos colaterais do fármaco, na dose a ser empregada no estudo, como não adjuvantes no aumento do desvio desses parâmetros.

4.1.3.3.3 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;

4.1.3.3.4 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 droga conhecida 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 1500 mL dentro dos 12 meses anteriores ao início do tratamento deste estudo;
- Gravidez e/ou amamentação;
- O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador.

4.1.3.4 Critérios de retirada do voluntário do estudo

A ocorrência de qualquer um dos acontecimentos seguintes resultava em retirada do voluntário do estudo.

4.1.3.4.1 Solicitação do voluntário

- Voluntário não desejava continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejava continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados com o fármaco em estudo);

- Voluntário não desejava continuar por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo, indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

4.1.3.4.2 A critério do investigador

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo medicação;
- Voluntário apresentar 01 episódio de vômito ou diarreia em intervalo de tempo igual a 02 (duas) o tempo de concentração máxima do fármaco em estudo;
- 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.

4.1.4 Restrições e proibições

4.1.4.1 Medicamentos

Os voluntários foram informados que, à exceção de anticoncepcionais orais, qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não poderiam ser tomados de forma regular por no mínimo 14 dias antes do início do primeiro período do estudo e, mesmo que de forma irregular, dentro de 7 dias antes do início do primeiro período do estudo ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, possa ser assumida a completa eliminação; com base na sua meia-vida (pelo menos cinco $t_{1/2}$). Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 14 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, esta restrição deveria ser cuidadosamente verificada através de questionamento ao voluntário.

Durante o intervalo entre os internamentos deverá ser evitado uso de qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica. Na ocorrência de ingestão de medicamentos, o investigador clínico deverá avaliar se, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, pode ser assumida a completa eliminação da medicação e, por conseguinte, a não interferência com a condução do estudo. Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o investigador clínico pode decidir administrar medicações, as quais considerem absolutamente necessárias para o bem-estar dos voluntários.

Neste caso, o uso da medicação deve também ser registrado apropriadamente no CRF.

4.1.4.2 Dieta

Não foi permitido, desde 12 horas antes até a última coleta de sangue de cada internação (período de tratamento), o consumo dos seguintes produtos:

- a) cafeína;
- b) bebidas que contenham xantina (chá, café, cola);
- c) bebidas alcoólicas

Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante toda a etapa clínica.

Durante as internações, foram considerados os períodos de jejum, incluídas as restrições de líquidos. Também não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados. A não-observância destas restrições devia ser informada ao Investigador Clínico, o qual iria decidir se seria permitido que o voluntário permanecesse no estudo. O fato e suas características foram registrados no CRF.

4.1.4.3 Outras restrições quanto a terapias e condutas

Nos dias de confinamento da noite anterior à administração até 4 horas após a administração, o voluntário reduziu as suas atividades físicas ao mínimo.

Reiterou-se a proibição quanto ao fumo ou uso de fármacos/drogas, critério de exclusão/desligamento do Estudo. Também não foi permitida doação de sangue durante o estudo. A perda involuntária de sangue deveria ser comunicada à equipe médica, que tomaria as providências cabíveis.

4.2 Parâmetros clínicos e exames laboratoriais

O quadro 1 apresenta todos os aspectos clínicos observados antes da admissão do voluntário para participação no estudo. A determinação do intervalo de IMC, calculado através do quociente entre peso em quilos (Kg) e altura em metros ao quadrado (m^2), seguiu critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. Foram considerados normais fatores relacionados à história médica e exame físico do voluntário baseados no julgamento do pesquisador e médico responsável pela avaliação. Alterações que não interferissem nos parâmetros a serem avaliados foram considerados clinicamente não significativos. Pressão

arterial, pulso e temperatura foram realizados antes, durante e depois do internamento realizado.

Quadro 1- Aspectos clínicos observados para admissão dos voluntários.

Categoria	Exames	Padrão de Normalidade	
Dados Antropométricos	Pressão arterial	Sistólica	Diastólica
		90-139 mmHg	50-89 mmHg
	Pulso	50-100 b.p.m	
	IMC (peso/altura ²)	28,7 Kg/m ² ≥ IMC ≥ 18,5 Kg/m ²	
	Temperatura	35°C ≥ t ≥ 37,5°C	
História Médica	Alergias, olhos, nariz e garganta, sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, neurológico, hematopoético-linfático, endócrino, musculoesquelético, dermatológico, história familiar e cirúrgica.	Normal ou não clinicamente significativo	
Exame Físico	Olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço, coração, pulmões, abdômen, pele, sistema nervoso.	Normal ou não clinicamente significativo	

Fonte: Elaborado pelo autor

Após o voluntário ser considerado apto para participação do estudo segundo critérios anteriormente descritos, são realizados exames laboratoriais que comprovem o estado de saúde dos candidatos ao estudo. O quadro 2 apresenta os exames realizados para tal avaliação.

Quadro 2- Exames laboratoriais solicitados

Categoria	Exames
ECG	ECG padrão com 12 derivações
Exames Hematológicos	Hemograma completo e contagem de plaquetas
Exames Bioquímicos	Uréia, creatinina, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, glicemia, TGO, TGP, ácido úrico, colesterol total, triglicérides, colesterol total, bilirrubina total
Urina	Sumário de urina
Sorologia	Hepatite B, hepatite C e HIV

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os exames são realizados em até 90 dias antes do primeiro internamento e existe um período máximo de 45 dias entre a data em que o indivíduo foi aprovado para participar do estudo até o seu primeiro internamento. Todos os exames laboratoriais foram avaliados por médicos da UNIFAC, sendo considerados normais, anormais ou com alterações não clinicamente significativas. A realização de exames bioquímicos, hematológicos e sumário de urina ocorreram antes e após a realização do estudo clínico.

4.3 Delineamento do estudo

4.3.1 Formulações estudadas

Os voluntários receberam, conforme a randomização, 01 cápsula de liberação retardada de Lansoprazol 30 mg (Formulação teste – Ulcestop) ou 01 cápsula de liberação retardada de Lansoprazol 30 mg (Formulação referência – Lansoprazol Genérico) em cada um dos períodos, como dose única, entre 7 h e 8 h da manhã do dia após o confinamento (o tempo foi anotado no CRF), acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás. Os quadros 3 e 4 descrevem os medicamentos utilizados nesse estudo.

Quadro 3- Identificação dos medicamentos

	FORMULAÇÃO TESTE	FORMULAÇÃO REFERÊNCIA
Nome do Fármaco	Lansoprazol	Lansoprazol
Nome de Marca	Ulcestop®	Lansoprazol Genérico
Forma Farmacêutica	Cápsula de liberação retardada	Cápsula de liberação retardada
Dose/unidade	30 mg	30 mg
Nome do Fabricante	DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
Endereço do Fabricante	Rua Goiás, 1232 - Quintino Bocaiúva, Rio de Janeiro-RJ CEP: 21380-010	Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08 Bairro Chácara Assay Hortolândia – SP CEP: 13.186-901
Número do Lote	D140275	696381
Data de Fabricação	10/2014	10/2014
Prazo de Validade	10/2017	10/2016

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 4- Inventário dos medicamentos

	FORMULAÇÃO TESTE	FORMULAÇÃO REFERÊNCIA
Medicamentos estudados	Ulcestop 30mg	Lansoprazol Genérico 30mg
Amostras recebidas	336 comprimidos	336 comprimidos
Amostras utilizadas	60 comprimidos	59 comprimidos
Amostra perdida	0 comprimidos	0 comprimidos
Amostras de retenção	276 comprimidos	277 comprimidos

Fonte: Elaborado pelo autor

4.3.2 Randomização

Os voluntários foram designados de forma aleatória a cada uma das sequencias de tratamento observadas no quadro 5. Foi realizado um delineamento cruzado 2x2, de acordo com orientações da Resolução nº 898/2003 da ANVISA, que determina o guia para

planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (ANVISA, 2003).

Quadro 5- Definição dos períodos de tratamento (delineamento cruzado 2x2)

Sequencia	Período de Tratamento I	Período de Tratamento II
	<i>Código do tratamento</i>	<i>Código do tratamento</i>
1	REFERENCIA	TESTE
2	TESTE	REFERENCIA

Fonte: Elaborado pelo autor

O desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade entre as formulações de Lansoprazol (cápsulas de liberação retardada de 30mg) estão apresentados nos quadros 6, 7 e 8.

Quadro 6- Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade entre as formulações de Lansoprazol 30mg- 1ª Turma

Nº	INICIAIS	SEXO	SEQUENCIA	PERÍODO I	PERÍODO II
01	FM250493	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
02	FT181265	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
03	VA100786	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
04	BA080192	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
31	CF050593	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
32	ES191293	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
33	HO051095	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
34	WF131291	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
05	RC240594	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
06	JF150692	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
07	EF210295	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
08	EA130891	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
35	LS280668	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
36	DR070692	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
37	FM290990	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
38	MV171296	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
09	HS101091	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
10	EF220794	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
39	SC170189	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
40	AS120682	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL

Fonte: Elaborado pelo autor.

Formulação Teste – Ulcestop® (Lansoprazol 30mg) DIFFUCAP Chemobrás (Lote: D140275).

Formulação Referência – Lansoprazol Genérico (Lansoprazol 30mg) – Legrand Pharma Ltda. (Lote: 696381)

Quadro 7- Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade entre as formulações de Lansoprazol 30mg- 2ª Turma.

Nº	INICIAIS		SEQUÊNCIA	PERÍODO I	PERÍODO II
11	FC080381	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
12	WM071270	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
13	GC280294	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
14	AN040985	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
41	FR281192	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
42	JS050796	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
43	PS270993	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
44	LM261091	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
15	MB210392	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
16	SL151090	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
17	CP250982	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
18	PL210695	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
45	JO010785	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
46	AC270296	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
47	IS310191	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
48	GB080297	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
19	EO191183	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
20	JF060394	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
49	SL151090	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
50	JM021294	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL

Fonte: Elaborado pelo autor.

Formulação Teste – Ulcestop® (Lansoprazol 30mg) DIFFUCAP Chemobrás (Lote: D140275).

Formulação Referência – Lansoprazol Genérico (Lansoprazol 30mg) – Legrand Pharma Ltda. (Lote: 696381).

Quadro 8- Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade entre as formulações de Lansoprazol 30 mg- 3ª Turma (Continua).

Nº	INICIAIS		SEQUÊNCIA	PERÍODO I	PERÍODO II
21	PS070279	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
22	AF140693	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
23	FN070577	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
24	LM061093	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
51	AL260589	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
52	SB301188	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
53	CM270486	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
54	SB090289	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL

Quadro 8- Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade entre as formulações de Lansoprazol 30 mg- 3ª Turma (Conclusão).

Nº	INICIAIS		SEQUÊNCIA	PERÍODO I	PERÍODO II
25	JP200194	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
26	JC070990	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
27	TC121292	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
28	FG040193	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
55	AS101097	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
56	RD030367	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
57	LM071190	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
58	FM251286	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
29	PF041095	♂	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL
30	FS280995	♂	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
59	MF290969	♀	1	LANSOPRAZOL	ULCESTOP®
60	IR250595	♀	2	ULCESTOP®	LANSOPRAZOL

Fonte: Elaborado pelo autor.

Formulação Teste – Ulcestop® (Lansoprazol 30mg) DIFFUCAP Chemobrás (Lote: D140275).

Formulação Referência – Lansoprazol Genérico (Lansoprazol 30mg) – Legrand Pharma Ltda. (Lote: 696381).

4.4 Confinamento e internamento dos voluntários

Os voluntários 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 estão descritos no quadro 9.

Quadro 9- Datas dos internamentos.

Turma	Data do período de tratamento I	Data do período de tratamento II	Quantidade de voluntários
1	12.04.2016	19.04.2016	20
2	10.05.2016	17.05.2016	20
3	31.05.2016	07.06.2016	20

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os voluntários 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 voluntários foram dispensados, retornando as suas atividades rotineiras.

4.4.1 Horários de jejum e alimentação

Os voluntários permaneceram em jejum pelo menos 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) oferecida, obedeceu ao mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo. Foi anotado o horário do início de cada refeição, bem como o de início das ingestões programadas 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. No apêndice B pode-se observar o esquema adotado e a composição da alimentação fornecida pela UNIFAC aos voluntários.

4.4.2 Administração dos medicamentos

4.4.2.1 Washout

Os períodos de tratamento obedeceram a um intervalo de sete meias-vidas, entre eles (*washout*). Considerando-se que a meia-vida do Lansoprazol varia entre 1,19-1,6 horas, planeja-se um intervalo mínimo de 3 dias entre as internações.

4.4.2.2 Posologia e cronograma de coletas

Os voluntários receberam o fármaco Lansoprazol 30mg (Formulação teste – Ulcestop) ou Lansoprazol 30mg (Formulação referência – Lansoprazol Genérico) via oral em dose única, entre 7:00h e 8:00h da manhã do dia após o confinamento em cada um dos períodos.

Após o período mínimo de jejum de 8h e a avaliação da permanência nos critérios de inclusão e exclusão, os voluntários receberam uma das formulações em estudo, nos horários descritos no Anexo 01; tendo sido registrado o tempo real absoluto da administração da medicação.

Foram colhidas amostras de sangue a intervalos regulares, estabelecidos de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas. O horário das coletas foi registrado usando um relógio de 24 horas; para que se pudesse computar o intervalo real de tempo existente entre a administração do fármaco e as respectivas coletas. O cronograma de coletas e os horários reais estão descritos no Anexo 02.

Coletas de sangue (30 mL) foram realizadas antes da administração (tempo zero,

para controle individual e curvas padrões) de uma das formulações em estudo, através de "cateter venoso" heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário, e outras coletas (5-6 mL) nos seguintes intervalos: 15 min, 30 min, 45min, 1h 1h:20min; 1h:40min, 2h, 2h:20min, 2h:40min; 3h, 3h:20min, 3h:40min, 4h, 4h:30min, 5h, 6h, 8h, 10h, 12h, 16h e 24h após a administração da medicação. As amostras coletadas foram armazenadas em tubos contendo heparina.

Logo após a coleta (máximo de 30 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 rpm por 12 minutos, a 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 Unidade. O transporte para a Unidade Analítica deu-se assim que possível, de acordo com o POP para Transporte de Amostras vigente à época de condução do estudo.

4.4.2.3 Sinais vitais

A temperatura, a pressão arterial e o pulso dos voluntários foram monitorados antes da administração e nos tempos 0h, 4h ($\pm 1h$), 8h ($\pm 1h$), 12h ($\pm 1h$) e 24 horas ($\pm 1h$) após a administração da medicação. Os sinais vitais dos voluntários encontram-se descritos no Anexo 03.

4.4.2.4 Eventos adversos e procedimentos de urgência

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. Nos dias de administração da medicação, os voluntários foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando a detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os voluntários haviam sido instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores. As perguntas gerais, tal como: "Como vai você?" foram questionadas aos voluntários durante o período em que eles estiveram internados.

Qualquer evento adverso foi registrado em detalhes nas folhas apropriadas para relato de evento adversos, integrante do Formulário de Relato de Caso (CRF). No caso de eventos adversos sérios, estes foram documentados através do Formulário de Relato de

Evento Adverso SériO. Os detalhes incluem a descrição do evento, utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou, sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do investigador, possa ser relevante.

Classificação de eventos adversos quanto à intensidade:

- a) leve: experiência adversa facilmente tolerada;
- b) moderada: experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas do voluntário;
- c) intensa: experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas.
- d) sem relação: a experiência adversa definitivamente não está relacionada o fármaco;
- e) improvável: há outras causas mais prováveis e não há suspeita de que o fármaco seja a causa;
- f) suposto: não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre o fármaco e o evento adverso, porém, há uma possibilidade razoável de que o fármaco esteja envolvido;
- g) provável: há provavelmente relação direta de causa e efeito entre a experiência adversa e o fármaco em estudo.

A equipe da UNIFAC monitorou a segurança dos voluntários desde a ocorrência de um evento adverso até a recuperação satisfatória. Em casos de emergência, a Unifac tem local próprio, equipado com desfibrilador, monitor, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e com medicação de urgência para qualquer eventualidade. Os procedimentos para o atendimento em situações de emergência estão descritos no Protocolo Operacional Padrão (POP 020) da UNIFAC.

As reações adversas observadas durante os dois períodos de internação de cada turma estão relacionadas no Apêndice F.

4.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde e Ministério da Saúde (CONEP/MS) (ANEXO 1).

O estudo seguiu recomendações e normas da Declaração de Helsinque e todas as suas atualizações, Resoluções 466/12 do CNS e Resolução 135/03 da ANVISA e Guia Boas Práticas Clínicas-Documento das Américas.

4.5.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

Os voluntários que foram selecionados receberam orientações a respeito da natureza e dos objetivos da pesquisa. Foram informados que a finalidade do estudo era restrita aos objetivos de pesquisa e de investigação, não havendo qualquer efeito terapêutico resultante do uso do fármaco. Também tiveram conhecimento que poderiam retirar-se do estudo a qualquer momento, sem necessidade de maiores explicações e sem que isso lhe causasse prejuízos com relação ao acompanhamento médico realizado pela UNIFAC e pelo Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Após a compreensão de todos os aspectos relacionados à pesquisa clínica, foi solicitado ao voluntário que assinasse o TCLE (APÊNDICE A).

4.5.2 Confidencialidade

Os resultados da avaliação médica, o eletrocardiograma 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 do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no período pré e pós-estudo foi fornecida aos voluntários, quando solicitados.

4.6 Parâmetros farmacocinéticos avaliados

Os parâmetros farmacocinéticos demonstrados no quadro 10 foram calculados nesse estudo e a avaliação da biodisponibilidade relativa realizada com base nos parâmetros $C_{máx}$, $ASC_{[0-t]}$ e $ASC_{[0-\infty]}$.

Quadro 10- Parâmetros farmacocinéticos avaliados (Continua).

Parâmetro	Definição
$C_{máx}$	Pico de concentração máxima do fármaco no plasma
$T_{máx}$	Tempo necessário para atingir a $C_{máx}$
$ASC_{[0-24]}$	Área sob a curva de concentração do fármaco <i>versus</i> tempo, do tempo 0 ao tempo 24h, acima do limite de quantificação (LQO), calculada pelo método trapezoidal.

Quadro 10- Parâmetros farmacocinéticos avaliados (Conclusão).

Parâmetro	Definição
$ASC_{[0-\infty]}$	Área sob a curva de concentração do fármaco x tempo, do tempo 0 extrapolada ao tempo infinito, calculada pelo método trapezoidal, onde $ASC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-24]} + C_{124}/\lambda_z$
$T_{1/2}$	Meia-vida de eliminação
K_{el}	Constante da taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear. A estimativa de K_{el} é obtida pelo coeficiente de inclinação da reta de regressão ajustada, utilizando-se as últimas concentrações transformadas em escala logarítmica e multiplicada por -2,303

Fonte: Elaborado pelo autor

4.7 Protocolo Analítico

Foi aplicado um método bioanalítico de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas (LC-MS/MS) validado, utilizado para a determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas. As matrizes biológicas foram coletadas durante a fase clínica do estudo, o qual foi conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC). A metodologia bioanalítica foi desenvolvida e validada para os seguintes itens em teste:

- a) analito para quantificação: Lansoprazol;
- b) matriz biológica: Plasma Humano;
- c) anticoagulante: Heparina.

4.7.1 Validação Pré-Estudo

Uma completa validação pré-estudo foi realizada baseada no Protocolo de Estudo e no Relatório de Validação de Método número METGRU011/16v1 intitulado “Determinação de Lansoprazol em Plasma Humano por LC-MS/MS”.

Os quadros 11, 12, 13, 14, 15 descrevem, respectivamente, os principais parâmetros validados para o método analítico, as condições cromatográficas, equipamentos, materiais e reagentes utilizados, enquanto a tabela 2 descreve os parâmetros de detecção.

Para conduzir a validação e o estudo, foi verificada a qualidade dos padrões de referência utilizados, assim como a sua autenticidade.

O quadro 16 descreve a origem/fabricante, número de lote e a data de validade dos padrões de referência, tanto do analito como do padrão interno, utilizados durante a condução do experimento.

Quadro 11- Parâmetros validados para o método analítico do Lansoprazol 30 mg.

Técnica Analítica	LC-MS/MS
Tipo de Extração	Líquido-Líquido
Matriz Biológica	Plasma humano
Tipo de Ionização	Electrospray positivo
Método de Detecção	Monitoramento de Reação Múltipla (MRM)
Limite de quantificação (LIQ)	20 ng/mL
Faixa de linearidade	20 – 5000 ng/mL
Tipo de equação	$y = a + bx(1/x \text{ weighted})$
Controle de Qualidade baixa concentração (CQB)	60 ng/mL
Controle de Qualidade de média concentração (CQM 1)	850 ng/mL
Controle de Qualidade de média concentração (CQM 2)	2500 ng/mL
Controle de Qualidade de alta concentração (CQA)	4000 ng/mL
Controle de Qualidade de diluição (CQD) validado	12000 ng/mL
Estabilidade de Pós - Processamento	53h 02min
Estabilidade de congelamento e descongelamento	3 ciclos
Estabilidade a curto prazo	6h 42min
Estabilidade de Master Solution do analito à 4°C	15 dias
Estabilidade de Master Solution do analito à temperatura ambiente	6 horas
Estabilidade de Working Solution do analito à 4°C	15 dias
Estabilidade de Working Solution do analito à temperatura ambiente	6 horas

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 12- Descrição geral das condições cromatográficas.

Fase Móvel	Acetonitrila/Metanol/ Água (70/10/20; v/v/v) + 20mM Acetato de Amônio
Coluna Analítica	<i>Phenomenex Gemini-NX C18</i> , 5u 110A 150mm ID:4.6mm SN:560249-2 GRU2011-001
Temperatura do Auto-Injetor	8°C
Fluxo	0.830 uL/min
Pressão Contrária	68 bar
Temperatura da Coluna	65 C
Volume de Injeção	10 uL
Split	1/3
Tempo de corrida	2.4 min

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 13- Descrição dos equipamentos utilizados

Componente	Fabricante, País	Modelo
Cromatógrafo Líquido	<i>Agilent, Alemanha</i>	G1311A/ DE40928642
Forno de coluna	<i>Agilent, Alemanha</i>	G1316A/ DE03018295
Auto -Injetor	<i>CTC Analytics, Suíça</i>	HTS Pal (N° serial: 110695)
Espectrômetro de Massa	<i>Micromass/Waters/UK</i>	Quattro Micro SN: QAA33A
Fonte	<i>Micromass/Waters/UK</i>	33058
Sistema de Dados	<i>Micromass/Waters/UK</i>	Masslynx 4.0

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 14- Descrição dos materiais utilizados

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

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 15- Descrição dos reagentes utilizados

Reagente	Descrição
Acetonitrila	<i>Grau HPLC</i>
Água Milli-Q	<i>Grau Análise</i>
Metanol	<i>Grau HPLC</i>
Acetato de Amônio	<i>Grau Análise</i>

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2- Parâmetros de detecção

Composto	Lansoprazol	Lansoprazol-d4
MRM transição	370.00 > 252.10	374.00 > 252.10
Dwell Tempo (sec)	0.2	0.3
Cone (v)	15	15
Collision Energy (eV)	10	10

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 16- Padrões de referência utilizados

Padrão	Utilização	Fabricante	Lote	Data de Validade
Lansoprazol	<i>Analito</i>	<i>USP</i>	<i>I0M356</i>	<i>Lote Corrente</i>
Lansoprazol-d4	<i>Padrão interno</i>	<i>TRC</i>	<i>1-AMC-112-2</i>	<i>Retest 06/2020</i>

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7.2 Preparo dos padrões de calibração, controles de qualidade e padrão de diluição

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, exatamente, uma quantidade suficiente de Lansoprazol ou do padrão interno em um balão volumétrico (10 mL), pipetando-se uma quantidade suficiente de metanol/água (50/50; v/v) no caso do analito e o padrão interno. A solução foi homogeneizada antes de ser utilizada.

Os procedimentos gerais foram aplicados para cada tipo de Solução Master.

No caso do lansoprazol, 1 solução Master foi independentemente pesada e preparada para utilização no decorrer do estudo, quer para o preparo dos padrões de calibração quer para o preparo dos Controles de Qualidade (CQs).

Durante o estudo foi, também, independentemente pesada e preparada 1 solução de Lansoprazol-d4 para utilização como padrão interno.

O quadro 17 resume as características da Solução Master de Lansoprazol-d4.

Quadro 17- Solução Master de Lansoprazol-d4

Propósito	Preparo das soluções de trabalho de IS
Código Interno	M2P1
Data de preparo	06/10/16
Massa pesada (mg)	0.4
Fator de pureza	0.980
Fator de correção para o composto livre	1
Volume adicionado (mL)	10.00
Concentração Alvo. (mg/mL)	0.039
Diluyente	MeOH/H2O 50/50; v/v

Fonte: Elaborado pelo autor.

As soluções de trabalho abaixo foram preparadas como base para a preparação dos padrões de calibração e dos controles de qualidade. A concentração final, o volume final, a diluição e a origem detalhada da solução são apresentados na tabela 3, 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.

Tabela 3- Soluções de trabalho para o preparo do padrão de calibração e controle de qualidade (Continua)

Solução de Origem: M1P5- 21/10/2016						
	Conc. Final (ng/mL)	Volume adicionado (mL)	Concentração (ng/mL)	Volume de diluente (mL)	Volume final (mL)	Fator de diluição
METGRU011 16M1P5WC1-01	100000	4.211	190000	3.789	8	1.90
METGRU011 16M1P5WC1-02	50000	5.000	100000	5.000	10	2.00
METGRU011 16M1P5WC1-03	20000	4.000	50000	6.000	10	2.50
METGRU011 16M1P5WC1-04	10000	5.000	20000	5.000	10	2.00
METGRU011 16M1P5WC1-05	5000	5.000	10000	5.000	10	2.00
METGRU011 16M1P5WC1-06	2000	4.000	5000	6.000	10	2.50
METGRU011 16M1P5WC1-07	1000	5.000	2000	5.000	10	2.00
METGRU011 16M1P5WC1-08	500	5.000	1000	5.000	10	2.00
METGRU011 16M1P5WC1-09	200	2.000	1000	8.000	10	5.00
METGRU011 16M1P5WQ1-01	120000	7.579	190000	4.42	12	2
METGRU011 16M1P5WQ1-02	40000	4.000	120000	8.00	12	3
METGRU011 16M1P5WQ1-03	25000	2.500	120000	9.50	12	5
METGRU011 16M1P5WQ1-04	8500	2.550	40000	9.45	12	5
METGRU011 16M1P5WQ1-05	600	0.847	8500	11.15	12	14

Fonte: Elaborado pelo autor.

As seguintes soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação do padrão interno (tabela 4). 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.

Tabela 4- Soluções de trabalho para o preparo do padrão interno

Solução de Origem: M2P1- 06/10/2016						
	Conc. Final (ng/mL)	Volume adicionado (mL)	Concentração (ng/mL)	Volume de diluente (mL)	Volume final (mL)	Fator de diluição
M2P1WI1-01	1000	1.276	39200	48.724	50	39

Fonte: Elaborado pelo autor.

Todas as outras soluções foram preparadas de acordo com o protocolo analítico e etiquetadas adequadamente. O armazenamento temporário (quando aplicável) foi realizado entre +4°C e +8°C. As soluções utilizadas estão descritas no quadro 18.

Quadro 18- Outras soluções preparadas

Tipo de Solução	Conteúdo
Fase Móvel	Acetonitrila/Metanol/Água (70/10/20; v/v) + 20 mM de Acetato de Amônio
Solução de Lavagem	Metanol/Água (50/50; v/v)
Solução de Extração	Acetonitrila 100%

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7.3 Preparo da corrida analítica

4.7.3.1 Construção da lista de amostra

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

- amostras para teste de adequação do sistema – composto por 5 replicatas;
- uma curva de calibração constituída com uma duplicata de amostra branco, amostra zero e amostras não-zero como definido anteriormente;
- amostra de Controle de Qualidade em nível baixo;
- quantificação das amostras desconhecidas em simplicata;
- amostras de Controle de Qualidade em quatro níveis (baixo, médio 1, médio 2 e alto) intercalado a cada 10 amostras desconhecidas;
- controles de adequação do sistema composto por 5 replicatas.

É importante ressaltar que os controles de qualidade terminam com um conjunto completo, por exemplo, o último controle será um "CQA". Se o último controle intercalado fosse um "CQB", um "CQM" e um "CQA" seriam incluídos na extremidade da lista e assim por diante. Uma lista analítica termina com pelo menos dois controles de qualidade de cada concentração e, para monitorar a adequação do sistema, todas as corridas são precedidas pelos controles da fase móvel (5 replicatas) que são reinjetadas no fim de cada corrida. Além disso, todas as amostras de um dado voluntário são quantificadas na mesma corrida analítica e, devido às limitações da estabilidade, uma lista não deve possuir mais que 400 amostras.

4.7.3.2 *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:

- a) Interferência- As amostras branco e padrão zero foram analisadas em duplicata para avaliar se houve contaminação;
- b) 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;
- c) 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 ($r \geq 0.98$); contrariamente a curva será reprovada.

O ponto mais baixo na curva de calibração foi aceito como sendo o limite de quantificação (LIQ) segundo as seguintes condições:

- a) 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;
- b) o pico de resposta do analito foi identificável e reprodutível com precisão de 20% e exatidão de 80 – 120%, através da análise dos pontos duplicados da concentração nominal padrão.

Se uma amostra obtiver uma concentração estimada que está abaixo do 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 e, para os casos em que a concentração

estimada para amostras desconhecidas extrapolarem o ponto mais alto das curvas, essas não serão executadas, sendo, posteriormente, diluídas e reanalisadas.

Todas as amostras desconhecidas foram quantificadas como pontos individuais, ou seja, análises simples.

4.7.3.3 Controle de qualidade

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

- a) CQB: controle de qualidade de baixa concentração;
- b) CQM 1: controle de qualidade de média concentração;
- c) CQM 2: controle de qualidade de média concentração;
- d) 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% do total de CQs e, no mínimo, 50% dos CQs de cada concentração devem apresentar desvio menor ou igual a 15% em relação aos seus respectivos valores nominais.

4.7.4 Reanálises

Reanálises são reprocessamentos (extração) de qualquer amostra que, analisada em uma corrida analítica aprovada, foi individualmente reprovada em função de problema do ponto de vista analítico. As reanálises ocorrem, preferencialmente, em duplicata. A repetição da análise de uma lista inteira ou parcial (devido à reprovação parcial ou completa da corrida, por qualquer razão de natureza analítica) não está incluída nesta categoria e deve ser documentada em outras corridas.

Os motivos e consequentes critérios para fins de decisão de reanálise e avaliação dos resultados ocorreram conforme preconizado no *POP BAN pro 10* (versão vigente) e ou protocolo do estudo, onde:

- a) reprocessamento sob diluição de amostra acima do limite superior da curva de calibração: relatada a média dos dois resultados obtidos ou o único resultado disponível, em caso de erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas, salvo a identificação de outra razão que implique nova repetição da análise;

b) reanálise por erro de processamento ou falha do equipamento durante a análise de uma amostra: relatada a média dos dois resultados obtidos ou o único resultado disponível, em caso de erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas, salvo a identificação de outra razão que implique nova repetição da análise.

Caso seja diagnosticado erro de processamento ou falha de equipamento restrita a uma das réplicas oriundas da reanálise, será considerado, para fins de avaliação, o valor original e o valor da réplica válida, utilizando-se o seguinte critério:

- a) se o valor obtido durante a reanálise estiver dentro de +/- 15% do valor original, então o valor original será confirmado e relatado;
- b) se a diferença em relação ao valor original estiver entre 15% e 40%, a média entre os dois valores será relatada;
- c) se a diferença em relação ao valor original for maior do que 40% adotar-se-á o seguinte procedimento: No caso da possibilidade de se realizar uma nova reanálise em duplicata, o valor obtido durante a primeira reanálise não mais será considerado e serão utilizados, para a nova avaliação, o valor original e os resultados obtidos durante a segunda reanálise, aplicando-se os mesmos critérios acima descritos para o cálculo do resultado a ser relatado. No caso de haver volume de plasma suficiente somente para análise, em simplicata, nova reanálise será realizada, considerando-se, para efeito de cálculo do valor a ser relatado, os critérios definidos acima para reanálise, em duplicata, envolvendo os 3 resultados obtidos (valor original, valor da 1ª reanálise e valor da 2ª reanálise). Caso não houver plasma suficiente para repetir a reanálise, o fato deverá ser relatado como desvio de protocolo e, em geral, o resultado será declarado como "não relatável", salvo outra consideração devidamente justificada, relatada pelo diretor de estudo;
- d) se for diagnosticado erro de processamento ou falha do equipamento durante a análise das duas réplicas, será considerado análise nula e os mesmos critérios acima serão considerados para a avaliação da possibilidade de uma nova reanálise.

4.7.5 Recebimento e armazenamento das amostras

Assim que as amostras foram recebidas na unidade analítica, uma checagem completa foi realizada na chegada, comparando as etiquetas dos tubos de amostra com as informações disponíveis nos documentos de envio. As condições de chegada dessas amostras

também foram verificadas e as amostras foram acondicionadas em um freezer apropriado a -20°C até o descongelamento para o processamento.

Depois da conclusão do estudo analítico, todo o conteúdo restante das amostras (2596 no total) será armazenado em um freezer a -20°C, até que seja autorizado o seu descarte.

4.7.6 Cálculo de concentração das amostras

O cálculo foi baseado em uma função da calibração construída para cada analito no sistema de dados do *Masslynx 4.0* usando os padrões da calibração. Essas funções foram calculadas através de uma regressão de quadrados mínimos usando a área do analito.

As amostras em branco, o padrão zero e os *outliers* (padrões rejeitados) não foram utilizados para construir a função de calibração. As áreas dos analitos das amostras desconhecidas foram, então, interpoladas, com base na função da calibração, para fornecer as concentrações para os compostos de interesse.

Os valores finais das concentrações das amostras desconhecidas foram reportados usando 3 algarismos significativos.

4.7.7 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:

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

4.8 Análise estatística

O quadro 19 apresenta os parâmetros farmacocinéticos avaliados nesse estudo e o método estatístico utilizado. Para análise, foi utilizado o programa estatístico *Phoenix WinNonlin Professional Network Edition* versão 5.0, além do *Microsoft Excel* versão 7.0.

Para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos foi adotado um modelo farmacocinético não compartimental. A entrada de dados, após transformação logarítmica, foi realizada através do *Microsoft Excel* versão 7.0.

Quadro 19- Sumário geral das variáveis do estudo e método estatístico utilizado.

Parâmetros farmacocinéticos calculados	C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , T_{max} , % ASC_{Extrap} , $T_{1/2}$ e K_{el} .
Parâmetros farmacocinéticos primários	C_{max} , ASC_{0-t}
Métodos estatísticos utilizados neste estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Intervalo de Confiança Paramétrico; • Análise de Variância (ANOVA); • Poder do Teste;
Nível de confiança fixado para o intervalo	90%
Intervalo para a aceitação da equivalência	80 –125% para C_{max} e ASC_{0-t} (dados transformados)
Transformação dos dados	Logarítmica (base e)
Poder mínimo desejável	80%
Efeitos fixos testados na ANOVA	<ul style="list-style-type: none"> • Sequência; • Período; • Tratamento.
Efeitos aleatórios do modelo estatístico (Misto)	<ul style="list-style-type: none"> • Sujeito (Sequência) • Erro
Efeitos repetidos do modelo estatístico (Misto)	Não aplicável
Nível de significância fixado para os efeitos fixos da ANOVA	5% para efeito de período e de tratamento. 10% para o efeito de sequência.
Softwares utilizados para a análise estatística	Phoenix WinNonlin, Microsoft Excel

Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente, procedeu-se a randomização dos 60 sujeitos participantes da pesquisa, com o objetivo de finalizar o estudo com poder mínimo de 80%. No entanto, devido a uma desistência (voluntário 23), apenas 59 voluntários participaram da etapa estatística. É importante ressaltar que, como a amostra representou-se pequena, não foi realizado nenhum teste de significância para avaliar a hipótese de normalidade dos parâmetros farmacocinéticos.

Os parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , T_{max} , % ASC_{Extrap} , $T_{1/2}$ e K_{el} foram determinados utilizando o *software Phoenix WinNonlin Professional Network Edition*. As análises foram executadas no módulo *Bioequivalence Wizard* que, automaticamente, calcula os intervalos de confiança e estima todas as estatísticas adicionais necessárias ao estudo.

Para análise do fator “tratamento” e “período”, considerou-se um nível de significância de 0,05 (5%), estabelecendo-se como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,05. Com relação ao fator “sequência”, considerou-se um nível de significância de 0,1 (10%), estabelecendo-se como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,1.

Foi realizado o cálculo do intervalo de confiança de 90% construído para a razão das médias geométricas dos parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} que deveriam estar dentro do intervalo de 80-125%, conforme previsto no protocolo.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Dados Antropométricos

Foi realizado um estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa com o objetivo de avaliar se a formulação teste de Ulcestop®, cápsula gelatinosa dura, contendo microgrânulos gastroresistentes de Lansoprazol 30 mg (DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica LTDA) seria bioequivalente à formulação referência Lansoprazol 30 mg (Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA).

Os dados antropométricos obtidos estão representados no apêndice C. A tabela 5 apresenta o resumo desses dados, com média de idade, peso, altura e IMC, que estavam incluídos nas normas estabelecidas pelo protocolo para inclusão dos voluntários na pesquisa. 50% (30 indivíduos) desses eram homens e 50% eram mulheres, com idade média de 26,4 anos \pm 7,87 anos, peso médio de 67,7 Kg \pm 9,93 Kg, altura média de 1,66 m \pm 0,08 m e média de IMC de 24,4 Kg/m² \pm 2,45 Kg/m². Os resultados obtidos estão dentro do intervalo esperado, já que os parâmetros haviam sido estipulados previamente à realização do estudo clínico.

Apesar de terem sido selecionados 60 voluntários, apenas 59 finalizaram o estudo, devido à desistência do voluntário 23 (FN070577), por motivos pessoais, após o primeiro período de internamento. Tal fato não prejudicou o poder do teste, que permaneceu em 80%, suficiente para garantir a veracidade do ensaio de bioequivalência.

Tabela 5- Resumo dos dados antropométricos obtidos

Número de voluntários	Número de voluntários por sexo		Média da idade	Média dos pesos	Média da altura	Média do IMC
60	M	30	26,4 (\pm 7,87)	67,7 (\pm 9,93)	1,66 (\pm 0,08)	24,4 (\pm 2,45)
	F	30				

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 Sinais vitais e eventos adversos

As informações relativas aos sinais vitais durante o internamento e eventos adversos observados estão representados nos anexos 3 e 4, respectivamente.

Não foram observadas alterações significativas nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, de pulso e de temperatura medidos durante o internamento, inclusive, com valores dentro do padrão de normalidade avaliados no pós-estudo, não havendo

interferência do uso pontual dos medicamentos teste e referência nesses resultados, conforme era esperado.

O voluntário 24 apresentou cefaleia leve com duração média de 2 horas, controlada apenas por meio físico (compressa fria). Já o voluntário 35 apresentou cefaleia de intensidade moderada que necessitou de utilização de analgésico, dipirona 500 mg. O voluntário 52 apresentou 1 episódio de vômito de intensidade leve e o voluntário 54 apresentou náuseas de intensidade leve e curta duração. Ambos utilizaram Ondansetrona 4 mg para controle dos sintomas relatados. Todos os eventos ocorreram após a administração do medicamento Lansoprazol 30 mg e representam reações comuns (Frequência $>1/100$ e $< 1/10$) após o uso do medicamento, sendo, portanto, possível sua correlação com o uso do fármaco.

Não houve picos de interferentes no tempo de retenção do analito (lansoprazol) para os contaminantes Ondansetrona e 4-metil-aminoantipirina (4-MMA), principal metabólito ativo da dipirona.

5.3 Exames laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais estão representados no apêndice E. Não ocorreram alterações com significância clínica antes ou após a realização do estudo, estando os valores obtidos dentro do padrão de normalidade estabelecido.

5.4 Validação da metodologia analítica

O método analítico foi devidamente validado, segundo critérios descritos abaixo:

a) seletividade: A seletividade foi aprovada pela injeção do *pool* de plasma humano branco nos diferentes tipos (normal, hemolisado e lipêmico) e nenhuma interferência foi observada nos cromatogramas. Não houve picos de interferentes no tempo de retenção do analito (lansoprazol), do padrão interno (lansoprazol d-4) tampouco para os contaminantes Ondansetrona e 4-metil-aminoantipirina (4-MMA), principal metabólito ativo da dipirona;

b) linearidade: A equação de regressão mais simples que descreve a curva de calibração de Lansoprazol foi $y = a + bx$ ($1/x$ ponderado). Três curvas de calibração, preparadas independentemente, de diferentes *Master Solutions* foram avaliadas na validação do estudo;

c) exatidão e precisão do método através da validação do Limite Inferior de Quantificação (LIQ): O LIQ aceito para o método foi de 20 ng/mL, como

ilustrado na tabela 6 . Todos os parâmetros descritos estão de acordo com as normas do FDA e ANVISA (precisão menor que 20% e exatidão entre 80-120%), conclui-se que o LIQ está inteiramente validado;

d) exatidão e Precisão das amostras controle de qualidade (CQ): A tabela 7 ilustra os valores de exatidão e precisão para inter- e intra-corrída. Todos os parâmetros descritos estão de acordo com as normas do FDA e ANVISA (precisão menor que 15% e exatidão entre 85-115%), conclui-se que os CQs nas concentrações baixa, média e alta estão validados;

e) processo de reinjeção: O processo de reinjeção foi validado através da injeção de um LIQ selecionado e amostras de CQs. A relação entre as amostras originais e reinjetadas foi avaliada. Os resultados mostraram uma variação menor que 20% (para as amostras de LIQ) e de 15% (para o CQs). Conseqüentemente, as amostras podem ser reinjetadas dentro do permitido como validado através do teste de estabilidade pós-processo.

Conclui-se, portanto, que o método analítico está validado e está apto para análise das amostras biológicas.

Tabela 6- Exatidão e precisão das amostras de LIQ.

	Intra-Corrída (Val 01)		Inter-Corrída (Val01, Val02 e Val03)	
	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão
LIQ	6.2	103.0	8.9	102.4

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 7- Exatidão e precisão das amostras CQ

	Intra-Corrída (Val 01)		Inter-Corrída (Val01, Val02 e Val03)	
	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão
CQB	3.5	96.4	5.1	94.2
CQM I	4.1	90.7	4.2	89.6
CQM II	2.9	92.8	3.2	92.3
CQA	4.0	89.5	4.3	91.4

Fonte: Elaborado pelo autor

5.5 Análise farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , ASC_{0-24} , ASC_{0-inf} , T_{max} , $\%ASC_{Extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el} foram determinados utilizando o *software Phoenix WinNonlin Professional Network*

Edition. As análises foram realizadas utilizando plasma sanguíneo como matriz biológica, a metodologia de análise por LC-MS/MS foi validada previamente.

Os voluntários 13 e 26, quando submetidos a formulação referência, apresentaram pontos de concentração máxima nos instantes 6h e 8h, respectivamente, com no máximo duas coletas, com valores não nulos, impossibilitando, assim, o cálculo da taxa de eliminação e, conseqüentemente, os parâmetros ASC_{0-inf} , $\%ASC_{Extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el} (Anexo 5 e Apêndice G).

As principais causas que podem levar a dados faltantes em estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa incluem atrasos de coleta, erros de pipetagem, problemas relacionados ao armazenamento ou análise no laboratório. Segundo o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência da Anvisa, existem três tipos de atipias possíveis em tais ensaios:

- a) valores extremamente altos ou baixos para algum parâmetro farmacocinético, seja na formulação teste ou referência;
- b) valores inesperados na curva de Concentração x Tempo, para alguns tempos na coleta;
- c) indivíduos incomuns, com biodisponibilidade muito superior ou inferior com relação ao medicamento de referência que leva a diferenças significativas em todos os parâmetros farmacocinéticos com relação a formulação teste (ANVISA, 2002).

Geralmente, a ocorrência de alterações em alguns valores em 2 tempos de coleta, envolvendo 2 voluntários, como ocorrido no nosso estudo, proporcionam pequeno efeito ao se comparar as biodisponibilidades das formulações teste e referência. Caso a amostra alterada esteja próxima a concentração máxima, poderá haver comprometimento com relação a realidade dessa variável ($C_{máx}$), devendo-se, sempre, considerar, apenas, os valores quantificados, sem que haja, em hipótese alguma, interpolação ou estimação dos valores faltantes (CHOW; LIU, 2000; KANO, 2008; CHELLINI, 2007; BRAGA, 2008).

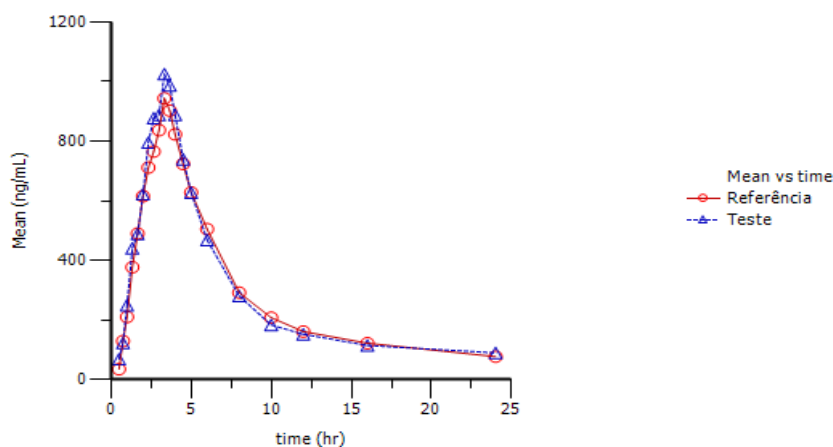
Segundo a Resolução nº 1170 da ANVISA, deve-se justificar qualquer perda de amostra, principalmente, em casos de desvios de protocolo, não sendo permitida a exclusão de mais de 5% dos voluntários que participaram do estudo ou a falta de mais de 10% dos valores das concentrações sanguíneas de cada medicamento por voluntário (ANVISA, 2006). Anormalidades acima do percentual permitido pode indicar que a variabilidade de resposta a um dos medicamentos não é homogênea, indicando falha do produto, ou que esse indivíduo pertence a uma sub-população que apresenta comportamentos diferenciados relativos a farmacocinética desse medicamento. Tais indivíduos não devem ser excluídos do estudo, já

que representam essa sub-população que também poderá consumir o medicamento (CHOW; LIU, 2000; KANO, 2008; CHELLINI, 2007; BRAGA, 2008).

Considerando-se que não houveram desvios de protocolo que prejudicassem a análise e que essas alterações ocorreram em menos de 10% das concentrações plasmáticas obtidas para o medicamento referência nos voluntários 13 e 26, não ocorreu a exclusão desses dados do estudo.

O gráfico descritivo da concentração plasmática média classificada por Teste e Referência está representado no gráfico 1. As tabelas contendo os parâmetros farmacocinéticos individuais, separados por tratamento, e suas estatísticas descritivas encontram-se nos Apêndices G e H. Os gráficos individuais da concentração plasmática versus tempo estão representados no Anexo 5. Na tabela 8, pode-se observar os intervalos de confiança paramétricos, p-valores e médias geométricas, calculados para os parâmetros primários, através da análise de variância (ANOVA).

Gráfico 1- Concentração plasmática média classificada por Teste e Referência



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 8- Intervalos de confiança, médias geométricas e p-valores calculados para os parâmetros primários (Continua).

RESULTADOS ESTATÍSTICOS POR PARÂMETRO FARMACOCINÉTICO			
	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-inf}
Médias Geométricas obtidas pelo método dos mínimos quadrados			
Comparador (R)	1094,29	4081,28	4208,88
Teste (T)	1176,70	4120,02	4254,92
Intervalos de confiança (<i>Shortest</i>) obtidos para a razão entre os tratamentos (dados transformados)			
Contraste	IC_90%	IC_90%	IC_90%
T vs. R	100,43% - 115,13%	97,64% - 104,36%	97,29% - 105,04%

Tabela 8- Intervalos de confiança, médias geométricas e p-valores calculados para os parâmetros primários (Conclusão).

RESULTADOS ESTATÍSTICOS POR PARÂMETRO FARMACOCINÉTICO			
	C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-inf}
Estimativas pontuais obtidas para a razão dos tratamentos (%)			
T/R	107,53	100,95	101,09
Poder do Teste <i>A Posteriori</i> (%)			
T/R	99,98	100,00	100,00
Erro Quadrático Médio (Variância do Erro)			
Inter sujeito	15,48	42,76	42,24
Intra sujeito	4,92	1,17	1,49
Coefficiente de Variação (%)			
Inter sujeito	40,92	73,04	72,50
Intra sujeito	22,46	10,83	12,27
P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Sequencial)			
Sequência	0,6764	0,8079	0,8420
Tratamento	0,0844	0,6443	0,6554
Período	0,2066	0,5246	0,4539
P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Parcial)			
Sequência	0,6764	0,8079	0,8397
Tratamento	0,0808	0,6366	0,6369
Período	0,2066	0,5246	0,4539

Fonte: Elaborado pelo autor

Para definição dos períodos e da sequência de tratamento foi utilizado um delineamento *cross-over* 2x2, em que cada voluntário recebe uma formulação em cada período, perfazendo duas sequências em dois períodos de tratamento. Nesse delineamento, cada indivíduo é o controle dele mesmo, eliminando, portanto, variações interindividuais, reduzindo o tamanho amostral e obtendo um estimador ótimo não viciado para razão/diferença entre as médias das duas formulações. Dessa forma, considera-se, apenas, variações intra-individuais de resposta ao fármaco (BRAGA, 2008).

O *washout*, tempo necessário para completa eliminação do fármaco do organismo até administração da próxima dose, é de 7 meias vidas ($T_{1/2}$ do lansoprazol é de 1,5h). Foi realizado um intervalo de 1 semana (7 dias) entre um período de tratamento e outro, sendo suficiente para eliminar qualquer viés provocado pelo acúmulo do tratamento anterior aplicado. Não foram evidenciados picos de interferentes nos cromatogramas analisados.

O tempo estabelecido para realização das coletas sanguíneas, de 24 horas, foi determinado a partir de dados da literatura a respeito do tempo de meia vida ($T_{1/2}$) e tempo

necessário para atingir a concentração máxima ($T_{m\acute{a}x}$) do lansoprazol 30 mg cápsulas gastroresistentes, objetivando que as coletas sejam de 3 a 5 meias vidas de eliminação, contemplando todo o período em que o fármaco permaneceu no organismo, desde a sua dissolução até completa eliminação (BRASIL,2006).

A tabela 9 apresenta a comparação dos dados obtidos com estudos anteriores realizados em protocolos semelhantes.

Tabela 9- Resultados dos parâmetros farmacocinéticos obtidos em estudos anteriores com Lansoprazol 30 mg cápsula gastroresistente.

Autor/Ano do Estudo	Voluntários Sadios (Em jejum)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	$T_{m\acute{a}x}$ (Horas)	ASC_{0-t} (h*ng/mL)	ASC_{0-inf} (h*ng/mL)
HONG-RONG XU et al., 2010	22	1830±411,28 (HomEM)	1,67±0,60 (HomEM)	4508,81±1241,20 (HomEM)	4537,49±1234,38 (HomEM)
		2942,50±1018,81 (HetEM)	1,78±0,49 (HetEM)	9289,34±3406,73 (HetEM)	9434,45±3498,17 (HetEM)
VLASE et al., 2011	18	817±284	2,72±0,87	2400±1210	2480±1240
ZHANG et al., 2012**	12	1480±190	NI	3630±2530	3700±2690
BIAN; ZHANG, 2017	24	2425,6 ± 256,7 (R*)	NI	4838,3 ± 1425,6 (R*)	6,728.4 ± 1818.2 (R*)
		2287,4 ± 214,9 (T*)		5,592.7 ± 1728,5 (T*)	7,526.4 ± 2012.1 (T*)
Estudo Presente	60	1094,29 (R)	3,51 (R)	4081,28 (R)	4208,88 (R)
		1176,70 (T)	3,09 (T)	4120,02 (T)	4254,92 (T)

Fonte: Elaborado pelo autor

NI: Não Informado; R*: Medicamento Referência; T*: Medicamento Teste; R: Lansoprazol genérico; T: Ulcestop; HomEM: Metabolizadores Extensivos Homozigóticos; HetEM: Metabolizadores Extensivos Heterozigóticos;

Os valores obtidos para o parâmetro $C_{m\acute{a}x}$, 1094,29 ng/mL (R) e 1176,70 ng/mL (T), $T_{m\acute{a}x}$, de 3,51h (R) e de 3,09h (T), ASC_{0-t} , 4081,28 ng . h/mL (R) e de 4120,02 ng . h/mL (T) e ASC_{0-inf} de 4208,88 ng . h/mL (R) e 4254,92 ng . h/mL (T) são condizentes com estudos anteriormente realizados, ao analisar os parâmetros farmacocinéticos do Lansoprazol 30 mg administrado em voluntários sadios (BIAN; ZHANG, 2017; HONG-RONG XU et al., 2010; VLASE et al., 2011; ZHANG et al., 2012).

6 CONCLUSÃO

Ao analisar as médias geométricas obtidas a partir do método dos mínimos quadrados para $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-24} , ASC_{0-inf} e seus intervalos de confiança IC90 obtidos a partir da razão geométrica entre os tratamentos, podemos inferir que a formulação teste é bioequivalente à formulação referência, apresentando IC90 dentro do intervalo de 90% a 125% estabelecido pela ANVISA e FDA.

Além disso, ao analisar os p-valores associados aos parâmetros $Ln_{C_{m\acute{a}x}}$, $Ln_{ASC_{0-24}}$ e $Ln_{ASC_{0-inf}}$, podemos observar que não houve diferença significativa ao nível de 10% de significância para o fator “sequencia”. Também não foram observadas diferenças significativas ao nível de 5% de significância para os fatores “tratamento” e “período”.

Conclui-se, portanto, que a formulação teste de Ulcestop® é bioequivalente, para velocidade e extensão de absorção, à formulação referência Lansoprazol 30 mg fabricado pela Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA .

REFERENCIAS

- ANVISA. **Resolução nº 898 de 29 de maio de 2003**. 2003. Disponível em: <http://www.normasbrasil.com.br/norma/resolucao-898-2003_98687.html> Acesso em: 12.out.2017.
- ANVISA. **Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência**. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Brasília: ANVISA, 2002.
- BARBOSA, A. S. *et al.* A resolução 196 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos. **Rev. bioét (Impr.)**, v.19, n. 2, p. 523 – 42. 2011.
- BARRADELL L, B., FAULDS, D. D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. **Drugs**. v. 44, p.225–250. 1992.
- BRAGA, D. M. **Planejamento e análise de estudos de bioequivalência: comparação de delineamentos do tipo cross-over**. 2008. Dissertação (Mestrado em estatística)- Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução-RDC nº 39, de 5 de junho de 2008**. 2008. Disponível em:< ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2008/iels.junho.08/iels104/U_RSANVISA-RDC-39_050608.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2017.
- BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Documento das Américas**. Organização Pan-Americana da Saúde. 2010. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/boas-praticas-clinicas-documento-das-americas>> Acesso em: 02. Nov. 2017.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. 2012. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html>. Acesso em 02. Nov. 2017.
- BRASIL. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. In: **RDC 133 (29 de maio de 2003)**. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília. 2003.
- BRASIL. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. In: **RDC 134 (29 de maio de 2003)**. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília. 2003.
- BRASIL. **Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999**. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.html>. Acesso em: 04. Nov. 2017.
- BRASIL. Ministério Saúde. **Instrução Normativa nº 4, de 11 de maio de 2009**. 2009. Dispõe sobre o guia de inspeção em boas práticas clínicas. Diário Oficial da União. Disponível em:< https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf>. Acesso em: 01. Jan. 2018.

BRASIL. Lei nº 5772, de 21 de dezembro de 1971. Institui o Código da Propriedade Industrial e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5772.htm>. Acesso em: 07. fev. 2018.

BRASIL. Resolução RE No 1170, de 19 de abril de 2006. **Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos**. [S.l.]: Diário Oficial da União, Brasília, 24 de abril de 2006.

BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: MCGRAW-HILL BRASIL. 2012. 2080p.

CERQUEIRA, N. F., YOSHIDA, W. B.. Óxido nítrico: revisão. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo , v. 17, n. 6, p. 417-423. 2002.

CHELLINI, P. R. **Boas Práticas estatísticas em estudos de bioequivalência com delineamento crossover 2x2**. 2007. Dissertação (Mestrado em Estatística)-Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

CHOW, S. C., LIU, J. P. **Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies**. 2 ed. New York: Marcel Dekker. 2000. p. 379-408.

ESPINOZA, T. J. O. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. **Rev Gastroenterol**, n.31, v. 1, p. 49-55. 2011.

FAUSTINO, G. G. **Indicadores referentes à gestão de qualidade em centros da rede nacional de pesquisa clínica**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

FERNANDES, E. A. F. *et al.* Facetas da prescrição de medicamentos do Brasil: genérico, similar, referência e intercambialidade. **Brasília Médica**, Brasília, v. 48, n. 2, p.188-194. 2011.

FILHO, J. M. Ética em pesquisa: dez anos da resolução CNS 196/96. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n.1, p. 2-3. 2007.

FRIEDMAN, L. M., FURBERG, C. D., DEMETS, D. **Fundamental of clinical trials**. 4 ed. Switzerland: Springer International Publishing. 2010.

FURNESS, J. B. **The enteric nervous system**. 1 ed. Australia: Blackwell Publishing Inc. 2006. 267 p.

GOLAN, D. E., *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2014. 972 p.

GOMES, R. P., *et al.* Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, v. 36, p. 45-84. 2012.

GREMSE, D. A. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses. **Expert Opin Pharmacother.** v.2, n.10, p.1663-70. 2001.

HALL, E. J. **Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica.** 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2017. 1176 p.

ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) In: **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.** 1996.

JEWISON, T., *et al.* **SMPDB 2.0:** Big Improvements to the Small Molecule Pathway Database. *Nucleic Acids Res.* 2014. 42(Database issue):D478-84. Altura: 130 pixels. Largura: 130 pixels. 3.33 Kb. Formato PNG. Disponível em: < <http://smpdb.ca/view/SMP0000227>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

KALBERG, J. P. E., SPEEARS, M. A. **Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética.** 1 ed. China: Kalberg Johan Berg Einar. 2010. 153 p.

KANO, E. K. **Avaliação de diferentes cronogramas de coletas de amostras biológicas em estudos de bioequivalência e análise da influência do teor de fármaco sobre os resultados desses estudos.** 2008. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 10 ed. Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA. 2010. 1060 p.

KIPPER, D. J. Breve história da ética em pesquisa. **Revista da AMRIGS,** v.54, n.2, p. 224-228. 2010.

LEUFKENS, H. *et al.* A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice. **Aliment Pharmacol Ther,** v. 11, p. 887-897. 1997.

LIMA, K. S. *et al.* Análise crítica da qualidade dos centros de pesquisa clínica de Belo Horizonte. **Cienc. Cult.** v.66, n.1, p.34-37. 2014.

LIRA, C. A. B., *et al.* Conhecimento, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal. **Einstein,** v.12, n.3, p.267-73. 2014.

MINER, P. B. J. R. *et al.* Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. **Am J Gastroenterol.** n.98, p. 2616- 2620. 2003.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Database. **Lansoprazole.** Disponível em < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lansoprazole>>. Acesso em: 23 jan. 2017.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Lansoprazole.** Altura: 300 pixels. Largura: 300 pixels. 3,0 Kb. Formato PNG. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lansoprazole>>. Acesso em: 23 jan. 2017.

PATIL, A., GANGULY, S., SURANA, S. A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agente. **Rasayan J. Chem**, v.1, n.3, p. 447-460. 2008.

PINHEIRO, S. D., SILVA, F. C. A. O acesso aos medicamentos: políticas públicas para a efetividade do direito fundamental social à saúde e as licenças compulsórias. **R. Fac. Dir.**, v.36, n.1, p. 73-87. 2015.

POTRICH, F. B. **Atividade gastroprotetora do extrato bruto hidroalcoólico da *Achillea millefolium* L.: envolvimento do sistema antioxidante**. 2009. Dissertação (Mestrado em Farmacologia)- Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Paraná, Santa Catarina.

PWC. Ensaio Clínicos: Enquadramento Global. In: **PwC. (Ed.). Ensaio Clínicos em Portugal**. p. 14-20. Disponível em <<http://www.apifarma.pt/publicações/siteestudos/Paginas/ensaioCl%C3%ADnicosemPortugal.aspx>> Acesso em: 12.03.2018.

ROCHE, V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 5, p. 01-11. 2006.

ROCHE. **Fases dos Ensaio Clínicos**. Disponível em: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/investigacao_ps/fases-ec/>. Acesso em: 01. Mar. 2018.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**, v.134, n.7, p.1842-1860, 2008.

SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 20, p. 519–525, 2004.

SHIN, J. M., KIM, N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. **J Neurogastroenterol Motil**, v.19, n.1, p. 25-35, 2013.

SHIN, J. M., SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 10, n. 6, p.528-534. 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010. 972 p.

SILVA, C.F., SILVA, M.V., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, n. 39, v. 3, p.149–56. 2016.

SONG, M., GAO, X., HANG, T. J., WEN, A. D. Pharmacokinetic properties of lansoprazole (30-mg enteric-coated capsules) and its metabolites: a single-dose, open-label study in healthy chinese male subjects. **Current therapeutic research**, n.3, v.70, p.229-339. 2009.

SOUSA, M. S. A., FRANCO, M. A. G., FILHO, J. M. A nova declaração de Helsinque e o uso do placebo em estudos clínicos no Brasil: a polêmica continua. **Rev Med**. v. 91, n.3, p. 178-88. 2012.

SOUZA, A. M., LOPES-PIRES, M. E. Análise histórica do desenvolvimento de patentes no Brasil e avaliação do número de patentes produzidas por indústria farmacêutica da região de Itapira-SP. **Rev. Foco**, n. 8, p. 89-104. 2015.

SPENCER, C.M., FAULDS, D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. **Drugs**. v. 48, n. 3, p. 404-30. 1994.

STORPIRTIS, S. *et al.* **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. Brasília: ANVISA. 2004.

TATENO, M., NAKAMURA, N. Phase I study of lansoprazole (AG1749) antiulcer agente. Capsule form. **Rinsho Iyaku**, v.7, p.51-62. 1991.

VLASE, L. *et al.* Effect of fluoxetine on the pharmacokinetics of lansoprazole: a two-treatment period study in healthy male subjects. **Clin. Drug Investig**, n. 31, v. 10, p.727-733. 2011.

WISHART, D. S., *et al.* **SMPDB**: The Small Molecule Pathway Database. *Nucleic Acids Res.* 2010. 38(Database issue):D480-7. Altura: 130 pixels. Largura: 130 pixels. 3.33 Kb. Formato PNG. Disponível em: < <http://smpdb.ca/view/SMP0000227>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ZUCCHETTI, C., MORRONE, F.B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Rev HCPA**, n. 32, v. 3, p.340-347, 2012.

ZHANG, D., *et al.* Effects of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites in healthy Chinese subjects. **Xenobiotica**, v. 41, p. 511–517, 2011.

ZHANG, D., *et al.* Pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites after single intravenous doses in healthy Chinese subjects. **Xenobiotica**, v. 42, n.11, p. 1156–1162, 2012.

APENDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA - UNIFAC
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS – NPDM

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES DE LANSOPRAZOL CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO RETARDADA DE 30 MG, EM PARTICIPANTES DA PESQUISA SADIOS DE AMBOS OS SEXOS NA CONDIÇÃO DE JEJUM, SENDO A FORMULAÇÃO TESTE PRODUZIDA PELA DIFFUCAP CHEMOBRÁS QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA, E A FORMULAÇÃO DE REFERÊNCIA (LANSOPRAZOL GENÉRICO) PRODUZIDA PELA LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

PATROCINADOR: DIFFUCAP CHEMOBRÁS QUÍMICA E 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 PARTICIPANTE 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 e o patrocinador do estudo é a empresa DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda.

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 30 mg de Lansoprazol produzido pela DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda atinge níveis no sangue equivalentes à cápsula de Lansoprazol 30 mg produzido pela Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Você receberá as medicações em duas ocasiões diferentes. 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) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará sabem qual a formulação do medicamento que está sendo administrado.

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 da Lansoprazol: 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, às 20 horas da noite anterior da primeira administração do Lansoprazol. Dependendo do sorteio (randomização) você receberá, por via oral, Lansoprazol 30mg (01 cápsula) da formulação teste produzida pela DIFFUCAP Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda (formulação que está sendo avaliada) ou 01 cápsula de Lansoprazol 30mg da formulação referência produzida pela Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Nesta etapa serão coletadas 21 amostras de sangue de 6-7 mL 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.

Segundo Confinamento e Administração da Lansoprazol: 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, às 20 horas da noite anterior da segunda administração do Lansoprazol. Dependendo do sorteio (randomização) se você recebeu a formulação teste de Lansoprazol 30mg (01 cápsula) na primeira internação, nesta etapa você receberá a formulação referência de Lansoprazol 30mg (01 cápsula). Da mesma forma, se você recebeu a formulação referência de Lansoprazol 30mg (01 cápsula) na primeira internação, nesta etapa você receberá a formulação teste de Lansoprazol 30mg (01 cápsula).

Neste segundo internamento serão coletadas 21 amostras de sangue de 6-7 mL 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 Lansoprazol. 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. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função da administração do Lansoprazol. Entretanto, ao participar deste Estudo você estará colaborando com a pesquisa brasileira de uma nova formulação de um medicamento para dor e, 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 (COMEPE) da Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo – CEP: 60.430-275 – Fortaleza-Ce

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 do Lansoprazol incluem hipersensibilidade (alergia ao medicamento). A administração de Lansoprazol de maneira continuada pode causar reações leves como: diarreia, constipação (Prisão de ventre), tontura, náusea (ânsia de vômito) e cefaleia (dor de cabeça), epigastralgia (dor no estômago), eructação (arroto), flatulência (soltar gases), vômito com exceção dos pacientes sendo tratados para erradicação de infecção

de *Helicobacter pylori*. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de Lansoprazol 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\$ 700,00 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 DESTE 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, 1000, 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 via 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 via 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

Profa. Maria Elisabete Amaral de Moraes, MD, PhD

(85) 3366 8250

(85) 3366.8346/9404-0950

Prof. Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD.

(85) 3366.8033

Prof. Fernando Antônio Frota Bezerra, MD, MSc

(85) 3366.8033

Profa. Ana Rosa Pinto Quidute MD, PhD.

(85) 3366.8033

Demétrius Fernandes do Nascimento BSPHarm, PhD

(85) 3366 8060

Ana Lourdes Almeida e Silva Leite RN, MSc

(85) 3366 8035

Andréa Vieira Pontes, BSPHarm, MSc

(85) 3366.8033

Marina Becker Sales Rocha Nut, MSc

(85) 3366.8033

Francisco Vagnaldo Fachine Jamararu

(85) 3366.8033

APENDICE B – HORÁRIOS E COMPOSIÇÃO DA ALIMENTAÇÃO

Dieta geral isenta de xantina em torno de 2500 a 2700 Kcal que corresponde a 6 refeições (ceia, almoço, lanche, jantar, ceia e desjejum)		
Tipo de Refeição	Horário	Composição
Ceia	Até às 21h	Suco de laranja
		04 esfihas de queijo
Desjejum	2h após a administração do medicamento	1 Copo de iogurte de morango
		Sanduíche de pão bola com queijo mussarela e blanquet de peru
Almoço	De 5h a 6h após a administração do medicamento	Suco de Manga
		Frango grelhado Arroz branco Salada de cenoura, chuchu Alface e tomate Feijão com abóbora e linguiça
		Sobremesa – 150 mL de sorvete sabor creme
Lanche da Tarde	De 8h a 9h após a administração do medicamento	Suco de abacaxi
		04 bolachas água e sal 1 fatia de bolo de laranja
Jantar	De 10h a 12h após a administração do medicamento	Suco de Caju
		Frango grelhado Arroz Branco Salada de cenoura, chuchu, alface e tomate Feijão com abóbora e linguiça
		Sobremesa – 150 mL de sorvete sabor creme
Ceia	De 14h a 15h após a administração do medicamento	Suco de Abacaxi
		03 esfihas de queijo
Desjejum	24h após a administração do medicamento	Iogurte integral de morango
		04 bolachas água e sal 1 fatia de bolo de laranja

APENDICE C- DADOS ANTROPOMÉTRICOS- LANSOPRAZOL 1ª TURMA

VOLUNTÁRIO	SEXO	IDADE	ALTURA (m)	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)
Vol.01 –FM250493	M	22	1,62	60,10	22,93
Vol.02 – FT181265	M	50	1,68	64,50	22,87
Vol.03 – VA100786	M	29	1,72	84,45	28,53
Vol.04 –BA080192	M	24	1,72	79,60	26,89
Vol.05– RC240594	M	21	1,73	79,75	26,67
Vol.06– JF150692	M	23	1,63	61,40	23,08
Vol.07 – EF210295	M	21	1,72	73,00	24,66
Vol.08 – EA130891	M	24	1,79	63,50	19,53
Vol.09 –HS101091	M	24	1,82	67,35	20,34
Vol.10 –EF220794	M	21	1,75	72,80	23,80
Vol.31 –CF050593	F	22	1,61	62,45	24,11
Vol.32 – ES191293	F	22	1,60	67,60	26,40
Vol.33 –HO051095	F	20	1,61	54,90	21,2
Vol.34-WF131291	F	24	1,56	65,50	26,95
Vol.35-LS280668	F	47	1,56	63,35	26,06
Vol.36–DR070692	F	23	1,68	68,60	24,3
Vol.37-FM290990	F	25	1,64	62,35	23,17
Vol.38-MV171296	F	19	1,57	53,45	21,72
Vol.39-SC170189	F	27	1,60	63,45	24,78
Vol.40-AS120682	F	33	1,65	63,50	23,34

APENDICE C- DADOS ANTROPOMÉTRICOS- LANSOPRAZOL 2ª TURMA

VOLUNTÁRIO	SEXO	IDADE	ALTURA (m)	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)
Vol.11 –FC080381	M	35	1,74	73,90	24,40
Vol.12 – WM071270	M	46	1,62	73,05	27,88
Vol.13 – GC280294	M	22	1,81	63,40	19,30
Vol.14 –AN040985	M	30	1,75	81,00	26,47
Vol.15– MB210392	M	23	1,72	82,70	27,93
Vol.16– SL151090	M	25	1,69	73,20	25,59
Vol.17 – CP250982	M	33	1,63	61,35	23,06
Vol.18 –PL210695	M	20	1,73	76,65	25,63
Vol.19 – EO191183	M	32	1,87	81,90	23,4
Vol.20 – JF060394	M	22	1,71	70,50	24,14
Vol.41 –FR281192	F	23	1,52	64,90	28,09
Vol.42 – JS050796	F	19	1,61	61,40	23,70
Vol.43 –PS270993	F	22	1,63	65,45	24,60
Vol.44-LM261091	F	24	1,48	49,55	22,62
Vol.45-JO010785	F	30	1,58	63,80	25,52
Vol.46–AC270296	F	20	1,67	59,90	21,46
Vol.47-IS310191	F	25	1,60	57,00	22,26
Vol.48-GB080297	F	19	1,63	72,45	27,23
Vol.49-SL151090	F	25	1,62	52,90	20,19
Vol.50-JM021294	F	21	1,66	68,80	24,92

APENDICE C- DADOS ANTROPOMÉTRICOS- LANSOPRAZOL 3ª TURMA

VOLUNTÁRIO	SEXO	IDADE	ALTURA (m)	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)
Vol.21 –PS070279	M	37	1,81	93,00	28,35
Vol.22 – AF140693	M	22	1,75	81,75	26,71
Vol.23 – FN070577	M	39	1,67	65,60	23,51
Vol.24 – LM061093	M	22	1,76	83,90	27,06
Vol.25– JP200194	M	22	1,69	82,05	28,68
Vol.26– JC070990	M	25	1,72	61,95	20,92
Vol.27 – TC121292	M	23	1,73	81,40	27,22
Vol.28 – FG040193	M	23	1,78	71,70	22,61
Vol.29 – PF041095	M	20	1,65	62,90	23,12
Vol.30 – FS280995	M	20	1,65	65,0	23,89
Vol.51 –AL260589	F	26	1,52	53,35	23,10
Vol.52 – SB301188	F	27	1,58	54,45	21,78
Vol.53 –CM270486	F	29	1,62	57,25	21,85
Vol.54-SB090289	F	27	1,72	76,80	25,94
Vol.55-AS101097	F	18	1,70	82,40	28,51
Vol.56–RD030367	F	49	1,53	56,30	24,05
Vol.57-LM071190	F	25	1,66	65,4	23,70
Vol.58-FM251286	F	29	1,55	52,45	21,85
Vol.59-MF290969	F	46	1,61	72,10	27,80
Vol.60-IR250595	F	20	1,55	54,60	22,75

APENDICE D- RESUMO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA- LANSOPRAZOL 1ª TURMA

VOLUNTÁRIO		HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
		N	NA	NCS	N	NA	NCS	S	N
Vol.01 –FM250493	♂			X	X				X
Vol.02 – FT181265	♂			X	X				X
Vol.03 – VA100786	♂			X	X				X
Vol.04 –BA080192	♂			X	X				X
Vol.05– RC240594	♂			X	X				X
Vol.06– JF150692	♂	X			X				X
Vol.07 – EF210295	♂	X			X				X
Vol.08 – EA130891	♂			X	X				X
Vol.09 –HS101091	♂			X	X				X
Vol.10 –EF220794	♂			X	X				X
Vol.31 –CF050593	♀			X	X				X
Vol.32 – ES191293	♀			X	X				X
Vol.33 –HO051095	♀			X	X				X
Vol.34-WF131291	♀			X	X				X
Vol.35-LS280668	♀			X	X				X
Vol.36–DR070692	♀			X	X				X
Vol.37-FM290990	♀			X	X				X
Vol.38-MV171296	♀			X	X				X
Vol.39-SC170189	♀			X	X				X
Vol.40-AS120682	♀			X	X				X

N = Normal AN = Anormal NCS = Não clinicamente significativo

* Fumante - N° cigarros/dia = 1 a 10 S = Sim N = Não

APENDICE D- RESUMO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA- LANSOPRAZOL 2ª TURMA

VOLUNTÁRIO		HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
		N	NA	NCS	N	NA	NCS	S	N
Vol.11 –FC080381	♂			X	X				X
Vol.12 –WM071270	♂			X			X		X
Vol.13 – GC280294	♂			X	X				X
Vol.14 –AN040985	♂			X	X				X
Vol.15– MB210392	♂			X	X				X
Vol.16– SL151090	♂			X	X				X
Vol.17 – CP250982	♂			X	X			X	
Vol.18 –PL210695	♂			X	X				X
Vol.19 – EO191183	♂			X	X				X
Vol.20 – JF060394	♂			X	X				X
Vol.41 –FR281192	♀	X			X				X
Vol.42 – JS050796	♀			X	X				X
Vol.43 –PS270993	♀			X	X				X
Vol.44-LM261091	♀			X	X				X
Vol.45-JO010785	♀			X	X				X
Vol.46–AC270296	♀	X			X				X
Vol.47-IS310191	♀			X	X				X
Vol.48-GB080297	♀	X			X				X
Vol.49-SL151090	♀			X	X				X
Vol.50-JM021294	♀			X	X				X

N = Normal AN = Anormal NCS = Não clinicamente significativo

* Fumante - N° cigarros/dia = 1 a 10 S = Sim N = Não

APENDICE D- RESUMO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA- LANSOPRAZOL 3ª TURMA

VOLUNTÁRIO		HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
		N	NA	NCS	N	NA	NCS	S	N
Vol.21 –PS070279	♂			X	X				X
Vol.22 – AF140693	♂	X			X				X
Vol.23 – FN070577	♂			X	X				X
Vol.24 – LM061093	♂			X	X				X
Vol.25– JP200194	♂			X			X		X
Vol.26– JC070990	♂			X	X				X
Vol.27 – TC121292	♂			X	X				X
Vol.28 – FG040193	♂	X			X				X
Vol.29 – PF041095	♂			X	X				X
Vol.30 – FS280995	♂			X	X				X
Vol.51 –AL260589	♀			X	X				X
Vol.52 – SB301188	♀			X	X				X
Vol.53 –CM270486	♀			X	X				X
Vol.54-SB090289	♀			X			X		X
Vol.55-AS101097	♀			X	X				X
Vol.56–RD030367	♀			X	X				X
Vol.57-LM071190	♀			X	X				X
Vol.58-FM251286	♀	X			X				X
Vol.59-MF290969	♀			X	X				X
Vol.60-IR250595	♀			X	X				X

N = Normal AN = Anormal NCS = Não clinicamente significativo

* Fumante - Nº cigarros/dia = 1 a 10 S = Sim N = Não

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS- LANSOPRAZOL 1ª TURMA

HEMOGRAMA												
Voluntário	ERITROGRAMA			LEUCOGRAMA								
	Eritrócitos mm ³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócitos mm ³	Bastões mm ³	Segmentados mm ³	Eosinófilos mm ³	Basófilos mm ³	Linfócitos mm ³	Monócitos mm ³	Plaquetas mm ³	
Vol.01 –FM250493	♂	5,84	16,8	49,1	5700	-	3015	51	22	2248	364	306000
Vol.02 – FT181265	♂	5,01	14,7	44,4	6080	-	3222	97	18	1903	839	194000
Vol.03 – VA100786	♂	4,87	13,7	41,0	4840	-	2676	159	29	1613	363	185000
Vol.04 –BA080192	♂	5,03	14,3	42,3	4860	-	2570	179	24	1747	340	228000
Vol.05– RC240594	♂	5,00	14,4	42,8	7570	-	3043	302	37	3598	590	153000
Vol.06– JF150692	♂	4,87	15,0	44,3	6150	-	3296	184	61	2105	504	283000
Vol.07 – EF210295	♂	5,26	15,9	45,8	8070	-	5310	201	40	2051	468	242000
Vol.08 – EA130891	♂	4,92	14,2	42,0	6020	-	2878	229	18	2288	608	272000
Vol.09 –HS101091	♂	5,05	13,6	41,0	6860	-	2401	48	89	3492	830	202000
Vol.10 –EF220794	♂	5,38	14,6	44,1	4640	-	2552	88	9	1619	371	213000
Vol.31 –CF050593	♀	4,61	12,9	38,3	8700	-	5194	70	17	2862	557	239000
Vol.32 – ES191293	♀	4,65	13,4	38,9	7190	-	3581	209	22	2768	611	269000
Vol.33 –HO051095	♀	4,14	12,2	37,7	9460	-	7341	66	19	1476	558	220000
Vol.34-WF131291	♀	4,55	12,8	38,4	8280	-	5490	248	33	1962	546	307000
Vol.35-LS280668	♀	4,97	14,8	44,8	8830	-	7072	70	35	1353	300	212000
Vol.36–DR070692	♀	4,32	12,2	37,4	6280	-	3316	88	31	2368	477	245000
Vol.37-FM290990	♀	4,14	12,8	36,8	6750	-	4529	277	41	1303	601	247000
Vol.38-MV171296	♀	4,57	13,5	39,5	5540	-	3096	160	16	1953	315	275000
Vol.39-SC170189	♀	4,75	13,9	41,9	8630	-	5782	198	51	2194	405	340000
Vol.40-AS120682	♀	4,40	13,8	41,5	8130	-	3707	171	33	3650	569	243000

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

Voluntário		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 –FM250493	♂	76	4,8	0,82	34	141	55	15	17	7,1	1,00	4,7	76
Vol.02 – FT181265	♂	81	4,8	0,88	21	154	88	13	17	7,3	0,30	4,4	52
Vol.03 – VA100786	♂	80	6,3	0,93	29	129	44	20	21	6,9	0,66	4,5	46
Vol.04 –BA080192	♂	85	5,5	1,02	21	121	82	19	17	6,8	0,77	4,5	72
Vol.05– RC240594	♂	92	5,8	0,97	26	126	108	17	22	7,8	0,60	4,7	68
Vol.06– JF150692	♂	71	5,1	0,77	21	143	60	19	23	7,2	0,91	4,4	76
Vol.07 – EF210295	♂	86	5,2	0,83	22	139	64	11	12	7,7	0,70	4,9	105
Vol.08 – EA130891	♂	84	4,7	0,91	41	165	60	17	20	7,1	1,10	4,8	53
Vol.09 –HS101091	♂	90	5,7	0,94	25	131	95	18	22	7,5	0,40	4,6	100
Vol.10 –EF220794	♂	88	5,0	1,10	25	109	92	28	26	6,9	0,70	4,6	87
Vol.31 –CF050593	♀	77	5,6	0,66	27	154	107	12	20	7,2	0,60	4,3	74
Vol.32 – ES191293	♀	86	4,7	0,62	25	170	168	25	25	6,9	1,00	4,3	60
Vol.33 –HO051095	♀	83	2,6	0,49	20	136	66	12	17	7,5	0,30	4,8	45
Vol.34-WF131291	♀	83	2,5	0,64	14	180	78	18	18	6,9	0,60	4,4	72
Vol.35-LS280668	♀	89	4,7	0,77	34	189	93	44	35	7,9	0,63	4,4	52
Vol.36–DR070692	♀	76	4,4	0,67	25	177	66	23	23	6,3	0,50	4,2	63
Vol.37-FM290990	♀	78	4,1	0,57	15	172	144	6	12	7,0	0,60	4,3	44
Vol.38-MV171296	♀	80	3,3	0,84	33	137	150	10	15	7,3	0,74	4,5	50
Vol.39-SC170189	♀	89	3,7	0,68	15	168	90	11	17	6,9	0,54	4,3	43
Vol.40-AS120682	♀	81	4,5	0,32	18	160	98	18	19	7,5	0,40	4,3	67

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

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS-LANZOPRAZOL 1ª TURMA

Voluntário		Sumário de urina		Sorologia								
		Densidade	pH	BHCG			Hepatite B		Hepatite C		HIV 1 + HIV 2	
				+	-	NA*	+	-	+	-	+	-
Vol.01 -FM250493	♂	1021	6,0			X		X		X		X
Vol.02 - FT181265	♂	1023	8,0			X		X		X		X
Vol.03 - VA100786	♂	1018	5,0			X		X		X		X
Vol.04 -BA080192	♂	1017	5,0			X		X		X		X
Vol.05- RC240594	♂	1009	6,5			X		X		X		X
Vol.06- JF150692	♂	1026	6,0			X		X		X		X
Vol.07 - EF210295	♂	1016	6,0			X		X		X		X
Vol.08 - EA130891	♂	1027	6,5			X		X		X		X
Vol.09 -HS101091	♂	1010	5,0			X		X		X		X
Vol.10 -EF220794	♂	1026	6,0			X		X		X		X
Vol.31 -CF050593	♀	1026	5,0		X			X		X		X
Vol.32 - ES191293	♀	1029	5,0		X			X		X		X
Vol.33 -HO051095	♀	1016	6,0		X			X		X		X
Vol.34-WF131291	♀	1014	6,0		X			X		X		X
Vol.35-LS280668	♀	1014	7,0		X			X				X
Vol.36-DR070692	♀	1015	6,0		X			X				X
Vol.37-FM290990	♀	1021	5,0		X			X				X
Vol.38-MV171296	♀	1017	6,5		X			X				X
Vol.39-SC170189	♀	1012	5,0		X			X				X
Vol.40-AS120682	♀	1020	5,0		X			X				X

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

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS- LANSOPRAZOL 2ª TURMA

HEMOGRAMA												
Voluntário	ERITROGRAMA			LEUCOGRAMA								
	Eritrócitos mm ³	Hemoglobina g/dL	Hematócrito %	Leucócitos mm ³	Bastões mm ³	Segmentados mm ³	Eosinófilos mm ³	Basófilos mm ³	Linfócitos mm ³	Monócitos mm ³	Plaquetas mm ³	
Vol.11 –FC080381	♂	5,50	15	46,2	7800	-	5179	132	46	2038	405	267000
Vol.12 –WM071270	♂	5,25	15,7	46,5	5420	-	2634	119	27	2348	292	294000
Vol.13 – GC280294	♂	4,57	13,9	41,7	4060	-	2042	154	24	1548	292	188000
Vol.14 –AN040985	♂	4,71	14,4	43,4	4190	-	1944	121	37	1795	293	214000
Vol.15– MB210392	♂	5,17	14,6	42,6	6810	-	4120	102	7	2213	368	213000
Vol.16– SL151090	♂	4,93	15,8	47,3	7150	-	4680	80	60	1870	460	294000
Vol.17 – CP250982	♂	4,82	15	42,9	5690	-	3004	96	45	2267	278	157000
Vol.18 –PL210695	♂	4,75	13,7	41,3	6260	-	3417	156	43	2382	262	209000
Vol.19 – EO191183	♂	5,20	14,9	45,1	5420	-	3495	10	43	1639	233	262000
Vol.20 – JF060394	♂	5,42	17	50	5000	-	1585	100	40	2975	300	310000
Vol.41 –FR281192	♀	4,71	14,1	41,5	8480	-	4969	110	76	2561	763	213000
Vol.42 – JS050796	♀	4,64	13,9	40	8840	-	5109	203	61	3070	397	256000
Vol.43 –PS270993	♀	4,09	12,2	35,7	4730	-	1660	251	9	2431	378	306000
Vol.44-LM261091	♀	4,50	11,3	35,5	6220	-	3190	447	37	2173	373	316000
Vol.45-JO010785	♀	4,28	12,6	36,8	6200	-	3664	111	18	2172	235	250000
Vol.46–AC270296	♀	4,65	12,6	38,9	6710	-	3831	174	13	2310	382	216000
Vol.47-IS310191	♀	5,13	14,2	43,9	6650	-	2606	212	59	3381	392	397000
Vol.48-GB080297	♀	5,17	14	42,6	7980	-	5091	167	55	2173	494	284000
Vol.49-SL151090	♀	4,89	13,6	42,2	6170	-	3560	98	67	1995	450	251000
Vol.50-JM021294	♀	4,40	12,9	37,8	5100	-	3167	76	20	1608	229	185000

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

Voluntário		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.11 –FC080381	♂	80	6,1	1,04	41	144	63	26	24	7,3	0,77	4,5	69
Vol.12 –WM071270	♂	100	4,3	1,04	27	130	54	53	34	6,7	0,87	4,2	63
Vol.13 – GC280294	♂	92	5,5	0,72	17	148	98	22	19	6,8	0,80	4,6	45
Vol.14 –AN040985	♂	98	7,0	0,99	35	132	74	27	28	7,6	0,79	4,2	60
Vol.15– MB210392	♂	82	6,5	1,02	37	123	88	20	20	7,3	0,70	4,6	71
Vol.16– SL151090	♂	75	5,0	0,97	36	186	112	37	30	7,6	0,57	4,4	88
Vol.17 – CP250982	♂	79	5,9	0,90	29	158	129	28	17	6,6	0,68	4,4	49
Vol.18 –PL210695	♂	79	5,8	1,01	43	115	28	18	22	6,9	0,63	4,3	74
Vol.19 – EO191183	♂	93	5,3	0,96	28	201	73	23	19	7,5	0,69	4,6	59
Vol.20 – JF060394	♂	83	3,9	0,80	26	192	183	18	17	6,9	0,98	4,6	34
Vol.41 –FR281192	♀	76	5,4	0,62	24	139	95	16	15	6,9	0,70	4,4	50
Vol.42 – JS050796	♀	84	4,3	0,63	17	149	151	16	16	6,6	0,34	4,1	63
Vol.43 –PS270993	♀	92	4,4	0,61	22	181	95	13	18	7,2	0,40	4,2	53
Vol.44-LM261091	♀	87	4,6	0,80	14	236	115	12	21	6,8	0,31	4,2	27
Vol.45-JO010785	♀	82	4,4	0,63	26	153	39	14	17	7,0	0,46	4,2	51
Vol.46–AC270296	♀	81	4,3	0,56	16	151	72	14	17	6,6	0,48	4,3	61
Vol.47-IS310191	♀	90	3,3	0,79	28	172	65	12	16	7,2	0,43	4,6	68
Vol.48-GB080297	♀	80	5,4	0,69	26	148	68	29	31	6,7	0,90	4,7	56
Vol.49-SL151090	♀	85	3,6	0,80	20	151	66	19	22	7,8	0,81	4,4	44
Vol.50-JM021294	♀	81	4,1	0,72	27	201	113	10	13	7,0	0,78	4,2	39

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

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS-LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Voluntário		Sumário de urina		Sorologia								
		Densidade	pH	B HCG			Hepatite B		Hepatite C		HIV 1 + HIV 2	
				+	-	NA*	+	-	+	-	+	-
Vol.11 -FC080381	♂	1.017	6.0			X		X		X		X
Vol.12 -WM071270	♂	1.027	6,5			X		X		X		X
Vol.13 - GC280294	♂	1.009	6,0			X		X		X		X
Vol.14 -AN040985	♂	1.020	6,0			X		X		X		X
Vol.15- MB210392	♂	1.025	6,0			X		X		X		X
Vol.16- SL151090	♂	1.022	5,0			X		X		X		X
Vol.17 - CP250982	♂	1.010	6,0			X		X		X		X
Vol.18 -PL210695	♂	1.017	6,0			X		X		X		X
Vol.19 - EO191183	♂	1.027	5,0			X		X		X		X
Vol.20 - JF060394	♂	1.024	6,0			X		X		X		X
Vol.41 -FR281192	♀	1.007	5,0		X			X		X		X
Vol.42 - JS050796	♀	1.011	6,5		X			X		X		X
Vol.43 -PS270993	♀	1.029	6,0		X			X		X		X
Vol.44-LM261091	♀	1.011	5,0		X			X		X		X
Vol.45-JO010785	♀	1.029	5,0		X			X				X
Vol.46-AC270296	♀	1.013	7,0		X			X				X
Vol.47-IS310191	♀	1.032	6,5		X			X				X
Vol.48-GB080297	♀	1.020	5,0		X			X				X
Vol.49-SL151090	♀	1.019	6,0		X			X				X
Vol.50-JM021294	♀	1.019	6,0		X			X				X

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

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS-LANSOPRAZOL 3ª TURMA

HEMOGRAMA												
Voluntário		ERITROGRAMA			LEUCOGRAMA							
		Eritrócitos mm ³	Hemoglobina g/Dl	Hematócrito %	Leucócitos mm ³	Bastões mm ³	Segmentados mm ³	Eosinófilos mm ³	Basófilos mm ³	Linfócitos mm ³	Monócitos mm ³	Plaquetas mm ³
Vol.21 – PS070279	♂	4,96	13,8	41,5	5700	-	3237	153	39	1895	376	235000
Vol.22 – AF140693	♂	5,06	14,8	44,4	5990	-	3354	83	29	2177	347	240000
Vol.23 – FN070577	♂	5,49	16,7	48,2	6390	-	3597	255	44	2194	300	227000
Vol.24 – LM061093	♂	5,38	15,6	46,4	6500	-	3887	149	45	1860	559	294000
Vol.25 – JP200194	♂	4,93	14,8	44,8	8170	-	5228	367	57	2110	408	281000
Vol.26 – JC070990	♂	5,99	17,4	52,8	5520	-	3146	298	27	1757	292	230000
Vol.27 – TC121292	♂	5,18	15,9	48,1	6810	-	4017	245	34	2133	381	233000
Vol.28 – FG040193	♂	5,08	14,3	42,0	6460	-	2596	219	25	3272	348	236000
Vol.29 – PF041095	♂	4,94	14,6	42,1	7480	-	4016	119	59	2696	590	249000
Vol.30 – FS280995	♂	4,96	15,3	44,9	5880	-	3869	47	41	1624	299	222000
Vol.51 – AL260589	♀	4,60	13,0	38,9	6310	-	3880	353	50	1845	182	317000
Vol.52 – SB301188	♀	4,52	12,7	37,4	5630	-	2319	219	33	2846	213	249000
Vol.53 – CM270486	♀	4,11	12,1	35,8	6530	-	3611	91	58	2483	287	248000
Vol.54 – SB090289	♀	4,61	14,0	41,9	7310	-	4005	248	65	2664	328	335000
Vol.55 – AS101097	♀	4,54	13,1	40,1	10260	-	6433	235	51	3152	389	265000
Vol.56 – RD030367	♀	4,36	13,3	39,5	6180	-	3565	80	30	2196	309	230000
Vol.57 – LM071190	♀	4,73	14,7	42,7	7330	-	4757	366	65	1754	388	321000
Vol.58 – FM251286	♀	4,41	12,7	39,0	6950	-	3356	111	69	2872	542	343000
Vol.59 – MF290969	♀	4,75	12,4	36,9	6470	-	4464	122	32	1586	284	236000
Vol.60 – IR250595	♀	4,86	13,7	41,1	9690	-	5930	261	77	2870	552	397000

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

Voluntário		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 – PS070279	♂	84	6,8	0,75	26	171	133	20	20	7,5	0,56	4,3	59
Vol.22 – AF140693	♂	96	5,7	0,98	26	128	95	13	18	7,7	0,77	4,7	76
Vol.23 – FN070577	♂	80	4,9	0,80	17	163	186	21	22	7,6	0,72	4,5	70
Vol.24 – LM061093	♂	94	5,2	0,97	32	144	84	33	23	7,2	1,08	4,8	86
Vol.25 – JP200194	♂	79	6,8	0,87	39	152	43	22	17	7,3	0,87	4,8	60
Vol.26 – JC070990	♂	80	4,7	0,95	26	148	76	12	16	6,8	0,85	4,8	51
Vol.27 – TC121292	♂	83	4,6	0,98	27	149	128	14	13	6,5	1,58	4,7	108
Vol.28 – FG040193	♂	87	5,5	0,94	24	152	55	12	14	6,8	1,50	4,5	49
Vol.29 – PF041095	♂	78	6,4	0,84	26	122	102	11	16	7,4	0,71	4,5	60
Vol.30 – FS280995	♂	86	5,1	1,02	27	173	124	8	19	7,2	0,49	4,4	46
Vol.51 – AL260589	♀	87	2,6	0,70	15	206	175	16	17	6,6	0,25	3,8	51
Vol.52 – SB301188	♀	91	4,3	0,67	17	186	93	9	12	7,2	0,43	4,1	33
Vol.53 – CM270486	♀	86	3,2	0,51	15	162	63	8	19	6,5	0,58	4,1	43
Vol.54 – SB090289	♀	86	3,8	0,61	28	177	62	6	12	7,3	1,38	4,6	36
Vol.55 – AS101097	♀	82	3,0	0,72	27	135	50	25	20	7,2	0,47	4,2	78
Vol.56 – RD030367	♀	82	3,5	0,66	29	200	65	11	22	7,0	0,66	4,3	49
Vol.57 – LM071190	♀	81	2,9	0,69	22	153	55	12	17	7,0	0,79	4,2	62
Vol.58 – FM251286	♀	83	3,1	0,65	19	216	144	13	18	7,1	0,55	4,2	38
Vol.59 – MF290969	♀	88	4,4	0,65	20	164	69	9	16	6,5	0,92	4,2	40
Vol.60 – IR250595	♀	85	5,4	0,63	25	195	92	41	25	6,9	0,65	4,4	50

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

APENDICE E- EXAMES LABORATORIAIS-LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Voluntário		Sumário de urina		Sorologia								
		Densidade	pH	B HCG			Hepatite B		Hepatite C		HIV 1 + HIV 2	
				+	-	NA*	+	-	+	-	+	-
Vol.21 – PS070279	♂	1,018	5,0			X		X		X		X
Vol.22 – AF140693	♂	1,030	5,0			X		X		X		X
Vol.23 – FN070577	♂	1,012	6,5			X		X		X		X
Vol.24 – LM061093	♂	1,026	6,0			X		X		X		X
Vol.25 – JP200194	♂	1,022	5,0			X		X		X		X
Vol.26 – JC070990	♂	1,008	6,0			X		X		X		X
Vol.27 – TC121292	♂	1,033	5,0			X		X		X		X
Vol.28 – FG040193	♂	1,005	5,0			X		X		X		X
Vol.29 – PF041095	♂	1,028	6,0			X		X		X		X
Vol.30 – FS280995	♂	1,012	6,0			X		X		X		X
Vol.51 – AL260589	♀	1,004	6,0		X			X		X		X
Vol.52 – SB301188	♀	1,021	6,0		X			X		X		X
Vol.53 – CM270486	♀	1,009	6,5		X			X		X		X
Vol.54 – SB090289	♀	1,021	5,0		X			X		X		X
Vol.55 – AS101097	♀	1,020	6,0		X			X				X
Vol.56 – RD030367	♀	1,009	6,5		X			X				X
Vol.57 – LM071190	♀	1,022	6,0		X			X				X
Vol.58 – FM251286	♀	1,026	5,0		X			X				X
Vol.59 – MF290969	♀	1,017	5,0		X			X				X
Vol.60 – IR250595	♀	1,017	6,5		X			X				X

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

APENDICE F- REAÇÕES ADVERSAS DOCUMENTADAS

Voluntário	Queixa / Diagnóstico	Intensidade	Atribuição ao fármaco	Início Evento Adverso		Duração	Ação Adotada / uso Medicação
				Data	Hora		
Vol.24-LM061093	Cefaleia	Leve	Possível	07/06 /16	12:00	02 horas	Meios Físicos (Compressa Gelada)
Vol. 35-LS280668	Cefaleia	Moderada	Possível	19/04 /16	19:25	nd	Dipirona- 1cp de 500mg
Vol.52-SB301188	Vômito	Leve	Possível	07/06 /16	21:30	01 episódio	Vonau Flash 01 comprimido de 04mg
Vol.54-SB090289	Náusea	Leve	Possível	07/06 /16	16:00	30 minutos	Vonau Flash 01 comprimido de 04mg

Intensidade = Leve, Moderada, Severa

Atribuição ao fármaco = Não relacionado, Relacionado, Possível e Remota

nd* = não disponível

APENDICE G- PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTE AO TRATAMENTO R.

		C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	$\%ASC_{Ext}$	$T_{1/2}$	K_{el}
Suj.	Per.	ng/mL	hr*ng/mL	hr*ng/mL	Hr	%	hr	1/hr
1	II	1675,24	7703,14	7807,19	4,50	1,33	1,98	16,00
2	I	540,66	1755,68	1821,49	3,67	3,61	1,21	10,00
3	I	928,24	2384,94	2442,54	1,67	2,36	1,81	10,00
4	II	780,40	2310,43	2351,89	3,00	1,76	1,40	10,00
5	I	657,18	2009,50	2061,51	2,67	2,52	1,63	10,00
6	II	917,16	2385,21	2461,22	3,33	3,09	1,26	10,00
7	II	456,99	1364,82	1418,05	3,33	3,75	1,48	10,00
8	I	1167,30	2700,67	2753,62	1,67	1,92	1,34	8,00
9	I	794,47	2093,45	2147,91	3,00	2,54	1,42	10,00
10	II	1244,28	4060,43	4128,51	2,33	1,65	1,97	12,00
11	II	899,74	2122,67	2178,36	3,67	2,56	0,99	8,00
12	I	1657,84	5456,80	5524,89	3,33	1,23	2,02	16,00
13	II	636,33	2088,63	-	6,00	-	-	-
14	I	1233,94	3875,05	3989,08	3,67	2,86	1,90	12,00
15	II	474,46	1520,42	1603,76	2,33	5,20	1,36	8,00
16	I	656,66	4332,47	4488,51	8,00	3,48	1,91	16,00
17	II	1411,28	4478,01	4562,81	1,67	1,86	2,26	16,00
18	I	909,47	5108,47	5200,67	4,00	1,77	2,24	16,00
19	II	2078,02	15610,77	16731,25	3,67	6,70	5,45	24,00
20	I	539,46	1747,12	2167,92	3,33	19,41	2,39	8,00
21	I	1335,75	11582,39	12237,74	5,00	5,36	5,46	24,00
22	II	558,48	1763,30	1859,89	2,67	5,19	1,90	10,00
24	I	779,61	1689,17	1732,32	2,33	2,49	1,08	8,00
25	I	1137,55	2352,90	2443,06	1,67	3,69	1,03	6,00
26	II	858,00	4157,72		8,00			
27	II	1440,26	4844,08	4900,93	3,00	1,16	1,57	12,00
28	I	1118,53	3888,47	3949,37	2,00	1,54	1,80	12,00
29	II	1435,81	5494,67	5667,42	1,67	3,05	2,30	12,00

APENDICE G- PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTE AO TRATAMENTO R.

		C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-Inf}	T_{max}	%ASC_{Ext}	T_{1/2}	K_{el}
Suj.	Per.	ng/mL	hr*ng/mL	hr*ng/ML	Hr	%	hr	1/hr
30	I	1195,33	3616,34	3701,19	1,67	2,29	1,63	10,00
31	II	452,31	2777,72	2845,11	6,00	2,37	1,17	12,00
32	I	1118,66	3235,37	3290,83	3,33	1,69	1,71	12,00
33	II	1100,79	2624,53	2654,83	1,33	1,14	1,02	8,00
34	I	1067,97	2608,68	2667,28	2,67	2,20	1,02	8,00
35	II	1543,16	10035,90	10178,66	3,67	1,40	3,37	24,00
36	I	1068,96	3218,49	3310,25	4,00	2,77	1,24	10,00
37	I	1331,75	4539,05	4630,59	3,33	1,98	1,93	12,00
38	II	537,29	2201,16	2250,12	6,00	2,18	1,43	12,00
39	I	1608,55	12045,19	12407,81	4,00	2,92	4,09	24,00
40	II	1176,37	3624,52	3674,01	2,67	1,35	1,29	10,00
41	II	2257,31	8241,34	8323,84	2,33	0,99	2,21	16,00
42	I	1850,75	8453,41	8609,46	3,67	1,81	2,29	16,00
43	I	2231,56	13057,82	13263,60	2,67	1,55	4,19	24,00
44	II	2656,20	21720,33	23283,88	4,00	6,72	5,75	24,00
45	I	660,05	1753,55	1792,23	2,33	2,16	0,80	6,00
46	II	812,76	3563,17	3617,14	4,50	1,49	1,10	10,00
47	I	2797,50	10614,00	10790,46	3,00	1,64	2,53	16,00
48	II	807,46	2238,32	2345,25	3,33	4,56	1,56	8,00
49	I	1517,78	4757,50	4803,04	2,33	0,95	1,21	10,00
50	II	2069,89	10346,66	10531,88	4,00	1,76	2,25	16,00
51	I	917,70	4144,86	4223,05	5,00	1,85	1,29	12,00
52	II	556,80	5155,46	5262,93	10,00	2,04	2,95	24,00
53	I	1645,47	6491,59	6547,99	3,33	0,86	1,85	16,00
54	II	1274,19	3943,11	4053,48	3,67	2,72	2,06	12,00
55	I	1130,01	5017,66	5093,36	3,33	1,49	2,37	16,00
56	II	1275,73	3471,21	3538,18	2,33	1,89	1,11	8,00
57	II	1234,76	4737,84	4809,39	3,33	1,49	1,55	12,00
58	I	2435,72	9119,22	9241,17	3,33	1,32	2,16	16,00
59	I	1555,65	10627,97	10968,32	4,00	3,10	4,45	24,00
60	II	1375,52	3752,58	3845,19	3,00	2,41	1,07	8,00
N		59	59	57	59	57	57	57
Média		1213,34	5129,08	5354,15	3,51	2,76	2,03	13,16
EP		72,72	517,44	559,59	0,21	0,35	0,15	0,70
Mínimo		452,31	1364,82	1418,05	1,33	0,86	0,80	6,00
Máximo		2797,50	21720,33	23283,88	10,00	19,41	5,75	24,00
CV%		46,03	77,49	78,91	45,97	94,55	56,06	40,00

APENDICE H- PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTE AO TRATAMENTO T.

		C_{max}	ASC_{0-t}	ASC_{0-inf}	T_{max}	$\%ASC_{Ext}$	$T_{1/2}$	K_{el}
Suj.	Per.	ng/mL	hr*ng/mL	hr*ng/mL	Hr	%	Hr	1/hr
1	I	1280,70	6255,46	6334,96	4,00	1,26	2,29	16,00
2	II	940,79	1874,04	1952,99	3,33	4,04	1,68	10,00
3	II	850,96	2326,39	2374,19	1,33	2,01	1,53	10,00
4	I	1008,68	2498,82	2538,80	2,67	1,57	1,31	10,00
5	II	747,58	1961,01	2006,87	4,00	2,29	1,40	10,00
6	I	919,18	2054,46	2086,98	3,67	1,56	1,10	10,00
7	I	545,59	1430,30	1506,72	2,67	5,07	1,35	8,00
8	II	970,09	2494,99	2555,69	3,67	2,38	1,35	10,00
9	II	1096,47	2407,27	2478,10	2,67	2,86	1,23	8,00
10	I	1339,84	3431,58	3487,32	1,33	1,60	1,55	10,00
11	I	725,83	2187,02	2242,77	2,33	2,49	1,10	8,00
12	II	805,34	4801,58	4934,87	4,00	2,70	2,10	16,00
13	I	1118,83	2431,43	2478,28	2,33	1,89	1,21	8,00
14	II	1186,80	3965,48	4037,40	3,33	1,78	1,63	12,00
15	I	743,87	1940,58	1988,46	2,67	2,41	1,37	10,00
16	II	1510,81	6915,58	7026,06	2,33	1,57	2,51	16,00
17	I	751,72	4216,66	4321,25	1,33	2,42	2,77	16,00
18	II	1233,12	4766,28	4860,00	3,33	1,93	2,26	16,00
19	I	2016,83	15678,01	16444,68	2,67	4,66	4,88	24,00
20	II	269,86	1007,51	1099,62	2,67	8,38	1,72	12,00
21	II	1607,47	12856,68	13533,91	3,33	5,00	4,97	24,00
22	I	915,87	2403,39	2528,16	2,33	4,94	1,41	8,00
24	II	903,77	1889,72	1951,55	3,33	3,17	1,13	8,00
25	II	1068,20	2175,05	2257,45	1,67	3,65	0,99	6,00
26	I	1454,85	4267,27	4451,67	3,67	4,14	1,81	12,00
27	I	1582,09	4930,56	4987,24	2,00	1,14	1,63	12,00
28	II	754,02	2981,94	3111,35	3,33	4,16	1,95	12,00
29	I	1527,04	5719,10	5808,13	1,67	1,53	1,76	12,00

APENDICE H- PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REFERENTE AO TRATAMENTO T.

Suj.	Per.	C _{max} ng/mL	ASC _{0-t} hr*ng/m L	ASC _{0-Inf} hr*ng/ML	T _{max} Hr	%ASC _{Ext} %	T _{1/2} Hr	K _{el} 1/hr
30	II	1689,86	4092,38	4150,84	3,33	1,41	1,50	12,00
31	I	1030,76	2980,18	3047,00	2,33	2,19	1,63	12,00
32	II	1187,51	3520,93	3567,37	3,00	1,30	1,44	12,00
33	I	1065,41	2738,96	2787,53	1,33	1,74	1,13	8,00
34	II	1088,54	2829,02	2869,91	3,33	1,42	1,27	10,00
35	I	2174,30	11147,35	11269,38	3,33	1,08	3,25	24,00
36	II	1743,61	4796,30	4877,91	3,67	1,67	1,46	12,00
37	II	911,16	3314,93	3382,56	3,33	2,00	1,62	12,00
38	I	1047,80	2294,81	2481,70	2,33	7,53	1,38	8,00
39	II	1922,21	12866,58	13156,85	3,67	2,21	3,74	24,00
40	I	1149,56	3166,81	3219,02	2,67	1,62	1,50	10,00
41	I	2228,34	8210,41	8297,53	2,33	1,05	2,34	16,00
42	II	1736,49	8210,68	8354,22	3,67	1,72	2,28	16,00
43	II	2295,64	12282,63	12761,70	3,00	3,75	3,00	16,00
44	I	2699,45	21208,61	21881,30	5,00	3,07	4,14	24,00
45	II	649,34	1744,52	1780,83	2,33	2,04	0,75	6,00
46	I	1050,66	3830,55	3882,15	5,00	1,33	1,66	12,00
47	II	2758,77	10864,33	11050,05	3,00	1,68	2,55	16,00
48	I	814,25	2296,83	2372,18	3,33	3,18	1,10	8,00
49	II	1475,44	4627,86	4695,62	2,33	1,44	1,45	10,00
50	I	2208,76	10238,09	10465,53	3,67	2,17	2,46	16,00
51	II	724,25	3670,63	3781,37	4,00	2,93	1,54	12,00
52	I	540,22	5851,81	8755,31	8,00	33,16	11,01	24,00
53	II	1653,50	6187,77	6346,10	3,33	2,49	1,79	12,00
54	I	1292,53	3781,18	3892,57	3,67	2,86	1,98	12,00
55	II	1060,14	4988,35	5062,76	3,33	1,47	2,14	16,00
56	I	1245,18	3409,17	3471,32	2,33	1,79	1,08	8,00
57	I	1262,53	5005,58	5085,08	3,33	1,56	1,73	12,00
58	II	2401,00	9198,11	9339,27	3,33	1,51	2,35	16,00
59	II	1573,01	11017,55	11326,68	4,00	2,73	4,29	24,00
60	I	1328,85	3655,67	3696,30	3,33	1,10	1,21	10,00
N		59	59	59	59	59	59	59
Média		1286,19	5184,69	5364,29	3,09	3,05	2,08	12,95
EP		71,20	521,51	541,51	0,14	0,55	0,20	0,65
Mínimo		269,86	1007,51	1099,62	1,33	1,05	0,75	6,00
Máximo		2758,77	21208,61	21881,30	8,00	33,16	11,01	24,00
CV%		42,52	77,26	77,54	33,93	139,43	72,19	38,30

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.403.828

Farmacêutica Ltda, e a formulação de referência (Lansoprazol Genérico) produzida pela Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda em participantes da pesquisa de ambos os sexos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os possíveis riscos da administração do Lansoprazol incluem hipersensibilidade (alergia ao medicamento). A administração de Lansoprazol de maneira continuada pode causar reações leves como: diarreia, constipação (Prisão de ventre), tontura, náusea (ânsia de vômito) e cefaleia (dor de cabeça), epigastralgia (dor no estômago), eructação (aroto), flatulência (soltar gases), vômito com exceção dos pacientes sendo tratados para erradicação de infecção de *Helicobacter pylori*. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de Lansoprazol 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. A participação neste estudo, não tem objetivo de submeter o participante da pesquisa a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função da administração do Lansoprazol. Entretanto, ao participar deste Estudo o participante da pesquisa estará colaborando com a pesquisa brasileira de uma nova formulação de um medicamento para dor e, desta forma, beneficiará muitos pacientes no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O número planejado é de 60 participantes da pesquisa, que serão internados na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM)- 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.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.403.828

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_654325.pdf	01/02/2016 16:50:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LANSOPRAZOL.pdf	01/02/2016 16:49:56	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_LANSOPRAZOL.pdf	01/02/2016 16:49:15	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONCORDANCIA_PESQUISADORES_LANSOPRAZOL_02.pdf	01/02/2016 16:48:12	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_LANSOPRAZOL.pdf	01/02/2016 13:46:11	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Outros	CV_LATTES_DRA_BETE.pdf	01/02/2016 13:44:56	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO_LANSOPRAZOL.pdf	22/01/2016 16:12:13	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_LANSOPRAZOL.pdf	22/01/2016 16:11:24	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONCORDANCIA_PESQUISADORES_LANSOPRAZOL.pdf	22/01/2016 16:11:12	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_LANSOPRAZOL.pdf	22/01/2016 16:10:57	Maria Elisabete Amaral de Moraes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.403.828

FORTALEZA, 04 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO 2- DATAS E HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Voluntário		1ª fase: 12/04/2016		2ª fase: 19/04/2016	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.01 –FM250493	♂	07:00		07:00	
Vol.02 – FT181265	♂	07:02		07:02	
Vol.03 – VA100786	♂	07:04		07:04	
Vol.04 –BA080192	♂	07:06		07:06	
Vol.05– RC240594	♂	07:16		07:16	
Vol.06– JF150692	♂	07:18		07:18	
Vol.07 – EF210295	♂	07:20		07:20	
Vol.08 –EA130891	♀	07:22		07:22	
Vol.09 –HS101091	♀	07:32		07:32	
Vol.10 –EF220794	♀	07:34		07:34	
Vol.31 –CF050593	♀	07:08		07:08	
Vol.32 – ES191293	♀	07:10		07:10	
Vol.33 –HO051095	♀	07:12		07:12	
Vol.34-WF131291	♀	07:14		07:14	
Vol.35-LS280668	♀	07:24		07:24	
Vol.36–DR070692	♀	07:26		07:26	
Vol.37-FM290990	♀	07:28		07:28	
Vol.38-MV171296	♀	07:30		07:30	
Vol.39-SC170189	♀	07:36		07:36	
Vol.40-AS120682	♀	07:38		07:38	

Fonte: UNIFAC

ANEXO 2- DATAS E HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Voluntário		1ª fase: 10/05/2016		2ª fase: 17/05/2016	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.11 –FC080381	♂	07:00		07:00	
Vol.12 WM071270	♂	07:02		07:02	
Vol.13 –GC280294	♂	07:04		07:04	
Vol.14 –AN040985	♂	07:06		07:06	
Vol.15–MB210392	♂	07:16		07:16	
Vol.16– SL151090	♂	07:18		07:18	
Vol.17 – CP250982	♂	07:20		07:20	
Vol.18 –PL210695	♂	07:22		07:22	
Vol.19 –EO191183	♂	07:32		07:32	
Vol.20 – JF060394	♂	07:34		07:34	
Vol.41 –FR281192	♀	07:08		07:08	
Vol.42 – JS050796	♀	07:10		07:10	
Vol.43 –PS270993	♀	07:12		07:12	
Vol.44-LM261091	♀	07:14		07:14	
Vol.45-JO010785	♀	07:24		07:24	
Vol.46–AC270296	♀	07:26		07:26	
Vol.47-IS310191	♀	07:28		07:28	
Vol.48-GB080297	♀	07:30		07:30	
Vol.49-SL151090	♀	07:36		07:36	
Vol.50-JM021294	♀	07:38		07:38	

Fonte: UNIFAC

ANEXO 2- DATA E HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA


Voluntário		1ª fase: 31/05/2016		2ª fase: 07/06/2016	
		Horário administração	Horário em atraso	Horário administração	Horário em atraso
Vol.21 –PS070279	♂	07:00		07:00	
Vol.22 – AF140693	♂	07:02		07:02	
Vol.23 – FN070577	♂	07:04		-	
Vol.24 -LM061093	♂	07:06		07:06	
Vol.25– JP200194	♂	07:16		07:16	
Vol.26– JC070990	♂	07:18		07:18	
Vol.27 –TC121292	♂	07:20		07:20	
Vol.28 –FG040193	♂	07:22		07:22	
Vol.29 – PF041095	♂	07:32		07:32	
Vol.30 – FS280995	♂	07:34		07:34	
Vol.51 –AL260589	♀	07:08		07:08	
Vol.52 – SB301188	♀	07:10		07:10	
Vol.53 -CM270486	♀	07:12		07:12	
Vol.54-SB090289	♀	07:14		07:14	
Vol.55-AS101097	♀	07:24		07:24	
Vol.56–RD030367	♀	07:26		07:26	
Vol.57-LM071190	♀	07:28		07:28	
Vol.58-FM251286	♀	07:30		07:30	
Vol.59-MF290969	♀	07:36		07:36	
Vol.60-IR250595	♀	07:38		07:38	

Fonte: UNIFAC



OBS: Vol.23-FN070577 não compareceu ao 2º internamento

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.01-FM250493						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:00			07:00		
00:15	07:15			07:15		
00:30	07:30			07:30		
00:45	07:45			07:45		
01:00	08:00			08:00		
01:20	08:20			08:20		
01:40	08:40			08:40		
02:00	09:00			09:00		
02:20	09:20			09:20		
02:40	09:40			09:40		
03:00	10:00			10:00		
03:20	10:20			10:20		
03:40	10:40			10:40		
04:00	11:00			11:00		
04:30	11:30			11:30		
05:00	12:00			12:00		
06:00	13:00			13:00		
08:00	15:00			15:00		
10:00	17:00			17:00		
12:00	19:00			19:00		
16:00	23:00			23:00		
24:00	07:00			07:00		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.02-FT181265						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:02			07:02		
00:15	07:17			07:17		
00:30	07:32			07:32		
00:45	07:47			07:47		
01:00	08:02			08:02		
01:20	08:22	08:23	1	08:22		
01:40	08:42			08:42		
02:00	09:02			09:02		
02:20	09:22			09:22		
02:40	09:42			09:42		
03:00	10:02			10:02		
03:20	10:22			10:22		
03:40	10:42			10:42		
04:00	11:02			11:02		
04:30	11:32			11:32		
05:00	12:02			12:02		
06:00	13:02			13:02		
08:00	15:02			15:02		
10:00	17:02			17:02		
12:00	19:02			19:02		
16:00	23:02			23:02		
24:00	07:02			07:02		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.03-VA100786						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:04			07:04		
00:15	07:19			07:19		
00:30	07:34			07:34		
00:45	07:49			07:49		
01:00	08:04			08:04		
01:20	08:24			08:24		
01:40	08:44			08:44		
02:00	09:04			09:04		
02:20	09:24			09:24		
02:40	09:44			09:44		
03:00	10:04			10:04		
03:20	10:24			10:24		
03:40	10:44			10:44		
04:00	11:04	11:07	1	11:04		
04:30	11:34			11:34		
05:00	12:04			12:04		
06:00	13:04			13:04		
08:00	15:04			15:04		
10:00	17:04			17:04		
12:00	19:04			19:04		
16:00	23:04			23:04		
24:00	07:04			07:04		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.04-BA080192						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:06			07:06		
00:15	07:21			07:21		
00:30	07:36			07:36		
00:45	07:51			07:51		
01:00	08:06			08:06		
01:20	08:26			08:26		
01:40	08:46			08:46		
02:00	09:06			09:06		
02:20	09:26			09:26		
02:40	09:46			09:46		
03:00	10:06			10:06		
03:20	10:26			10:26		
03:40	10:46			10:46		
04:00	11:06			11:06		
04:30	11:36			11:36		
05:00	12:06			12:06		
06:00	13:06			13:06		
08:00	15:06			15:06		
10:00	17:06			17:06		
12:00	19:06			19:06		
16:00	23:06			23:06		
24:00	07:06			07:06		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Vol.05-RC240594						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:16			07:16		
00:15	07:31			07:31		
00:30	07:46			07:46		
00:45	08:01			08:01		
01:00	08:16			08:16		
01:20	08:36			08:36		
01:40	08:56			08:56		
02:00	09:16			09:16		
02:20	09:36			09:36		
02:40	09:56			09:56		
03:00	10:16			10:16		
03:20	10:36			10:36		
03:40	10:56			10:56		
04:00	11:16			11:16	11:18	1
04:30	11:46			11:46	11:50	1
05:00	12:16			12:16		
06:00	13:16			13:16		
08:00	15:16			15:16		
10:00	17:16			17:16		
12:00	19:16			19:16		
16:00	23:16			23:16		
24:00	07:16			07:16		

Fonte: UNIFAC



 Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.06-JF150692						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:18			07:18		
00:15	07:33	07:35	1	07:33		
00:30	07:48			07:48		
00:45	08:03			08:03		
01:00	08:18			08:18		
01:20	08:38			08:38		
01:40	08:58			08:58		
02:00	09:18			09:18		
02:20	09:38			09:38		
02:40	09:58			09:58		
03:00	10:18			10:18		
03:20	10:38			10:38		
03:40	10:58			10:58		
04:00	11:18	11:21	1	11:18		
04:30	11:48			11:48		
05:00	12:18			12:18		
06:00	13:18			13:18		
08:00	15:18			15:18		
10:00	17:18			17:18		
12:00	19:18			19:18		
16:00	23:18			23:18		
24:00	07:18			07:18		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.07-EF210295						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:20			07:20		
00:15	07:35			07:35		
00:30	07:50			07:50		
00:45	08:05			08:05		
01:00	08:20			08:20		
01:20	08:40			08:40		
01:40	09:00			09:00		
02:00	09:20			09:20		
02:20	09:40			09:40		
02:40	10:00			10:00		
03:00	10:20			10:20		
03:20	10:40			10:40		
03:40	11:00			11:00		
04:00	11:20			11:20		
04:30	11:50			11:50		
05:00	12:20			12:20		
06:00	13:20			13:20		
08:00	15:20			15:20		
10:00	17:20			17:20		
12:00	19:20			19:20		
16:00	23:20			23:20		
24:00	07:20			07:20		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.08-EA130891						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:22			07:22		
00:15	07:37			07:37		
00:30	07:52			07:52		
00:45	08:07			08:07		
01:00	08:22			08:22		
01:20	08:42			08:42		
01:40	09:02			09:02		
02:00	09:22			09:22		
02:20	09:42			09:42		
02:40	10:02			10:02		
03:00	10:22			10:22		
03:20	10:42			10:42		
03:40	11:02			11:02		
04:00	11:22			11:22		
04:30	11:52			11:52		
05:00	12:22			12:22		
06:00	13:22			13:22		
08:00	15:22			15:22		
10:00	17:22			17:22		
12:00	19:22			19:22		
16:00	23:22			23:22		
24:00	07:22			07:22		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.09-HS101091						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:32			07:32		
00:15	07:47			07:47		
00:30	08:02			08:02		
00:45	08:17			08:17		
01:00	08:32			08:32		
01:20	08:52			08:52		
01:40	09:12			09:12		
02:00	09:32			09:32		
02:20	09:52			09:52		
02:40	10:12			10:12		
03:00	10:32			10:32		
03:20	10:52			10:52		
03:40	11:12			11:12		
04:00	11:32			11:32		
04:30	12:02			12:02		
05:00	12:32			12:32		
06:00	13:32			13:32		
08:00	15:32			15:32		
10:00	17:32			17:32		
12:00	19:32			19:32		
16:00	23:32			23:32		
24:00	07:32			07:32		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.10-EF220794						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:34			07:34		
00:15	07:49			07:49		
00:30	08:04			08:04		
00:45	08:19			08:19		
01:00	08:34			08:34		
01:20	08:54			08:54		
01:40	09:14			09:14		
02:00	09:34			09:34		
02:20	09:54			09:54		
02:40	10:14			10:14		
03:00	10:34			10:34		
03:20	10:54			10:54		
03:40	11:14			11:14		
04:00	11:34			11:34		
04:30	12:04			12:04		
05:00	12:34			12:34		
06:00	13:34			13:34		
08:00	15:34			15:34		
10:00	17:34			17:34		
12:00	19:34			19:34		
16:00	23:34			23:34		
24:00	07:34			07:34		

Fonte: UNIFAC



- | | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
|  Atraso na coleta | [1] Problema no acesso venoso | [2] Atraso do voluntário | [3] Erro operacional |
|  Não coletada | [4] Problema no acesso venoso | [5] Atraso do voluntário | [6] Erro operacional |

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.31-CF050593						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:08			07:08		
00:15	07:23			07:23		
00:30	07:38			07:38		
00:45	07:53			07:53		
01:00	08:08			08:08		
01:20	08:28			08:28		
01:40	08:48			08:48		
02:00	09:08			09:08		
02:20	09:28			09:28		
02:40	09:48			09:48		
03:00	10:08			10:08		
03:20	10:28			10:28		
03:40	10:48			10:48		
04:00	11:08			11:08		
04:30	11:38			11:38		
05:00	12:08			12:08		
06:00	13:08			13:08		
08:00	15:08			15:08		
10:00	17:08			17:08		
12:00	19:08			19:08		
16:00	23:08			23:08		
24:00	07:08			07:08		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Vol.32-ES191293						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:10			07:10		
00:15	07:25			07:25		
00:30	07:40			07:40		
00:45	07:55			07:55		
01:00	08:10			08:10		
01:20	08:30			08:30		
01:40	08:50			08:50		
02:00	09:10			09:10		
02:20	09:30			09:30		
02:40	09:50			09:50		
03:00	10:10			10:10		
03:20	10:30			10:30		
03:40	10:50			10:50		
04:00	11:10			11:10		
04:30	11:40			11:40		
05:00	12:10			12:10		
06:00	13:10			13:10		
08:00	15:10			15:10		
10:00	17:10			17:10		
12:00	19:10			19:10		
16:00	23:10			23:10		
24:00	07:10			07:10		



Fonte: UNIFAC

 Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional



 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.33-HO051095						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase:19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:12			07:12		
00:15	07:27			07:27		
00:30	07:42			07:42		
00:45	07:57			07:57		
01:00	08:12			08:12		
01:20	08:32			08:32		
01:40	08:52			08:52		
02:00	09:12			09:12		
02:20	09:32			09:32		
02:40	09:52			09:52		
03:00	10:12			10:12		
03:20	10:32			10:32		
03:40	10:52			10:52		
04:00	11:12			11:12		
04:30	11:42			11:42		
05:00	12:12			12:12		
06:00	13:12			13:12		
08:00	15:12			15:12		
10:00	17:12			17:12		
12:00	19:12			19:12		
16:00	23:12			23:12		
24:00	07:12			07:12		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.34-WF131291						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:14			07:14		
00:15	07:29			07:29		
00:30	07:44			07:44		
00:45	07:59			07:59		
01:00	08:14			08:14		
01:20	08:34	08:35	1	08:34		
01:40	08:54			08:54		
02:00	09:14			09:14		
02:20	09:34			09:34		
02:40	09:54			09:54		
03:00	10:14			10:14		
03:20	10:34			10:34		
03:40	10:54			10:54		
04:00	11:14			11:14		
04:30	11:44			11:44		
05:00	12:14			12:14		
06:00	13:14			13:14		
08:00	15:14			15:14		
10:00	17:14			17:14		
12:00	19:14			19:14		
16:00	23:14			23:14		
24:00	07:14			07:14		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Vol.35-LS280668						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:24			07:24		
00:15	07:39			07:39		
00:30	07:54			07:54		
00:45	08:09			08:09		
01:00	08:24			08:24		
01:20	08:44			08:44		
01:40	09:04			09:04		
02:00	09:24			09:24		
02:20	09:44			09:44		
02:40	10:04			10:04		
03:00	10:24			10:24		
03:20	10:44			10:44		
03:40	11:04			11:04		
04:00	11:24			11:24		
04:30	11:54			11:54		
05:00	12:24			12:24		
06:00	13:24			13:24		
08:00	15:24			15:24		
10:00	17:24			17:24		
12:00	19:24			19:24		
16:00	23:24			23:24		
24:00	07:24			07:24		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA


Vol.36-DR070692						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios
00:00	07:26			07:26		
00:15	07:41			07:41		
00:30	07:56			07:56		
00:45	08:11			08:11		
01:00	08:26			08:26		
01:20	08:46			08:46		
01:40	09:06			09:06		
02:00	09:26			09:26		
02:20	09:46			09:46		
02:40	10:06			10:06		
03:00	10:26			10:26	10:28	1
03:20	10:46			10:46		
03:40	11:06			11:06		
04:00	11:26			11:26		
04:30	11:56			11:56		
05:00	12:26			12:26		
06:00	13:26			13:26		
08:00	15:26			15:26		
10:00	17:26			17:26	17:30	1
12:00	19:26			19:26		
16:00	23:26			23:26		
24:00	07:26			07:26		

Fonte: UNIFAC



- ☒ Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
- ☒ Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA


Vol.37-FM290990						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:28			07:28		
00:15	07:43			07:43		
00:30	07:58			07:58		
00:45	08:13			08:13		
01:00	08:28			08:28		
01:20	08:48			08:48		
01:40	09:08			09:08		
02:00	09:28			09:28		
02:20	09:48			09:48		
02:40	10:08			10:08		
03:00	10:28			10:28		
03:20	10:48			10:48		
03:40	11:08			11:08		
04:00	11:28			11:28		
04:30	11:58			11:58		
05:00	12:28			12:28		
06:00	13:28			13:28		
08:00	15:28			15:28		
10:00	17:28			17:28		
12:00	19:28			19:28		
16:00	23:28			23:28		
24:00	07:28			07:28		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA



Vol.38-MV171296						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:30			07:30		
00:15	07:45			07:45		
00:30	08:00			08:00		
00:45	08:15			08:15		
01:00	08:30			08:30		
01:20	08:50			08:50		
01:40	09:10			09:10		
02:00	09:30			09:30		
02:20	09:50			09:50		
02:40	10:10			10:10		
03:00	10:30			10:30		
03:20	10:50			10:50		
03:40	11:10			11:10		
04:00	11:30			11:30		
04:30	12:00			12:00		
05:00	12:30			12:30		
06:00	13:30			13:30		
08:00	15:30			15:30		
10:00	17:30			17:30		
12:00	19:30			19:30		
16:00	23:30			23:30		
24:00	07:30			07:30		

Fonte: UNIFAC



- | | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
|  Atraso na coleta | [1] Problema no acesso venoso | [2] Atraso do voluntário | [3] Erro operacional |
|  Não coletada | [4] Problema no acesso venoso | [5] Atraso do voluntário | [6] Erro operacional |

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Vol.39-SC170189						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase:19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:36			07:36		
00:15	07:51			07:51		
00:30	08:06			08:06		
00:45	08:21			08:21		
01:00	08:36			08:36		
01:20	08:56			08:56		
01:40	09:16			09:16		
02:00	09:36			09:36		
02:20	09:56			09:56		
02:40	10:16			10:16		
03:00	10:36			10:36		
03:20	10:56			10:56		
03:40	11:16			11:16		
04:00	11:36			11:36		
04:30	12:06			12:06		
05:00	12:36			12:36		
06:00	13:36			13:36		
08:00	15:36			15:36		
10:00	17:36			17:36		
12:00	19:36			19:36		
16:00	23:36			23:36		
24:00	07:36			07:36		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Vol.40-AS120682						
1ª fase: 12/04/16				2ª fase: 19/04/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:38			07:38		
00:15	07:53			07:53		
00:30	08:08			08:08		
00:45	08:23			08:23		
01:00	08:38			08:38		
01:20	08:58			08:58		
01:40	09:18			09:18		
02:00	09:38			09:38		
02:20	09:58			09:58		
02:40	10:18			10:18		
03:00	10:38			10:38		
03:20	10:58			10:58		
03:40	11:18			11:18		
04:00	11:38			11:38		
04:30	12:08			12:08		
05:00	12:38			12:38		
06:00	13:38			13:38		
08:00	15:38			15:38		
10:00	17:38			17:38		
12:00	19:38			19:38		
16:00	23:38			23:38		
24:00	07:38			07:38		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.11-FC080381						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:00			07:00		
00:15	07:15			07:15		
00:30	07:30			07:30		
00:45	07:45			07:45		
01:00	08:00			08:00		
01:20	08:20			08:20		
01:40	08:40			08:40		
02:00	09:00			09:00		
02:20	09:20			09:20		
02:40	09:40			09:40		
03:00	10:00			10:00		
03:20	10:20			10:20		
03:40	10:40			10:40		
04:00	11:00			11:00		
04:30	11:30			11:30		
05:00	12:00			12:00		
06:00	13:00			13:00		
08:00	15:00			15:00		
10:00	17:00			17:00		
12:00	19:00			19:00		
16:00	23:00			23:00		
24:00	07:00			07:00		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.12-WM071270						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:02			07:02		
00:15	07:17			07:17		
00:30	07:32			07:32		
00:45	07:47			07:47		
01:00	08:02			08:02		
01:20	08:22			08:22		
01:40	08:42			08:42		
02:00	09:02			09:02		
02:20	09:22			09:22		
02:40	09:42			09:42		
03:00	10:02			10:02		
03:20	10:22			10:22		
03:40	10:42			10:42		
04:00	11:02			11:02		
04:30	11:32			11:32		
05:00	12:02			12:02		
06:00	13:02			13:02		
08:00	15:02			15:02		
10:00	17:02			17:02		
12:00	19:02			19:02		
16:00	23:02			23:02		
24:00	07:02			07:02		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.13-GC280294						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:04			07:04		
00:15	07:19			07:19		
00:30	07:34			07:34		
00:45	07:49			07:49		
01:00	08:04			08:04		
01:20	08:24			08:24		
01:40	08:44			08:44		
02:00	09:04			09:04		
02:20	09:24			09:24		
02:40	09:44			09:44		
03:00	10:04			10:04		
03:20	10:24			10:24		
03:40	10:44			10:44		
04:00	11:04			11:04		
04:30	11:34			11:34		
05:00	12:04			12:04		
06:00	13:04			13:04		
08:00	15:04			15:04		
10:00	17:04			17:04		
12:00	19:04			19:04		
16:00	23:04			23:04		
24:00	07:04			07:04		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.14-AN040985						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:06			07:06		
00:15	07:21			07:21		
00:30	07:36			07:36		
00:45	07:51			07:51		
01:00	08:06			08:06		
01:20	08:26			08:26		
01:40	08:46			08:46		
02:00	09:06			09:06		
02:20	09:26			09:26		
02:40	09:46			09:46		
03:00	10:06			10:06		
03:20	10:26			10:26		
03:40	10:46			10:46		
04:00	11:06			11:06		
04:30	11:36			11:36		
05:00	12:06			12:06		
06:00	13:06			13:06		
08:00	15:06			15:06		
10:00	17:06			17:06		
12:00	19:06			19:06		
16:00	23:06			23:06		
24:00	07:06			07:06		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA


Vol.15-MB210392						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:16			07:16		
00:15	07:31			07:31		
00:30	07:46			07:46		
00:45	08:01			08:01		
01:00	08:16			08:16		
01:20	08:36			08:36		
01:40	08:56			08:56		
02:00	09:16			09:16		
02:20	09:36			09:36		
02:40	09:56			09:56		
03:00	10:16			10:16		
03:20	10:36			10:36		
03:40	10:56			10:56		
04:00	11:16			11:16		
04:30	11:46			11:46		
05:00	12:16			12:16		
06:00	13:16			13:16		
08:00	15:16			15:16		
10:00	17:16			17:16		
12:00	19:16			19:16		
16:00	23:16			23:16		
24:00	07:16			07:16		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.16-SL151090						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:18			07:18		
00:15	07:33			07:33		
00:30	07:48			07:48		
00:45	08:03			08:03		
01:00	08:18			08:18		
01:20	08:38			08:38		
01:40	08:58			08:58		
02:00	09:18			09:18		
02:20	09:38			09:38		
02:40	09:58			09:58		
03:00	10:18			10:18		
03:20	10:38			10:38		
03:40	10:58			10:58		
04:00	11:18			11:18		
04:30	11:48			11:48		
05:00	12:18			12:18		
06:00	13:18			13:18		
08:00	15:18			15:18		
10:00	17:18			17:18		
12:00	19:18			19:18		
16:00	23:18			23:18		
24:00	07:18			07:18		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA


Vol.17-CP250982						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:20			07:20		
00:15	07:35			07:35		
00:30	07:50			07:50		
00:45	08:05			08:05		
01:00	08:20			08:20		
01:20	08:40			08:40		
01:40	09:00			09:00		
02:00	09:20			09:20		
02:20	09:40			09:40		
02:40	10:00			10:00		
03:00	10:20			10:20		
03:20	10:40			10:40		
03:40	11:00			11:00		
04:00	11:20			11:20		
04:30	11:50			11:50		
05:00	12:20			12:20		
06:00	13:20			13:20		
08:00	15:20			15:20		
10:00	17:20			17:20		
12:00	19:20			19:20		
16:00	23:20			23:20		
24:00	07:20			07:20		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.18-PL210695						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:22			07:22		
00:15	07:37			07:37		
00:30	07:52			07:52		
00:45	08:07			08:07		
01:00	08:22			08:22		
01:20	08:42			08:42		
01:40	09:02			09:02		
02:00	09:22			09:22		
02:20	09:42			09:42		
02:40	10:02			10:02		
03:00	10:22			10:22		
03:20	10:42			10:42		
03:40	11:02			11:02		
04:00	11:22			11:22		
04:30	11:52			11:52		
05:00	12:22			12:22		
06:00	13:22			13:22		
08:00	15:22			15:22		
10:00	17:22			17:22		
12:00	19:22			19:22		
16:00	23:22			23:22		
24:00	07:22			07:22		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.19-EO191183						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:32			07:32		
00:15	07:47			07:47		
00:30	08:02			08:02		
00:45	08:17			08:17		
01:00	08:32			08:32		
01:20	08:52			08:52		
01:40	09:12			09:12		
02:00	09:32			09:32		
02:20	09:52			09:52		
02:40	10:12			10:12		
03:00	10:32			10:32		
03:20	10:52			10:52		
03:40	11:12			11:12		
04:00	11:32			11:32		
04:30	12:02			12:02		
05:00	12:32			12:32		
06:00	13:32			13:32		
08:00	15:32			15:32		
10:00	17:32			17:32		
12:00	19:32			19:32		
16:00	23:32			23:32		
24:00	07:32			07:32		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.20-JF060394						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:34			07:34		
00:15	07:49			07:49		
00:30	08:04			08:04		
00:45	08:19			08:19		
01:00	08:34			08:34		
01:20	08:54			08:54		
01:40	09:14			09:14		
02:00	09:34			09:34		
02:20	09:54			09:54		
02:40	10:14			10:14		
03:00	10:34			10:34		
03:20	10:54			10:54		
03:40	11:14			11:14		
04:00	11:34			11:34		
04:30	12:04			12:04		
05:00	12:34			12:34		
06:00	13:34			13:34		
08:00	15:34			15:34		
10:00	17:34			17:34		
12:00	19:34			19:34		
16:00	23:34			23:34		
24:00	07:34			07:34		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.41-FR281192						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:08			07:08		
00:15	07:23			07:23		
00:30	07:38			07:38		
00:45	07:53			07:53		
01:00	08:08			08:08		
01:20	08:28			08:28		
01:40	08:48			08:48		
02:00	09:08			09:08		
02:20	09:28			09:28		
02:40	09:48			09:48		
03:00	10:08			10:08		
03:20	10:28			10:28		
03:40	10:48			10:48		
04:00	11:08			11:08		
04:30	11:38			11:38		
05:00	12:08			12:08		
06:00	13:08			13:08		
08:00	15:08			15:08		
10:00	17:08			17:08		
12:00	19:08			19:08		
16:00	23:08			23:08		
24:00	07:08			07:08		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.42-JS050796						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:10			07:10		
00:15	07:25			07:25		
00:30	07:40			07:40		
00:45	07:55			07:55		
01:00	08:10			08:10		
01:20	08:30			08:30		
01:40	08:50			08:50		
02:00	09:10			09:10		
02:20	09:30			09:30		
02:40	09:50			09:50		
03:00	10:10			10:10		
03:20	10:30			10:30		
03:40	10:50			10:50		
04:00	11:10			11:10		
04:30	11:40			11:40		
05:00	12:10			12:10		
06:00	13:10			13:10		
08:00	15:10			15:10		
10:00	17:10			17:10		
12:00	19:10			19:10		
16:00	23:10			23:10		
24:00	07:10			07:10		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.43-PS270993						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios
00:00	07:12			07:12		
00:15	07:27			07:27		
00:30	07:42			07:42		
00:45	07:57			07:57		
01:00	08:12			08:12		
01:20	08:32			08:32		
01:40	08:52			08:52		
02:00	09:12			09:12		
02:20	09:32			09:32		
02:40	09:52			09:52		
03:00	10:12			10:12		
03:20	10:32			10:32		
03:40	10:52			10:52		
04:00	11:12			11:12		
04:30	11:42			11:42		
05:00	12:12			12:12		
06:00	13:12			13:12		
08:00	15:12			15:12		
10:00	17:12			17:12		
12:00	19:12			19:12		
16:00	23:12			23:12		
24:00	07:12			07:12		

Fonte: UNIFAC



- ☒ Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
- ☒ Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA


Vol.44-LM261091						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:14			07:14		
00:15	07:29			07:29		
00:30	07:44			07:44		
00:45	07:59			07:59		
01:00	08:14			08:14		
01:20	08:34			08:34		
01:40	08:54			08:54		
02:00	09:14			09:14		
02:20	09:34			09:34		
02:40	09:54			09:54		
03:00	10:14			10:14		
03:20	10:34			10:34		
03:40	10:54			10:54		
04:00	11:14			11:14		
04:30	11:44			11:44		
05:00	12:14			12:14		
06:00	13:14			13:14		
08:00	15:14			15:14		
10:00	17:14			17:14		
12:00	19:14			19:14		
16:00	23:14			23:14		
24:00	07:14			07:14		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.45-JO010785						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:24			07:24		
00:15	07:39			07:39		
00:30	07:54			07:54		
00:45	08:09			08:09		
01:00	08:24			08:24		
01:20	08:44			08:44		
01:40	09:04			09:04		
02:00	09:24			09:24		
02:20	09:44			09:44		
02:40	10:04			10:04		
03:00	10:24			10:24		
03:20	10:44			10:44		
03:40	11:04			11:04		
04:00	11:24			11:24		
04:30	11:54			11:54		
05:00	12:24			12:24		
06:00	13:24			13:24		
08:00	15:24			15:24		
10:00	17:24			17:24		
12:00	19:24			19:24		
16:00	23:24			23:24		
24:00	07:24			07:24		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.46-AC270296						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:26			07:26		
00:15	07:41			07:41		
00:30	07:56			07:56		
00:45	08:11			08:11		
01:00	08:26			08:26		
01:20	08:46			08:46		
01:40	09:06			09:06		
02:00	09:26			09:26		
02:20	09:46			09:46		
02:40	10:06			10:06		
03:00	10:26			10:26		
03:20	10:46			10:46		
03:40	11:06			11:06		
04:00	11:26			11:26		
04:30	11:56			11:56		
05:00	12:26			12:26		
06:00	13:26			13:26		
08:00	15:26			15:26		
10:00	17:26			17:26		
12:00	19:26			19:26		
16:00	23:26			23:26		
24:00	07:26			07:26		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.47-IS310191						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:28			07:28		
00:15	07:43			07:43		
00:30	07:58			07:58		
00:45	08:13			08:13		
01:00	08:28			08:28		
01:20	08:48			08:48		
01:40	09:08			09:08		
02:00	09:28			09:28		
02:20	09:48			09:48		
02:40	10:08			10:08		
03:00	10:28			10:28		
03:20	10:48			10:48		
03:40	11:08			11:08		
04:00	11:28			11:28		
04:30	11:58			11:58		
05:00	12:28			12:28		
06:00	13:28			13:28		
08:00	15:28			15:28		
10:00	17:28			17:28		
12:00	19:28			19:28		
16:00	23:28			23:28		
24:00	07:28			07:28		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.48-GB080297						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:30			07:30		
00:15	07:45			07:45		
00:30	08:00			08:00		
00:45	08:15			08:15		
01:00	08:30			08:30		
01:20	08:50			08:50		
01:40	09:10			09:10		
02:00	09:30			09:30		
02:20	09:50			09:50		
02:40	10:10			10:10		
03:00	10:30			10:30		
03:20	10:50			10:50		
03:40	11:10			11:10		
04:00	11:30	11:34	1	11:30		
04:30	12:00			12:00		
05:00	12:30			12:30		
06:00	13:30			13:30		
08:00	15:30			15:30		
10:00	17:30			17:30		
12:00	19:30			19:30		
16:00	23:30			23:30		
24:00	07:30			07:30		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Vol.49-SL151090						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase: 17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:36			07:36		
00:15	07:51			07:51		
00:30	08:06			08:06		
00:45	08:21			08:21		
01:00	08:36			08:36		
01:20	08:56			08:56		
01:40	09:16			09:16		
02:00	09:36			09:36		
02:20	09:56			09:56		
02:40	10:16			10:16		
03:00	10:36			10:36		
03:20	10:56			10:56		
03:40	11:16			11:16		
04:00	11:36			11:36		
04:30	12:06			12:06		
05:00	12:36			12:36		
06:00	13:36			13:36		
08:00	15:36			15:36		
10:00	17:36			17:36		
12:00	19:36			19:36		
16:00	23:36			23:36		
24:00	07:36			07:36		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 2ª TURMA



Vol.50-JM021294						
1ª fase: 10/05/16				2ª fase:17/05/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:38			07:38		
00:15	07:53			07:53		
00:30	08:08			08:08		
00:45	08:23			08:23		
01:00	08:38			08:38		
01:20	08:58			08:58		
01:40	09:18			09:18		
02:00	09:38			09:38		
02:20	09:58			09:58		
02:40	10:18			10:18		
03:00	10:38			10:38		
03:20	10:58			10:58		
03:40	11:18			11:18		
04:00	11:38			11:38		
04:30	12:08			12:08		
05:00	12:38			12:38		
06:00	13:38			13:38		
08:00	15:38			15:38		
10:00	17:38			17:38		
12:00	19:38			19:38		
16:00	23:38			23:38		
24:00	07:38			07:38		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.21-PS070279						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:00			07:00		
00:15	07:15			07:15		
00:30	07:30			07:30		
00:45	07:45			07:45		
01:00	08:00			08:00		
01:20	08:20			08:20		
01:40	08:40			08:40		
02:00	09:00			09:00		
02:20	09:20			09:20		
02:40	09:40			09:40		
03:00	10:00			10:00		
03:20	10:20			10:20		
03:40	10:40			10:40		
04:00	11:00			11:00		
04:30	11:30			11:30		
05:00	12:00			12:00		
06:00	13:00			13:00		
08:00	15:00			15:00		
10:00	17:00			17:00		
12:00	19:00			19:00		
16:00	23:00			23:00		
24:00	07:00			07:00		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.22-AF140693						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:02			07:02		
00:15	07:17			07:17		
00:30	07:32			07:32		
00:45	07:47			07:47		
01:00	08:02			08:02		
01:20	08:22			08:22		
01:40	08:42			08:42		
02:00	09:02			09:02		
02:20	09:22			09:22		
02:40	09:42			09:42		
03:00	10:02			10:02		
03:20	10:22			10:22		
03:40	10:42			10:42		
04:00	11:02			11:02		
04:30	11:32			11:32		
05:00	12:02			12:02		
06:00	13:02			13:02		
08:00	15:02			15:02		
10:00	17:02			17:02		
12:00	19:02			19:02		
16:00	23:02			23:02		
24:00	07:02			07:02		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.23-FN070577						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	☒ Desvios
00:00	07:04			-		
00:15	07:19			-		
00:30	07:34			-		
00:45	07:49			-		
01:00	08:04			-		
01:20	08:24			-		
01:40	08:44			-		
02:00	09:04			-		
02:20	09:24			-		
02:40	09:44			-		
03:00	10:04			-		
03:20	10:24			-		
03:40	10:44			-		
04:00	11:04			-		
04:30	11:34			-		
05:00	12:04			-		
06:00	13:04			-		
08:00	15:04			-		
10:00	17:04			-		
12:00	19:04			-		
16:00	23:04			-		
24:00	07:04			-		

Fonte: UNIFAC



☒ Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional

☒ Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional



OBS: Vol.23-FN070577 não compareceu ao 2º internamento

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.24-LM061093						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:06			07:06		
00:15	07:21			07:21		
00:30	07:36			07:36		
00:45	07:51			07:51		
01:00	08:06			08:06		
01:20	08:26			08:26		
01:40	08:46			08:46		
02:00	09:06			09:06		
02:20	09:26			09:26		
02:40	09:46			09:46		
03:00	10:06			10:06		
03:20	10:26			10:26		
03:40	10:46			10:46		
04:00	11:06			11:06		
04:30	11:36			11:36		
05:00	12:06			12:06		
06:00	13:06			13:06		
08:00	15:06			15:06		
10:00	17:06			17:06		
12:00	19:06			19:06		
16:00	23:06			23:06		
24:00	07:06			07:06		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.25-JP200194						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:16			07:16		
00:15	07:31			07:31		
00:30	07:46			07:46		
00:45	08:01			08:01		
01:00	08:16			08:16		
01:20	08:36			08:36		
01:40	08:56			08:56		
02:00	09:16			09:16		
02:20	09:36			09:36		
02:40	09:56			09:56		
03:00	10:16			10:16		
03:20	10:36			10:36		
03:40	10:56			10:56		
04:00	11:16			11:16		
04:30	11:46			11:46		
05:00	12:16			12:16		
06:00	13:16			13:16		
08:00	15:16			15:16		
10:00	17:16			17:16		
12:00	19:16			19:16		
16:00	23:16			23:16		
24:00	07:16			07:16		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.26-JC070990						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:18			07:18		
00:15	07:33	07:36	1	07:33		
00:30	07:48			07:48		
00:45	08:03			08:03		
01:00	08:18			08:18		
01:20	08:38			08:38		
01:40	08:58			08:58		
02:00	09:18			09:18		
02:20	09:38			09:38		
02:40	09:58			09:58		
03:00	10:18			10:18		
03:20	10:38			10:38		
03:40	10:58			10:58		
04:00	11:18			11:18		
04:30	11:48			11:48		
05:00	12:18			12:18		
06:00	13:18			13:18		
08:00	15:18			15:18		
10:00	17:18			17:18		
12:00	19:18			19:18		
16:00	23:18			23:18		
24:00	07:18			07:18		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.27-TC121292						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:20			07:20		
00:15	07:35			07:35		
00:30	07:50			07:50		
00:45	08:05			08:05		
01:00	08:20			08:20		
01:20	08:40			08:40		
01:40	09:00			09:00		
02:00	09:20			09:20		
02:20	09:40			09:40		
02:40	10:00			10:00		
03:00	10:20			10:20		
03:20	10:40			10:40		
03:40	11:00			11:00		
04:00	11:20			11:20		
04:30	11:50			11:50		
05:00	12:20			12:20		
06:00	13:20			13:20		
08:00	15:20			15:20		
10:00	17:20			17:20		
12:00	19:20			19:20		
16:00	23:20			23:20		
24:00	07:20			07:20		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.28-FG040193						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:22			07:22		
00:15	07:37			07:37		
00:30	07:52			07:52		
00:45	08:07			08:07		
01:00	08:22			08:22		
01:20	08:42			08:42		
01:40	09:02			09:02		
02:00	09:22			09:22		
02:20	09:42			09:42		
02:40	10:02			10:02		
03:00	10:22			10:22		
03:20	10:42			10:42		
03:40	11:02			11:02		
04:00	11:22			11:22		
04:30	11:52			11:52		
05:00	12:22			12:22		
06:00	13:22			13:22		
08:00	15:22			15:22		
10:00	17:22			17:22		
12:00	19:22			19:22		
16:00	23:22			23:22		
24:00	07:22			07:22		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.29-PF041095						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:32			07:32		
00:15	07:47			07:47		
00:30	08:02			08:02		
00:45	08:17			08:17		
01:00	08:32			08:32		
01:20	08:52			08:52		
01:40	09:12			09:12		
02:00	09:32			09:32		
02:20	09:52			09:52		
02:40	10:12			10:12		
03:00	10:32			10:32		
03:20	10:52			10:52		
03:40	11:12			11:12		
04:00	11:32			11:32		
04:30	12:02			12:02		
05:00	12:32			12:32		
06:00	13:32			13:32		
08:00	15:32	15:33	1	15:32		
10:00	17:32			17:32		
12:00	19:32			19:32		
16:00	23:32			23:32		
24:00	07:32			07:32		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.30-FS280995						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:34			07:34		
00:15	07:49			07:49		
00:30	08:04			08:04		
00:45	08:19			08:19		
01:00	08:34			08:34		
01:20	08:54			08:54		
01:40	09:14			09:14		
02:00	09:34			09:34		
02:20	09:54			09:54		
02:40	10:14			10:14		
03:00	10:34			10:34		
03:20	10:54			10:54		
03:40	11:14			11:14		
04:00	11:34			11:34		
04:30	12:04			12:04		
05:00	12:34			12:34		
06:00	13:34			13:34		
08:00	15:34			15:34		
10:00	17:34			17:34		
12:00	19:34			19:34		
16:00	23:34			23:34		
24:00	07:34			07:34		



Fonte: UNIFAC

 Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional



 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.51-AL260589						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:08			07:08		
00:15	07:23			07:23		
00:30	07:38			07:38		
00:45	07:53			07:53		
01:00	08:08			08:08		
01:20	08:28			08:28		
01:40	08:48			08:48		
02:00	09:08			09:08		
02:20	09:28			09:28		
02:40	09:48			09:48		
03:00	10:08			10:08		
03:20	10:28			10:28		
03:40	10:48			10:48		
04:00	11:08			11:08		
04:30	11:38			11:38		
05:00	12:08			12:08		
06:00	13:08			13:08		
08:00	15:08			15:08		
10:00	17:08			17:08		
12:00	19:08			19:08		
16:00	23:08			23:08		
24:00	07:08			07:08		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.52-SB301188						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:10			07:10		
00:15	07:25			07:25		
00:30	07:40			07:40		
00:45	07:55			07:55		
01:00	08:10			08:10		
01:20	08:30			08:30		
01:40	08:50			08:50		
02:00	09:10			09:10		
02:20	09:30			09:30		
02:40	09:50			09:50		
03:00	10:10			10:10		
03:20	10:30			10:30		
03:40	10:50			10:50		
04:00	11:10			11:10		
04:30	11:40			11:40		
05:00	12:10			12:10		
06:00	13:10			13:10		
08:00	15:10			15:10		
10:00	17:10			17:10		
12:00	19:10			19:10		
16:00	23:10			23:10		
24:00	07:10			07:10		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA


Vol.53-CM270486						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:12			07:12		
00:15	07:27			07:27		
00:30	07:42			07:42		
00:45	07:57			07:57		
01:00	08:12			08:12		
01:20	08:32			08:32		
01:40	08:52			08:52		
02:00	09:12			09:12		
02:20	09:32			09:32		
02:40	09:52			09:52		
03:00	10:12			10:12		
03:20	10:32			10:32		
03:40	10:52			10:52		
04:00	11:12			11:12		
04:30	11:42			11:42		
05:00	12:12			12:12		
06:00	13:12			13:12		
08:00	15:12			15:12		
10:00	17:12			17:12		
12:00	19:12			19:12		
16:00	23:12			23:12		
24:00	07:12			07:12		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA


Vol.54-SB090289						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:14			07:14		
00:15	07:29			07:29		
00:30	07:44			07:44		
00:45	07:59			07:59		
01:00	08:14			08:14		
01:20	08:34			08:34		
01:40	08:54			08:54		
02:00	09:14			09:14		
02:20	09:34			09:34		
02:40	09:54			09:54		
03:00	10:14			10:14		
03:20	10:34			10:34		
03:40	10:54			10:54		
04:00	11:14			11:14		
04:30	11:44			11:44		
05:00	12:14			12:14		
06:00	13:14			13:14		
08:00	15:14			15:14		
10:00	17:14			17:14		
12:00	19:14			19:14		
16:00	23:14			23:14		
24:00	07:14			07:14		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA


Vol.55-AS101097						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:24			07:24		
00:15	07:39			07:39		
00:30	07:54			07:54		
00:45	08:09			08:09		
01:00	08:24			08:24		
01:20	08:44			08:44		
01:40	09:04			09:04		
02:00	09:24			09:24		
02:20	09:44			09:44		
02:40	10:04			10:04		
03:00	10:24			10:24		
03:20	10:44			10:44		
03:40	11:04			11:04		
04:00	11:24			11:24		
04:30	11:54			11:54		
05:00	12:24			12:24		
06:00	13:24			13:24		
08:00	15:24			15:24		
10:00	17:24			17:24		
12:00	19:24			19:24		
16:00	23:24			23:24		
24:00	07:24			07:24		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA


Vol.56-RD030367						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:26			07:26		
00:15	07:41			07:41		
00:30	07:56			07:56		
00:45	08:11			08:11		
01:00	08:26			08:26		
01:20	08:46			08:46		
01:40	09:06			09:06		
02:00	09:26			09:26		
02:20	09:46			09:46		
02:40	10:06			10:06		
03:00	10:26			10:26		
03:20	10:46			10:46		
03:40	11:06			11:06		
04:00	11:26			11:26		
04:30	11:56			11:56		
05:00	12:26			12:26		
06:00	13:26			13:26		
08:00	15:26			15:26		
10:00	17:26			17:26		
12:00	19:26			19:26		
16:00	23:26			23:26		
24:00	07:26			07:26		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.57-LM071190						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:28			07:28		
00:15	07:43			07:43		
00:30	07:58			07:58		
00:45	08:13			08:13		
01:00	08:28			08:28		
01:20	08:48			08:48		
01:40	09:08			09:08		
02:00	09:28			09:28		
02:20	09:48			09:48		
02:40	10:08			10:08		
03:00	10:28			10:28		
03:20	10:48			10:48		
03:40	11:08			11:08		
04:00	11:28			11:28		
04:30	11:58			11:58		
05:00	12:28			12:28		
06:00	13:28			13:28		
08:00	15:28			15:28		
10:00	17:28			17:28		
12:00	19:28			19:28		
16:00	23:28			23:28		
24:00	07:28			07:28		

Fonte: UNIFAC



-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA



Vol.58-FM251286						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:30			07:30		
00:15	07:45			07:45		
00:30	08:00			08:00		
00:45	08:15			08:15		
01:00	08:30			08:30		
01:20	08:50			08:50		
01:40	09:10			09:10		
02:00	09:30			09:30		
02:20	09:50			09:50		
02:40	10:10			10:10		
03:00	10:30			10:30		
03:20	10:50			10:50		
03:40	11:10			11:10		
04:00	11:30			11:30		
04:30	12:00			12:00		
05:00	12:30			12:30		
06:00	13:30			13:30		
08:00	15:30			15:30		
10:00	17:30			17:30		
12:00	19:30			19:30		
16:00	23:30			23:30		
24:00	07:30			07:30		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.59-MF290969						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:36			07:36		
00:15	07:51			07:51		
00:30	08:06			08:06		
00:45	08:21			08:21		
01:00	08:36			08:36		
01:20	08:56			08:56		
01:40	09:16			09:16		
02:00	09:36			09:36		
02:20	09:56			09:56		
02:40	10:16			10:16		
03:00	10:36			10:36		
03:20	10:56			10:56		
03:40	11:16	11:19	1	11:16		
04:00	11:36			11:36		
04:30	12:06			12:06		
05:00	12:36			12:36		
06:00	13:36			13:36		
08:00	15:36	15:44	1	15:36	15:38	1
10:00	17:36			17:36		
12:00	19:36			19:36		
16:00	23:36			23:36		
24:00	07:36			07:36		



Fonte: UNIFAC

 Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional



 Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 3- CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Vol.60-IR250595						
1ª fase: 31/05/16				2ª fase:07/06/16		
Tempo de Coleta	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios	Horário da coleta	Horário em atraso	 Desvios
00:00	07:38			07:38		
00:15	07:53			07:53		
00:30	08:08			08:08		
00:45	08:23			08:23		
01:00	08:38			08:38		
01:20	08:58			08:58		
01:40	09:18			09:18		
02:00	09:38			09:38		
02:20	09:58			09:58		
02:40	10:18			10:18		
03:00	10:38			10:38		
03:20	10:58			10:58		
03:40	11:18			11:18		
04:00	11:38			11:38		
04:30	12:08			12:08		
05:00	12:38			12:38		
06:00	13:38			13:38		
08:00	15:38			15:38		
10:00	17:38			17:38		
12:00	19:38			19:38		
16:00	23:38			23:38		
24:00	07:38			07:38		

Fonte: UNIFAC

-  Atraso na coleta [1] Problema no acesso venoso [2] Atraso do voluntário [3] Erro operacional
-  Não coletada [4] Problema no acesso venoso [5] Atraso do voluntário [6] Erro operacional

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Tempo após dose	Vol.01-FM250493				Vol.01-FM250493			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	120/80	72	36,0	19:40	100/70	76	36,6
04:00	11:00	120/80	62	36,0	11:00	110/70	68	36,6
08:00	15:00	116/70	73	36,3	15:00	100/60	68	36,0
12:00	20:00	100/80	66	36,6	20:00	100/60	82	36,0
24:00	06:00	110/70	71	36,1	06:00	110/70	66	35,8

Tempo após dose	Vol.02-FT181265				Vol.02-FT181265			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:10	120/80	74	35,9	19:20	110/80	72	36,0
04:00	11:06	110/70	60	36,9	11:06	110/60	72	36,0
08:00	15:06	110/80	66	36,0	15:06	100/80	82	36,6
12:00	20:02	120/70	62	36,0	20:02	100/80	80	36,5
24:00	06:02	110/70	72	36,2	06:02	100/70	75	36,0

Tempo após dose	Vol.03-VA100786				Vol.03-VA100786			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:30	140/70	68	36,6	20:25	120/80	64	36,4
04:00	11:12	120/70	68	36,2	11:12	120/80	68	37,0
08:00	15:12	100/60	60	37,0	15:12	100/70	90	36,0
12:00	20:04	110/80	68	36,0	20:04	110/80	78	37,0
24:00	06:04	120/70	57	36,3	06:04	120/70	54	36,0

Tempo após dose	VOL.04-BA080192				VOL.04-BA080192			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:35	130/70	63	36,7	20:30	120/80	68	36,2
04:00	11:18	100/80	65	36,0	11:18	100/80	70	37,0
08:00	15:18	124/68	62	36,5	15:18	120/80	78	36,6
12:00	20:06	120/80	67	36,4	20:06	100/70	68	36,0
24:00	06:06	120/80	55	36,0	06:06	120/80	54	35,8

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Tempo após dose	VOL.05-RC240594				VOL.05-RC240594			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:05	130/70	67	36,0	21:20	120/90	68	37,0
04:00	11:48	120/80	60	36,5	11:48	120/60	68	36,5
08:00	15:48	108/60	81	36,7	15:48	120/80	67	36,2
12:00	20:16	100/80	60	36,0	20:16	100/70	56	36,6
24:00	06:16	120/80	60	36,1	06:16	120/80	58	36,1

Tempo após dose	VOL.06JF150692				VOL.06JF150692			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:00	120/60	66	36,8	20:45	120/80	60	36,6
04:00	11:54	110/60	66	36,4	11:54	100/60	68	36,2
08:00	15:54	110/74	59	36,0	15:54	110/60	97	36,4
12:00	20:18	100/60	58	37,0	20:18	110/70	64	36,9
24:00	06:18	110/70	50	36,0	06:18	110/60	54	36,0

Tempo após dose	VOL.08-EA130891				VOL.08-EA130891			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:15	120/60	79	36,0	20:15	100/60	72	36,5
04:00	12:06	100/60	82	36,4	12:06	110/70	70	37,0
08:00	16:06	108/64	69	36,4	16:06	100/60	65	36,5
12:00	20:22	120/70	67	36,6	20:22	120/80	70	36,6
24:00	06:22	100/60	83	36,1	06:22	110/60	52	35,9

Tempo após dose	VOL.07-EF210295				VOL.07-EF210295			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:30	100/60	73	36,6	19:15	120/70	60	36,0
04:00	12:00	110/60	62	37,0	12:00	110/60	70	37,0
08:00	16:00	100/60	88	36,0	16:00	100/60	69	37,0
12:00	20:20	110/90	67	36,2	20:20	100/60	68	37,0
24:00	06:20	110/60	62	36,4	06:20	120/60	59	36,4

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Tempo após dose	VOL.09-HS-101091				VOL.09-HS-101091			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:00	140/80	83	36,0	19:00	120/80	68	36,6
04:00	12:36	120/80	64	36,0	12:36	110/70	70	36,5
08:00	16:36	100/70	78	36,0	16:36	110/70	79	36,6
12:00	20:32	100/70	69	36,1	20:32	100/80	76	36,4
24:00	06:32	120/70	75	36,0	06:32	130/70	75	36,0

Tempo após dose	VOL.10-EF220794				VOL.10-EF220794			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	120/70	61	36,2	20:20	130/80	60	36,2
04:00	12:42	110/70	62	36,5	12:42	100/60	68	36,0
08:00	16:42	100/60	67	36,0	16:42	110/80	82	37,0
12:00	20:34	100/60	87	36,0	20:34	110/70	56	37,0
24:00	06:34	110/60	58	36,1	06:34	120/60	68	35,9

Tempo após dose	VOL.31-CF050593				VOL.31-CF050593			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:45	110/60	68	36,0	21:05	110/80	84	36,8
04:00	11:24	100/60	68	37,0	11:24	100/70	68	36,8
08:00	15:24	120/70	80	36,5	15:24	90/60	74	36,6
12:00	20:08	100/60	65	36,0	20:08	100/60	73	36,0
24:00	06:08	100/70	80	35,8	06:08	100/70	87	36,0

Tempo após dose	VOL.32-ES191293				VOL.32-ES191293			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:00	110/70	70	36,1	20:00	110/70	68	36,4
04:00	11:30	100/60	68	37,0	11:30	100/60	70	37,0
08:00	15:30	110/60	77	36,7	15:30	100/60	72	37,0
12:00	20:10	100/70	70	36,6	20:10	100/60	69	37,0
24:00	06:10	110/70	71	36,5	06:10	110/70	66	36,4

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Tempo após dose	VOL.33-HO051095				VOL.33-HO051095			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:55	110/70	72	35,9	19:10	130/80	88	36,0
04:00	11:36	110/60	70	37,0	11:36	110/70	72	37,0
08:00	15:36	120/80	80	36,4	15:36	100/60	83	37,0
12:00	20:12	110/70	83	36,5	20:12	120/80	72	36,9
24:00	06:12	100/60	59	36,2	06:12	110/60	73	36,7

Tempo após dose	VOL.34-WF131291				VOL.34-WF131291			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:20	110/70	88	36,5	20:50	100/70	72	36,9
04:00	11:42	110/80	68	37,0	11:42	110/60	62	36,6
08:00	15:42	120/80	80	36,4	15:42	100/60	78	37,0
12:00	20:14	110/80	79	37,0	20:14	110/80	76	37,0
24:00	06:14	110/65	84	36,3	06:14	100/60	73	35,8

Tempo após dose	VOL.35-LS280668				VOL.35-LS280668			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:50	130/90	73	35,9	21:00	120/90	76	35,9
04:00	12:12	110/60	70	36,0	12:12	100/60	72	36,6
08:00	16:12	120/80	72	36,7	16:12	100/70	70	36,0
12:00	20:24	120/80	72	36,8	20:24	110/70	69	37,0
24:00	06:24	120/80	79	36,6	06:24	130/90	83	36,6

Tempo após dose	VOL.36-DR070692				VOL.36-DR070692			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:50	100/70	71	36,2	19:05	100/70	80	36,3
04:00	12:18	100/60	80	37,0	12:18	100/60	68	36,3
08:00	16:18	100/70	74	36,3	16:18	90/60	68	36,4
12:00	20:26	100/60	72	36,4	20:26	110/70	64	37,0
24:00	06:26	100/60	77	36,3	06:26	100/60	70	36,5

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 1ª TURMA

Tempo após dose	VOL.37-FM290990				VOL.37-FM290990			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:25	120/70	82	36,3	18:00	110/70	76	36,0
04:00	12:24	90/60	68	36,0	12:24	110/70	78	36,5
08:00	16:24	100/60	71	36,0	16:24	100/80	72	36,0
12:00	20:28	110/70	66	36,5	20:28	100/80	72	37,0
24:00	06:28	110/60	71	36,5	06:28	110/60	77	36,5

Tempo após dose	Vol.38-MV171296				Vol.38-MV171296			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:00	110/80	96	36,6	19:35	100/70	88	36,6
04:00	12:30	100/60	80	37,0	12:30	110/70	70	36,5
08:00	16:30	100/56	78	36,2	16:30	110/60	77	36,9
12:00	20:30	110/90	71	36,4	20:30	100/60	73	37,0
24:00	06:30	110/70	89	35,9	06:30	110/70	88	36,8

Tempo após dose	VOL.39-SC170189				VOL.39-SC170189			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:20	90/70	68	36,3	20:10	100/60	64	36,9
04:00	12:48	100/60	60	37,0	12:48	100/60	74	37,1
08:00	16:48	110/80	74	36,3	16:48	100/60	69	37,0
12:00	20:36	120/70	70	37,0	20:36	110/60	70	37,0
24:00	06:36	100/60	70	36,7	06:36	110/60	62	36,6

Tempo após dose	VOL.40-AS120682				VOL.40-AS120682			
	1ª. fase: 11/04/16				2ª. fase: 18/04/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:25	130/80	84	36,4	19:45	110/70	72	36,2
04:00	12:54	100/80	64	37,0	12:54	110/60	63	36,3
08:00	16:54	100/80	76	36,6	16:54	110/70	66	37,0
12:00	20:38	100/60	69	36,6	20:38	110/70	68	36,6
24:00	06:38	110/70	74	35,9	06:38	110/60	69	36,0

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Tempo após dose	Vol.11-FC080381				Vol.11-FC080381			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:30	130/80	84	37,0	20:00	130/80	97	37,2
04:00	11:00	110/70	62	36,6	11:00	130/80	80	37,0
08:00	15:00	130/80	78	36,3	15:00	130/70	102	37,0
12:00	20:00	140/80	72	36,5	20:00	130/80	80	37,0
24:00	06:00	120/70	96	36,5	06:02	130/70	103	36,6

Tempo após dose	Vol.12-WM071270				Vol.12-WM071270			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:25	140/90	83	36,0	20:27	140/95	84	36,6
04:00	11:06	120/80	66	36,6	11:06	110/70	80	36,5
08:00	15:06	110/80	76	36,6	15:06	120/85	74	36,5
12:00	20:02	110/80	70	37,0	20:02	130/80	74	36,0
24:00	06:02	130/80	70	36,5	06:00	130/90	70	36,1

Tempo após dose	Vol.13-GC280294				Vol.13-GC280294			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:35	120/70	90	36,5	19:45	110/60	79	36,8
04:00	11:12	100/60	64	37,0	11:12	100/60	65	37,0
08:00	15:12	110/54	68	36,0	15:12	100/60	66	36,3
12:00	20:04	120/80	65	37,0	20:04	110/70	64	36,4
24:00	06:04	100/60	65	35,8	06:04	110/60	57	36,2

Tempo após dose	VOL.14-AN040985				VOL.14-AN040985			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:50	120/70	70	36,6	20:40	110/70	74	36,9
04:00	11:18	110/70	66	37,0	11:18	100/80	63	36,0
08:00	15:18	100/80	80	36,5	15:18	100/80	60	36,5
12:00	20:06	110/80	68	36,0	20:06	120/80	60	36,6
24:00	06:06	120/70	68	36,0	06:06	110/70	64	36,2

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Tempo após dose	VOL.15-MB210392				VOL.15-MB210392			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:55	120/70	54	35,9	20:20	120/70	55	36,6
04:00	11:48	120/70	60	36,2	11:48	120/80	62	36,9
08:00	15:48	100/60	62	36,3	15:48	102/78	62	36,5
12:00	20:16	100/60	70	36,3	20:16	120/70	72	36,0
24:00	06:16	120/80	52	35,8	06:16	120/80	54	35,8

Tempo após dose	VOL.16-SL151090				VOL.16-SL151090			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:20	120/70	64	35,9	20:32	110/70	69	36,1
04:00	11:54	118/80	70	36,4	11:54	110/70	78	36,0
08:00	15:54	100/60	70	36,2	15:54	110/80	64	36,4
12:00	20:18	110/70	66	36,0	20:18	110/70	66	36,2
24:00	06:18	120/70	65	35,9	06:18	120/70	69	35,9

Tempo após dose	VOL.17-CP250982				VOL.17-CP250982			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:35	120/80	88	36,6	20:22	110/80	83	36,5
04:00	12:00	110/70	79	36,0	12:00	110/60	76	36,6
08:00	16:00	100/70	72	36,4	16:00	106/80	80	37,0
12:00	20:20	110/80	71	36,0	20:20	120/70	78	36,0
24:00	06:20	120/70	87	36,2	06:20	110/80	71	35,8

Tempo após dose	VOL.18-PL210695				VOL.18-PL210695			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:20	120/60	64	35,9	19:20	110/60	64	36,6
04:00	12:06	126/70	67	36,2	12:06	110/60	74	36,4
08:00	16:06	110/70	68	36,3	16:06	100/80	64	36,5
12:00	20:22	100/60	73	36,6	20:22	120/60	59	36,4
24:00	06:22	120/80	84	35,8	06:22	110/60	62	35,9

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Tempo após dose	VOL.19-EO191183				VOL.19-EO191183			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	22:00	120/70	72	36,0	22:15	130/80	75	36,0
04:00	12:36	120/60	68	36,0	12:36	120/70	72	36,4
08:00	16:36	110/80	74	36,0	16:36	120/80	69	36,0
12:00	20:32	120/80	70	36,0	20:32	120/80	70	36,5
24:00	06:32	120/80	70	35,9	06:32	120/80	66	36,0

Tempo após dose	VOL.20-JF060394				VOL.20-JF060394			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	120/70	60	36,1	19:50	120/70	62	36,0
04:00	12:42	120/70	65	36,0	12:42	110/70	56	36,0
08:00	16:42	110/70	58	36,5	16:42	110/65	62	36,0
12:00	20:34	110/80	76	36,6	20:34	110/70	62	36,4
24:00	06:34	100/70	52	35,9	06:34	100/60	51	36,0

Tempo após dose	VOL.41-FR281192				VOL.41-FR281192			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:00	110/70	71	36,5	20:43	110/70	69	36,0
04:00	11:24	100/60	80	36,2	11:24	110/70	81	36,9
08:00	15:24	110/68	68	36,4	15:24	100/80	78	36,5
12:00	20:08	100/80	69	36,5	20:08	100/60	82	36,3
24:00	06:08	100/70	76	36,6	06:08	100/70	80	36,5

Tempo após dose	VOL.42-JS050796				VOL.42-JS050796			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:40	110/70	73	36,3	20:25	110/70	92	36,7
04:00	11:30	90/60	80	36,8	11:30	110/70	64	37,0
08:00	15:30	100/60	82	36,6	15:30	100/70	88	36,5
12:00	20:10	100/70	69	36,2	20:10	110/60	84	36,6
24:00	06:10	110/70	85	36,3	06:10	100/60	84	36,0

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Tempo após dose	VOL.43-PS270993				VOL.43-PS270993			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:10	120/80	89	37,3	20:17	120/80	90	36,0
04:00	11:36	100/60	83	37,0	11:36	110/70	68	37,0
08:00	15:36	110/80	76	37,1	15:36	122/80	86	37,1
12:00	20:12	100/60	64	37,0	20:12	120/70	88	36,7
24:00	06:12	120/80	88	36,4	06:12	120/80	84	36,8

Tempo após dose	VOL.44-LM261091				VOL.44-LM261091			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	21:00	110/70	50	36,0	20:05	100/60	63	36,3
04:00	11:42	90/60	58	36,5	11:42	100/60	66	37,0
08:00	15:42	110/55	68	36,6	15:42	100/60	64	36,4
12:00	20:14	100/60	68	36,0	20:14	100/70	72	36,3
24:00	06:14	110/60	61	36,2	06:14	90/60	58	36,1

Tempo após dose	VOL.45-JO010785				VOL.45-JO010785			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:30	100/60	64	35,9	20:30	110/60	83	36,4
04:00	12:12	100/58	65	36,0	12:12	110/70	80	37,0
08:00	16:12	100/60	75	36,0	16:12	110/70	70	36,5
12:00	20:24	100/80	65	36,3	20:24	100/60	70	36,0
24:00	06:24	100/60	64	36,1	06:24	100/60	74	36,0

Tempo após dose	VOL.46-AC270296				VOL.46-AC270296			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:05	110/70	68	36,0	20:10	110/60	82	36,4
04:00	12:18	100/60	60	36,0	12:18	90/56	76	36,0
08:00	16:18	90/60	74	36,0	16:18	100/60	70	36,3
12:00	20:26	100/60	68	36,5	20:26	100/60	69	36,4
24:00	06:26	110/70	65	36,2	06:26	110/60	62	35,8

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 2ª TURMA

Tempo após dose	VOL.47-IS310191				VOL.47-IS310191			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:15	133/77	73	36,6	20:37	120/70	77	36,6
04:00	12:24	114/78	61	36,6	12:24	110/60	66	36,6
08:00	16:24	100/80	75	37,0	16:24	114/56	78	36,0
12:00	20:28	90/60	70	36,0	20:28	110/60	72	36,7
24:00	06:28	110/70	66	36,0	06:28	110/70	72	36,2

Tempo após dose	Vol.48-GB080297				Vol.48-GB080297			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:50	120/80	79	36,8	21:15	130/80	80	36,2
04:00	12:30	112/66	67	36,0	12:30	100/60	68	36,5
08:00	16:30	110/70	72	37,0	16:30	110/66	76	36,0
12:00	20:30	100/80	72	36,5	20:30	100/60	76	36,7
24:00	06:30	120/60	74	36,4	06:30	110/70	78	36,6

Tempo após dose	VOL.49-SL151090				VOL.49-SL151090			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:25	100/70	66	36,0	20:35	100/60	67	36,0
04:00	12:48	110/70	79	36,8	12:48	90/60	62	36,2
08:00	16:48	100/70	64	36,0	16:48	110/60	67	36,5
12:00	20:36	100/60	70	36,4	20:36	110/60	72	36,6
24:00	06:36	110/70	88	36,3	06:36	100/60	74	36,4

Tempo após dose	VOL.50-JM021294				VOL.50-JM021294			
	1ª. fase: 09/05/16				2ª. fase: 16/05/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:45	120/80	80	36,8	20:15	120/70	79	36,9
04:00	12:52	110/70	64	36,5	12:54	100/70	71	36,6
08:00	16:54	90/60	63	36,6	16:54	110/70	68	36,4
12:00	20:38	100/60	68	37,0	20:38	110/60	80	36,8
24:00	06:38	110/70	80	36,0	06:38	110/70	77	36,0

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Tempo após dose	Vol.21-PS070279				Vol.21-PS070279			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:05	130/80	93	36,0	19:40	130/80	94	37,0
04:00	11:00	100/60	74	37,0	11:00	120/70	67	36,6
08:00	15:00	110/70	80	36,0	15:00	110/70	80	36,0
12:00	20:00	110/70	74	36,0	20:00	110/60	69	36,0
24:00	06:00	120/80	67	35,8	06:00	110/80	68	35,8

Tempo após dose	Vol.22-AF140693				Vol.22-AF140693			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:55	110/60	77	37,0	20:25	120/60	79	36,7
04:00	11:06	110/70	68	37,0	11:06	100/60	56	36,6
08:00	15:06	100/60	56	37,5	15:06	120/80	79	36,6
12:00	20:02	120/80	54	36,0	20:02	110/60	68	36,0
24:00	06:02	120/60	57	35,9	06:02	120/60	56	36,2

Tempo após dose	Vol.23-FN070577				Vol.23-FN070577			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:00	110/70	67	36,0	-	-	-	-
04:00	11:12	120/70	72	37,0	-	-	-	-
08:00	15:12	100/58	62	36,0	-	-	-	-
12:00	20:04	100/70	67	36,0	-	-	-	-
24:00	06:04	100/60	60	35,8	-	-	-	-

OBS: Vol.23-FN070577 não compareceu ao 2º internamento

Tempo após dose	VOL.24-LM061093				VOL.24-LM061093			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:15	140/80	88	36,5	20:30	130/80	85	36,6
04:00	11:18	130/90	75	37,0	11:12	110/70	57	36,6
08:00	15:18	120/80	76	36,4	15:12	120/80	61	36,5
12:00	20:06	120/80	70	37,0	20:04	120/80	65	36,6
24:00	06:06	130/80	76	36,4	06:04	130/80	70	35,8

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Tempo após dose	VOL.25-JP200194				VOL.25-JP200194			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:40	120/70	79	36,8	20:10	110/60	82	37,0
04:00	11:48	110/70	70	36,5	11:42	106/72	65	36,5
08:00	15:48	100/70	70	36,8	15:42	120/70	68	36,5
12:00	20:16	100/60	72	36,1	20:14	120/80	70	36,5
24:00	06:16	120/70	62	36,0	06:14	120/70	64	36,1

Tempo após dose	VOL.26-JC070990				VOL.26-JC070990			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:25	110/60	80	36,9	19:30	110/60	77	37,6
04:00	11:54	110/60	68	36,0	11:48	110/70	56	36,0
08:00	15:54	110/70	62	37,0	15:48	110/70	69	36,5
12:00	20:18	100/70	62	36,5	20:16	100/80	62	36,0
24:00	06:18	120/70	61	36,1	06:16	110/70	64	35,9

Tempo após dose	VOL.27-TC121292				VOL.27-TC121292			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:45	130/80	89	36,8	19:45	110/70	73	36,0
04:00	12:00	100/60	68	37,1	11:54	100/70	64	35,5
08:00	16:00	100/82	62	36,5	15:54	120/82	65	37,0
12:00	20:20	100/60	57	36,4	20:18	110/80	67	36,0
24:00	06:20	120/80	80	35,8	06:18	120/70	76	36,0

Tempo após dose	VOL.28-FG040193				VOL.28-FG040193			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:10	120/60	64	36,4	20:05	120/60	65	36,5
04:00	12:06	100/60	64	36,7	12:00	100/60	65	36,5
08:00	16:06	110/70	60	36,8	16:00	110/54	74	36,5
12:00	20:22	110/70	68	36,6	20:20	100/60	61	36,5
24:00	06:22	120/70	61	35,9	06:20	110/70	56	35,9

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Tempo após dose	VOL.29-PF041095				VOL.29-PF041095			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:15	120/80	82	37,0	19:05	120/70	92	36,6
04:00	12:36	100/80	65	37,0	12:30	110/64	68	36,0
08:00	16:36	100/70	80	36,3	16:30	110/70	60	36,5
12:00	20:32	110/70	70	36,9	20:30	110/80	69	36,0
24:00	06:32	120/70	67	35,9	06:30	110/70	64	35,9

Tempo após dose	VOL.30-FS280995				VOL.30-FS280995			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:45	120/70	70	36,5	18:35	120/70	82	36,3
04:00	12:42	100/70	68	36,5	12:36	108/76	66	36,4
08:00	16:42	100/64	87	36,0	16:36	110/70	80	36,5
12:00	20:34	110/60	75	36,5	20:32	120/80	72	36,0
24:00	06:34	110/70	72	36,3	06:32	120/80	75	36,1

Tempo após dose	VOL.51-AL260589				VOL.51-AL260589			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:20	120/80	85	36,0	20:15	110/70	97	36,6
04:00	11:24	100/60	68	36,4	11:18	100/60	74	36,3
08:00	15:24	100/60	86	36,2	15:18	100/60	60	36,0
12:00	20:08	100/60	68	37,0	20:06	100/60	68	36,0
24:00	06:08	110/70	72	35,8	06:06	120/80	86	36,3

Tempo após dose	VOL.52-SB301188				VOL.52-SB301188			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:55	110/80	64	36,9	19:50	110/80	73	37,2
04:00	11:30	100/60	64	36,9	11:24	100/70	71	37,0
08:00	15:30	100/60	76	37,2	15:24	110/50	73	37,0
12:00	20:10	110/70	66	37,1	20:08	100/80	71	37,0
24:00	06:10	110/70	74	36,6	06:08	110/70	66	36,8

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 3ª TURMA

Tempo após dose	VOL.53-CM270486				VOL.53-CM270486			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:30	100/70	73	36,8	19:35	90/70	78	37,0
04:00	11:36	100/60	64	36,6	11:30	90/60	68	36,8
08:00	15:36	90/50	62	36,6	15:30	90/50	62	36,5
12:00	20:12	100/60	57	36,6	20:10	100/60	65	36,8
24:00	06:12	90/60	58	36,5	06:10	90/50	62	36,6

Tempo após dose	VOL.54-SB090289				VOL.54-SB090289			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:50	110/70	67	37,0	19:55	110/70	70	36,6
04:00	11:42	90/60	60	36,8	11:36	100/60	64	36,2
08:00	15:42	102/60	64	36,8	15:36	100/60	62	36,5
12:00	20:14	100/60	68	37,0	20:12	100/60	62	37,0
24:00	06:14	110/70	77	36,4	06:12	110/70	70	36,5

Tempo após dose	VOL.55-AS101097				VOL.55-AS101097			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	18:50	120/70	76	36,2	20:20	110/60	82	37,0
04:00	12:12	100/60	70	37,0	12:06	100/60	62	36,8
08:00	16:12	110/70	72	37,0	16:06	120/80	60	37,0
12:00	20:24	110/60	56	37,0	20:22	120/80	65	36,6
24:00	06:24	120/70	73	36,6	06:22	110/70	73	36,4

Tempo após dose	VOL.56-RD030367				VOL.56-RD030367			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:05	120/70	74	36,3	19:00	120/70	81	36,2
04:00	12:18	110/70	68	36,8	12:12	100/68	67	37,0
08:00	16:18	90/60	71	37,0	16:12	100/60	65	36,0
12:00	20:26	120/80	70	36,5	20:24	110/70	71	36,5
24:00	06:26	100/70	50	35,8	06:24	100/70	52	35,7

ANEXO 4- SINAIS VITAIS – LANSOPRAZOL 3ª TURMA

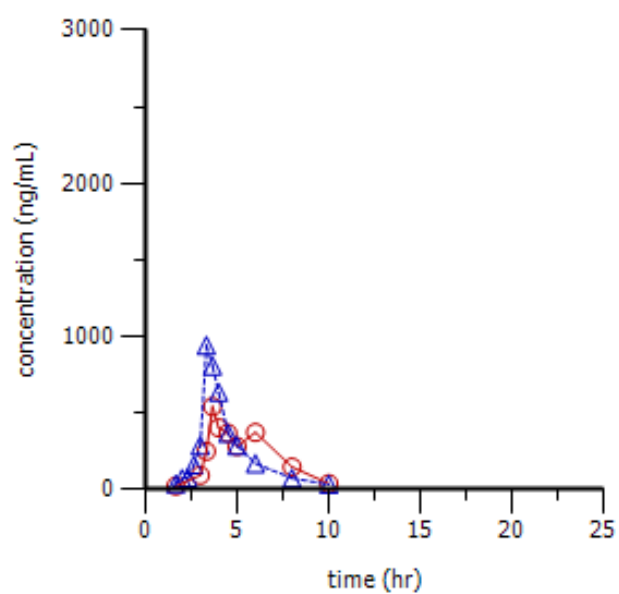
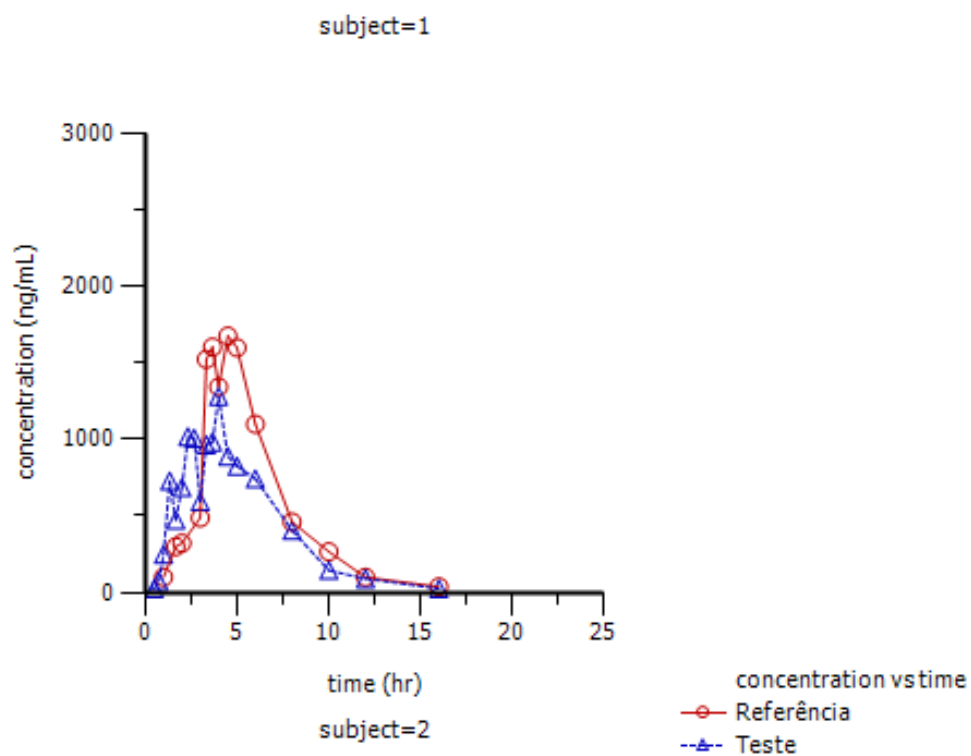
Tempo após dose	VOL.57-LM071190				VOL.57-LM071190			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:10	110/80	97	36,7	20:35	110/80	82	36,6
04:00	12:24	100/60	78	36,8	12:18	100/70	64	36,7
08:00	16:24	110/60	84	36,5	16:18	100/84	61	36,5
12:00	20:28	110/70	68	37,0	20:26	100/60	82	36,0
24:00	06:28	100/70	75	36,6	06:26	100/70	84	35,9

Tempo após dose	Vol.58-FM251286				Vol.58-FM251286			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:30	100/70	62	36,2	20:40	100/70	65	36,5
04:00	12:30	110/70	61	36,0	12:24	110/70	68	37,2
08:00	16:30	98/60	58	36,2	16:24	96/54	64	36,5
12:00	20:30	100/60	66	36,0	20:28	100/70	72	36,0
24:00	06:30	100/60	66	36,2	06:28	90/60	66	35,8

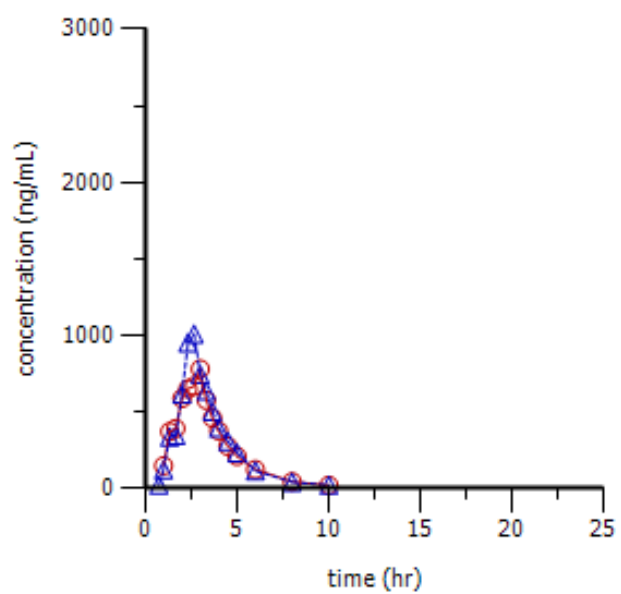
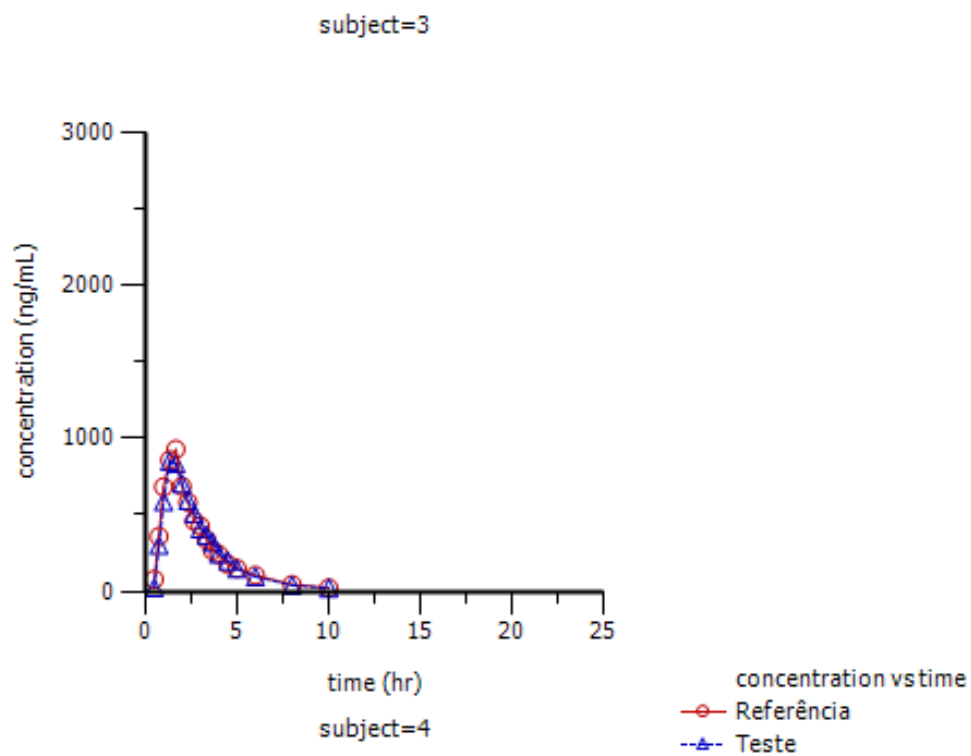
Tempo após dose	VOL.59-MF290969				VOL.59-MF290969			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	20:00	120/90	75	36,0	20:00	110/80	69	36,4
04:00	12:48	110/70	67	36,5	12:42	104/72	69	36,8
08:00	16:48	110/70	76	36,0	16:42	102/70	59	37,0
12:00	20:36	110/60	70	37,0	20:34	110/60	64	36,0
24:00	06:34	110/70	77	36,7	06:34	110/70	72	35,9

Tempo após dose	VOL.60-IR250595				VOL.60-IR250595			
	1ª. fase: 30/05/16				2ª. fase: 06/06/16			
	Horário Real	PA	Pulso	Temp.	Horário Real	PA	Pulso	Temp.
00:00	19:35	110/80	97	36,9	20:45	110/70	89	36,6
04:00	12:54	100/70	62	37,0	12:48	100/60	76	36,6
08:00	16:54	110/60	98	37,7	16:48	90/60	79	36,2
12:00	20:36	100/60	52	37,0	20:36	110/90	67	36,5
24:00	06:36	110/70	82	36,0	06:38	110/70	78	36,6

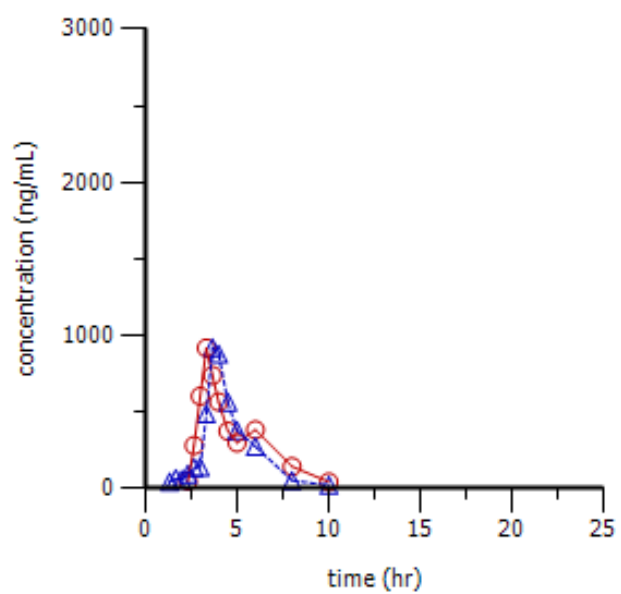
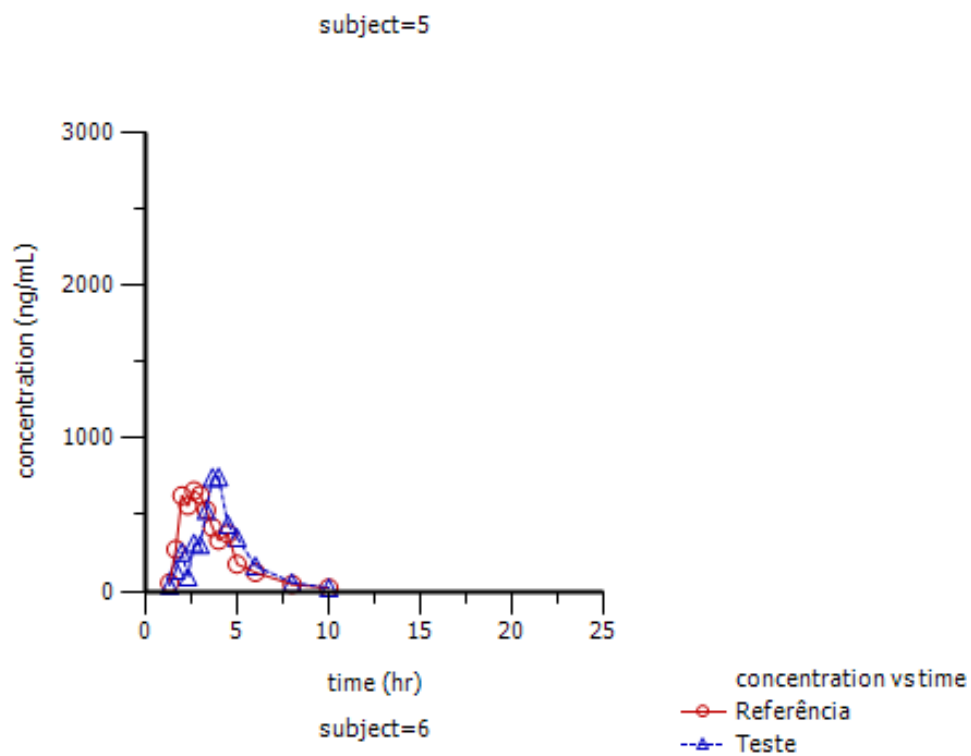
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



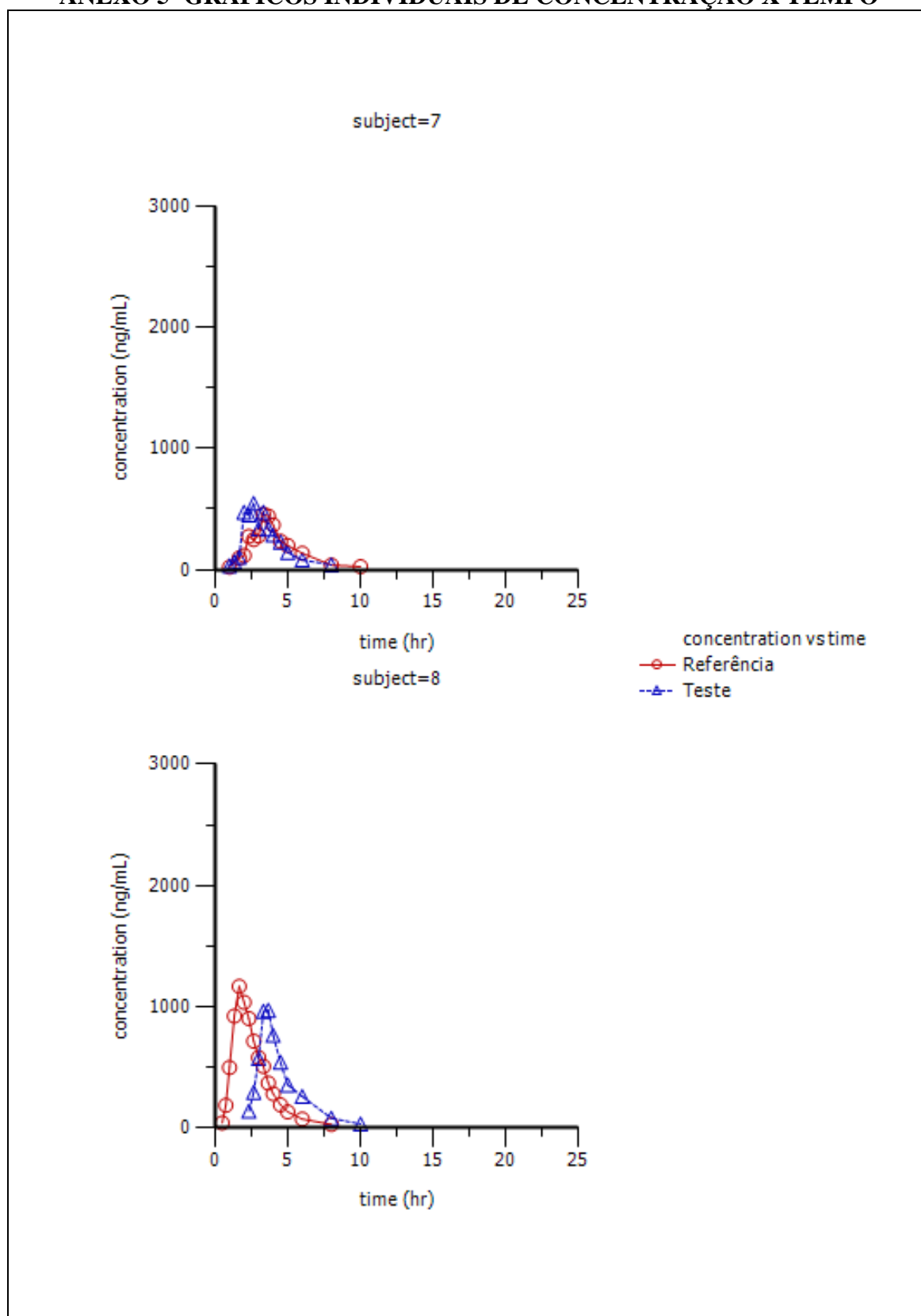
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



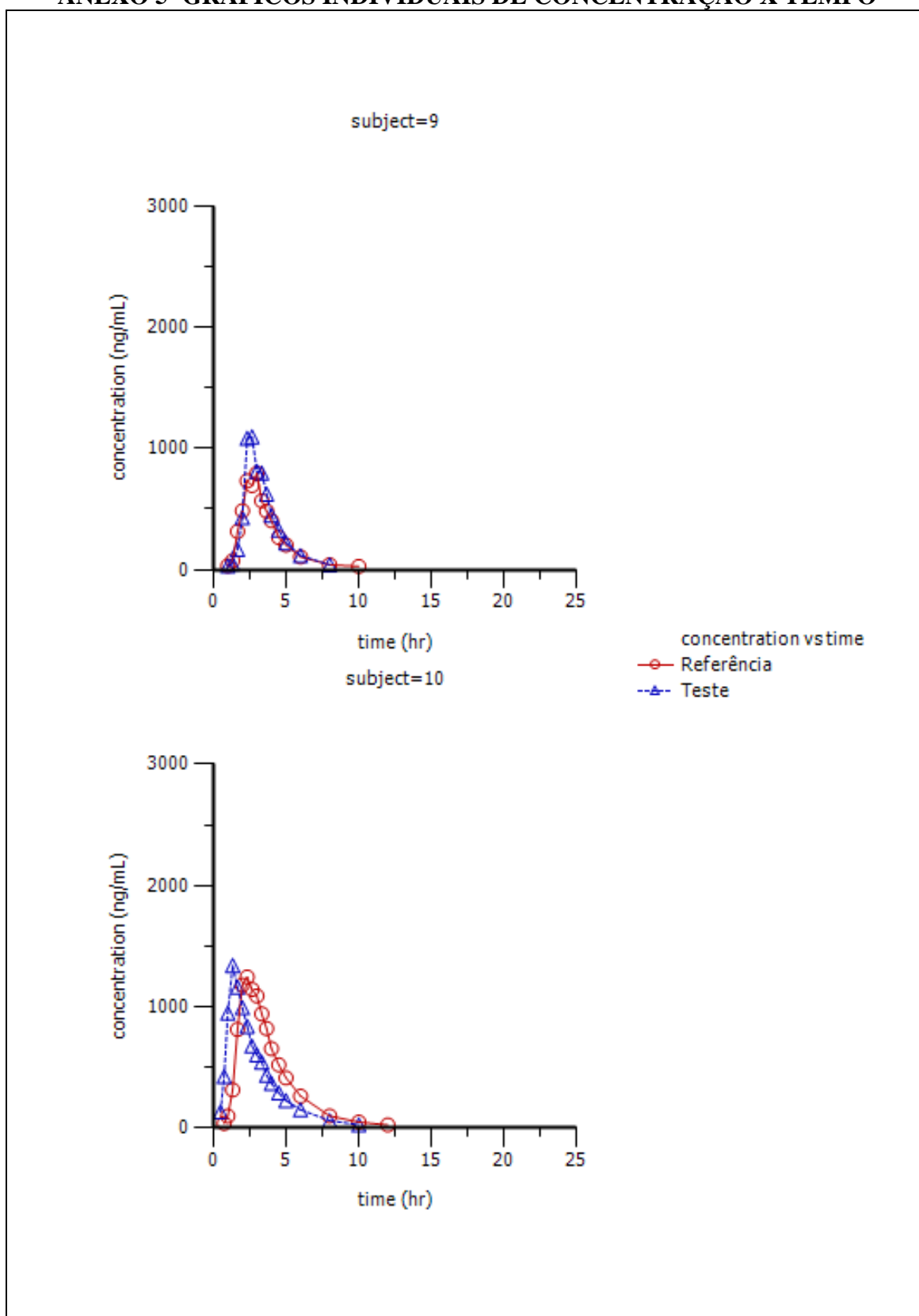
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



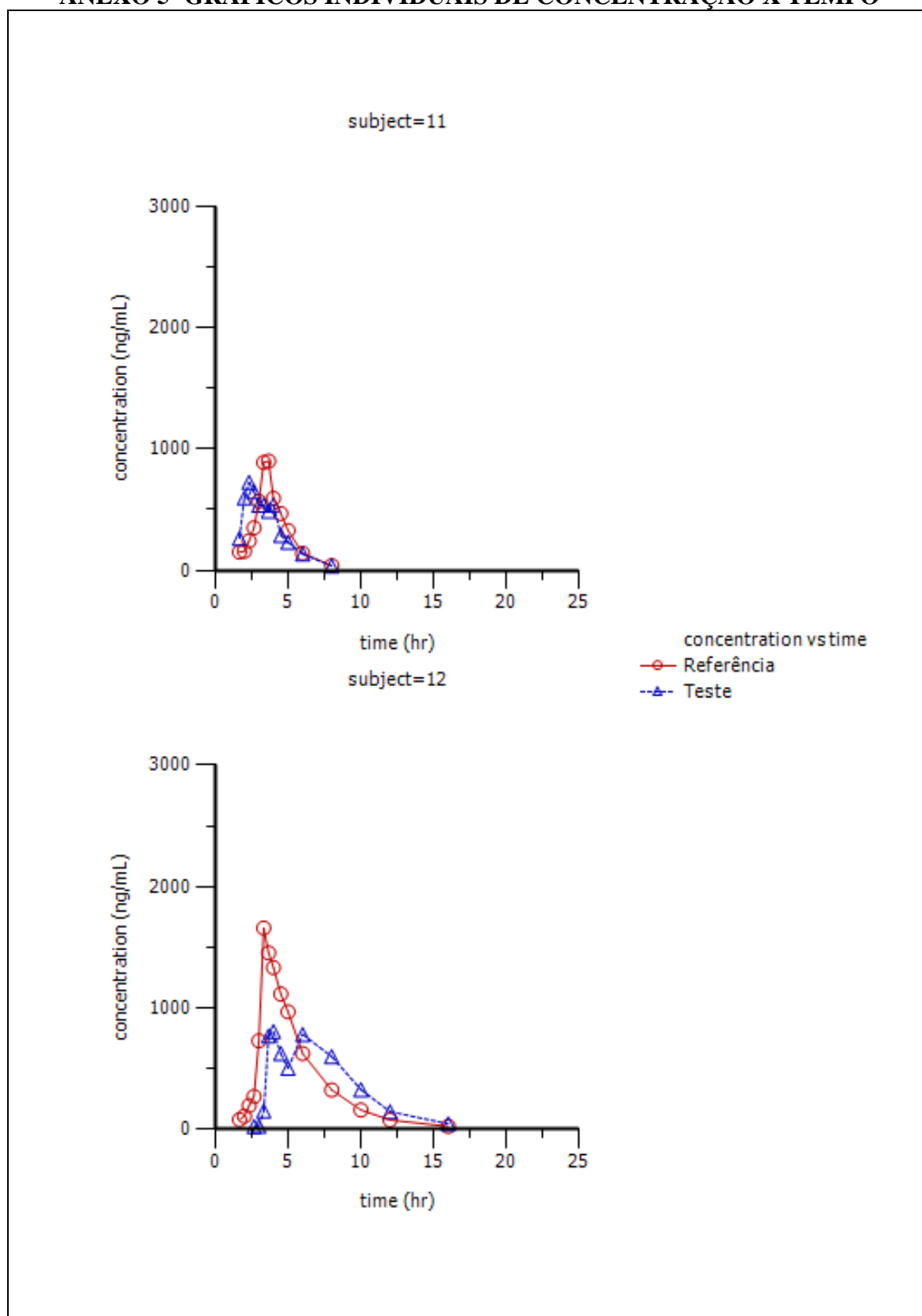
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



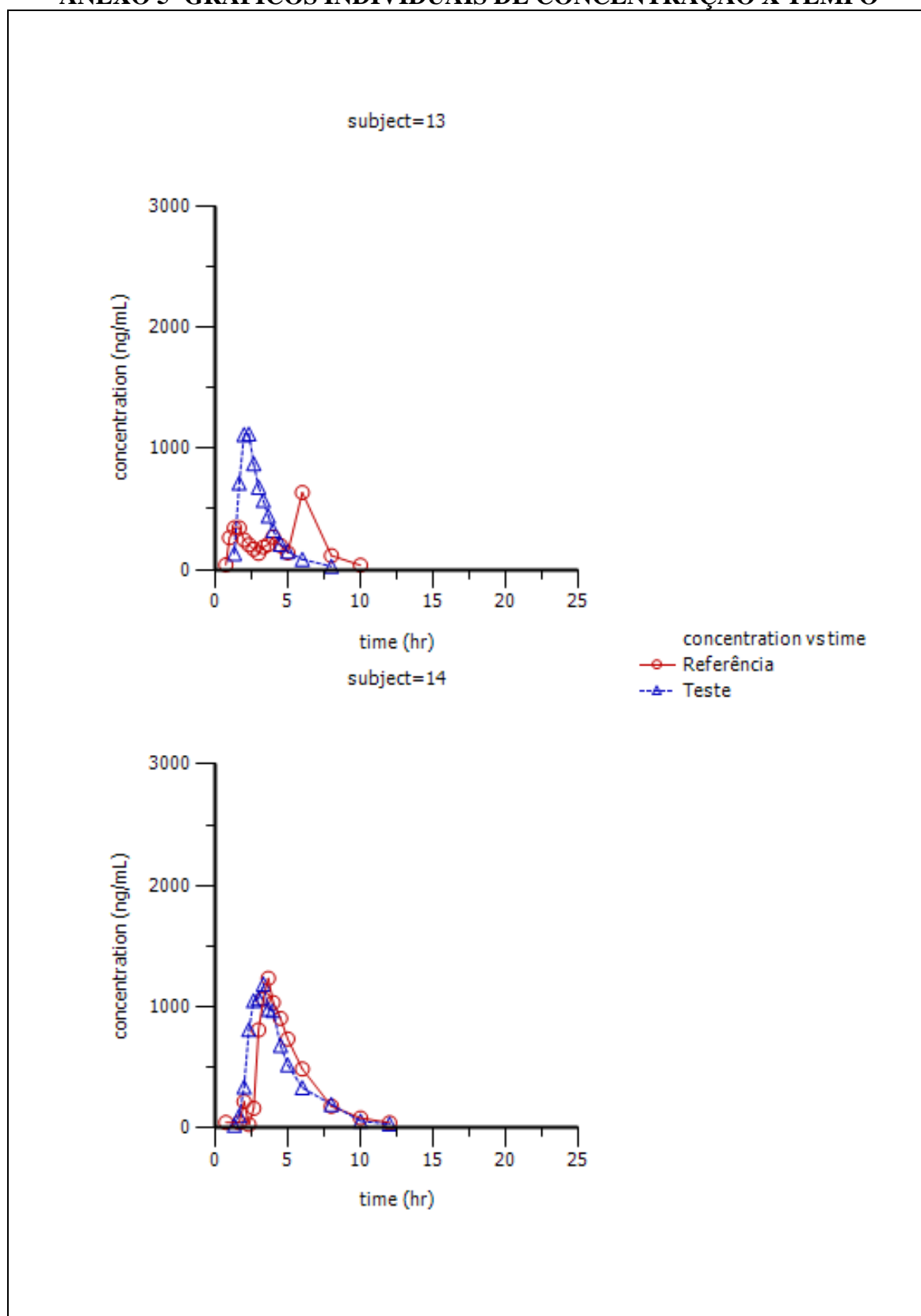
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



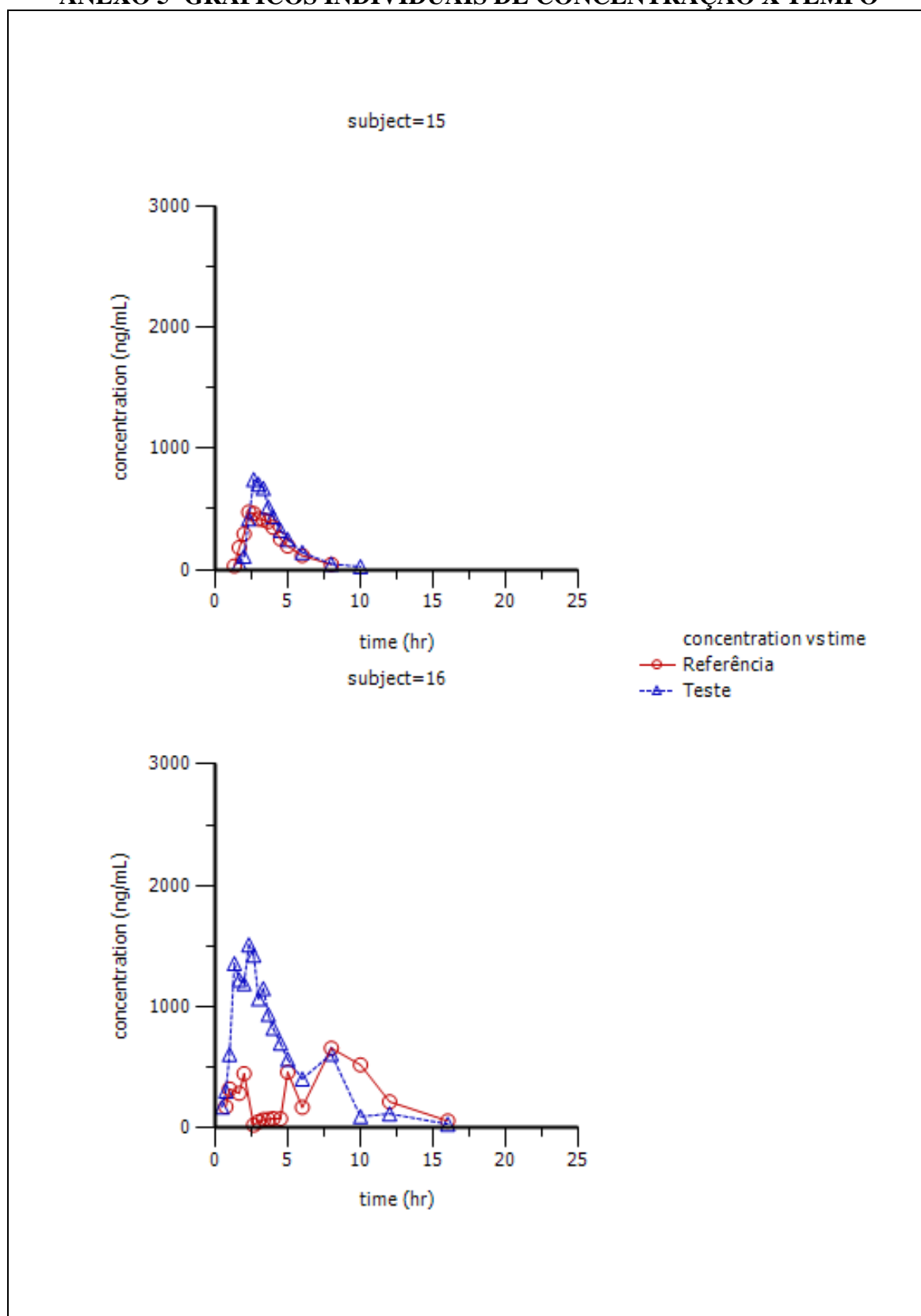
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



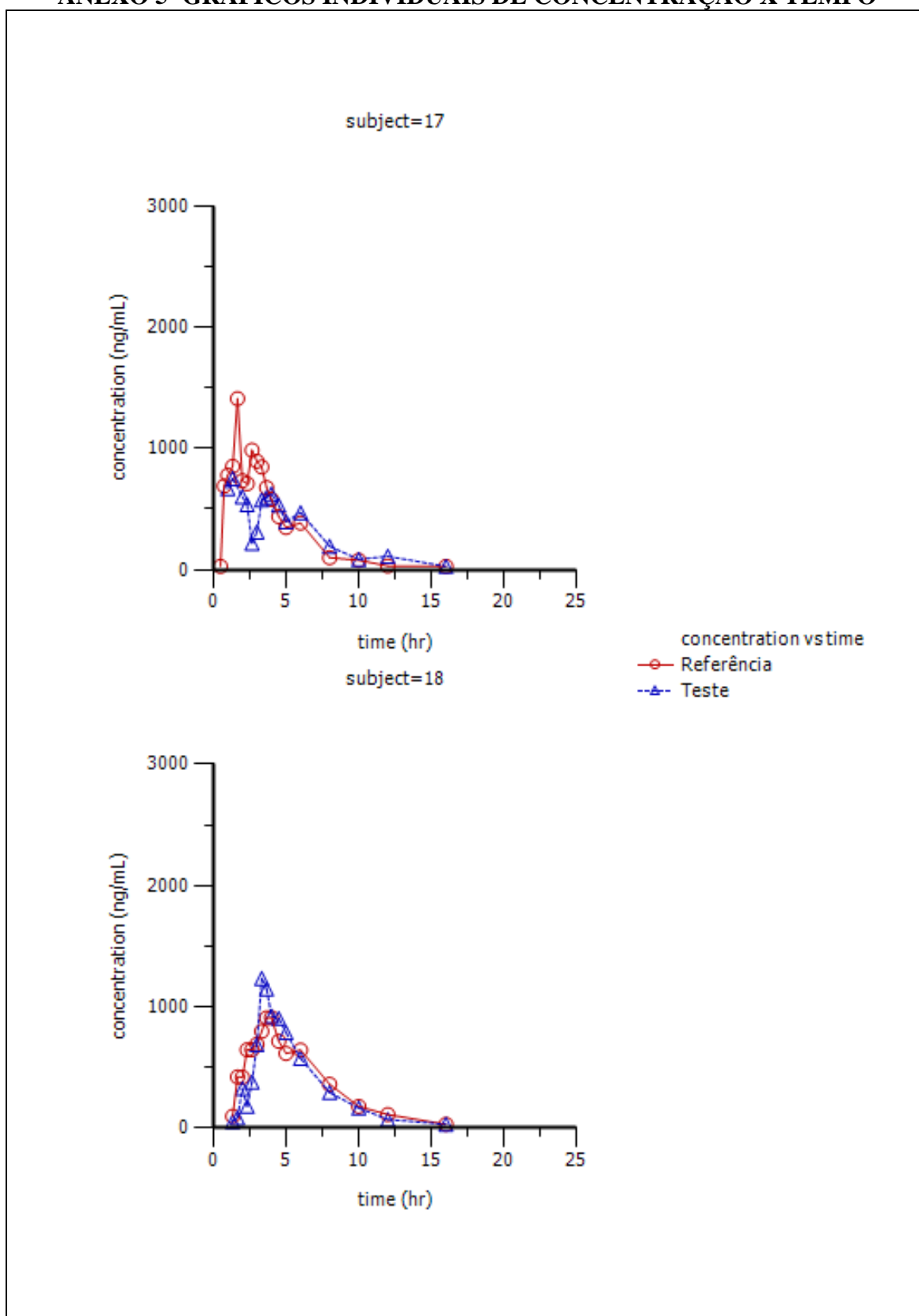
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



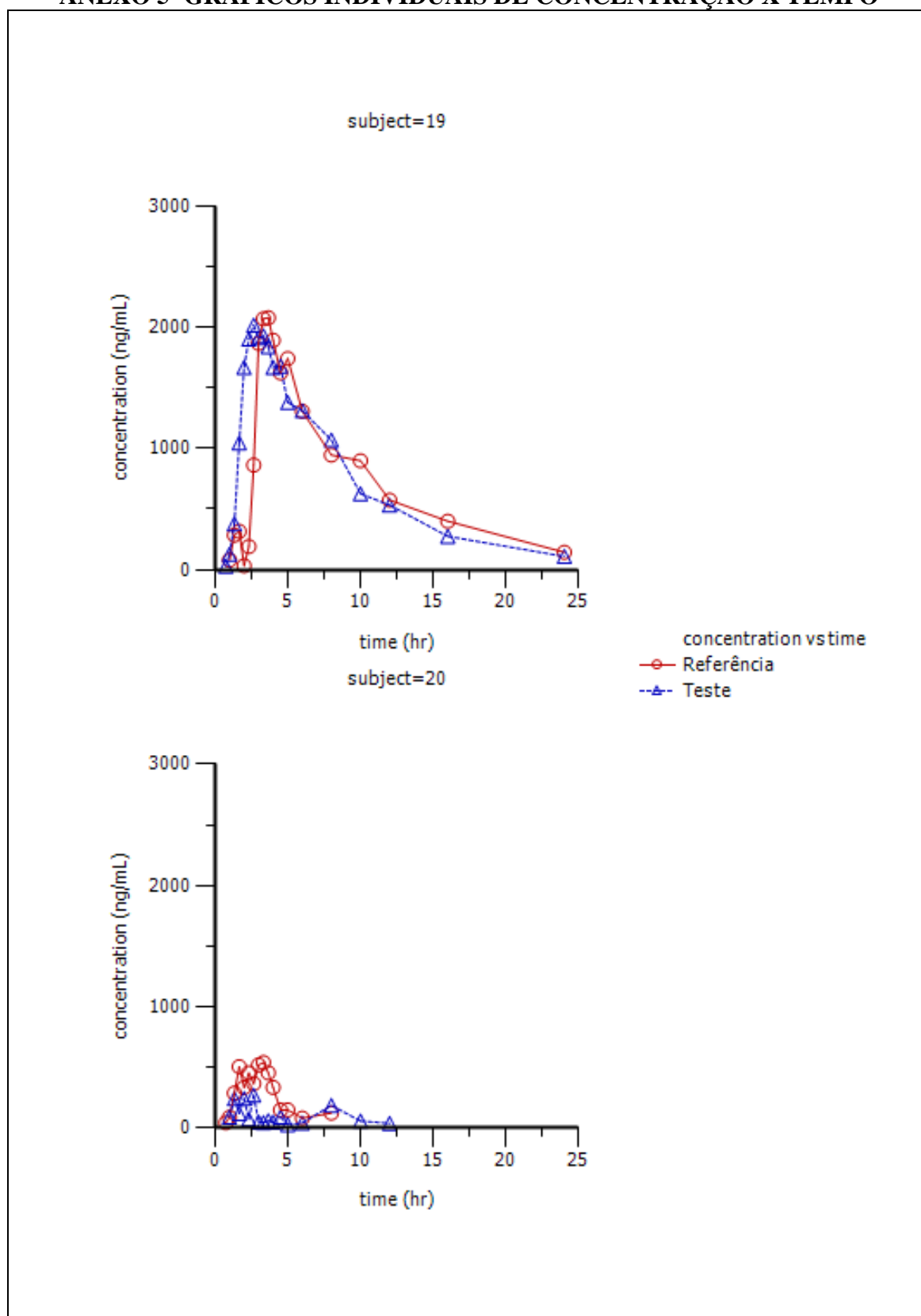
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



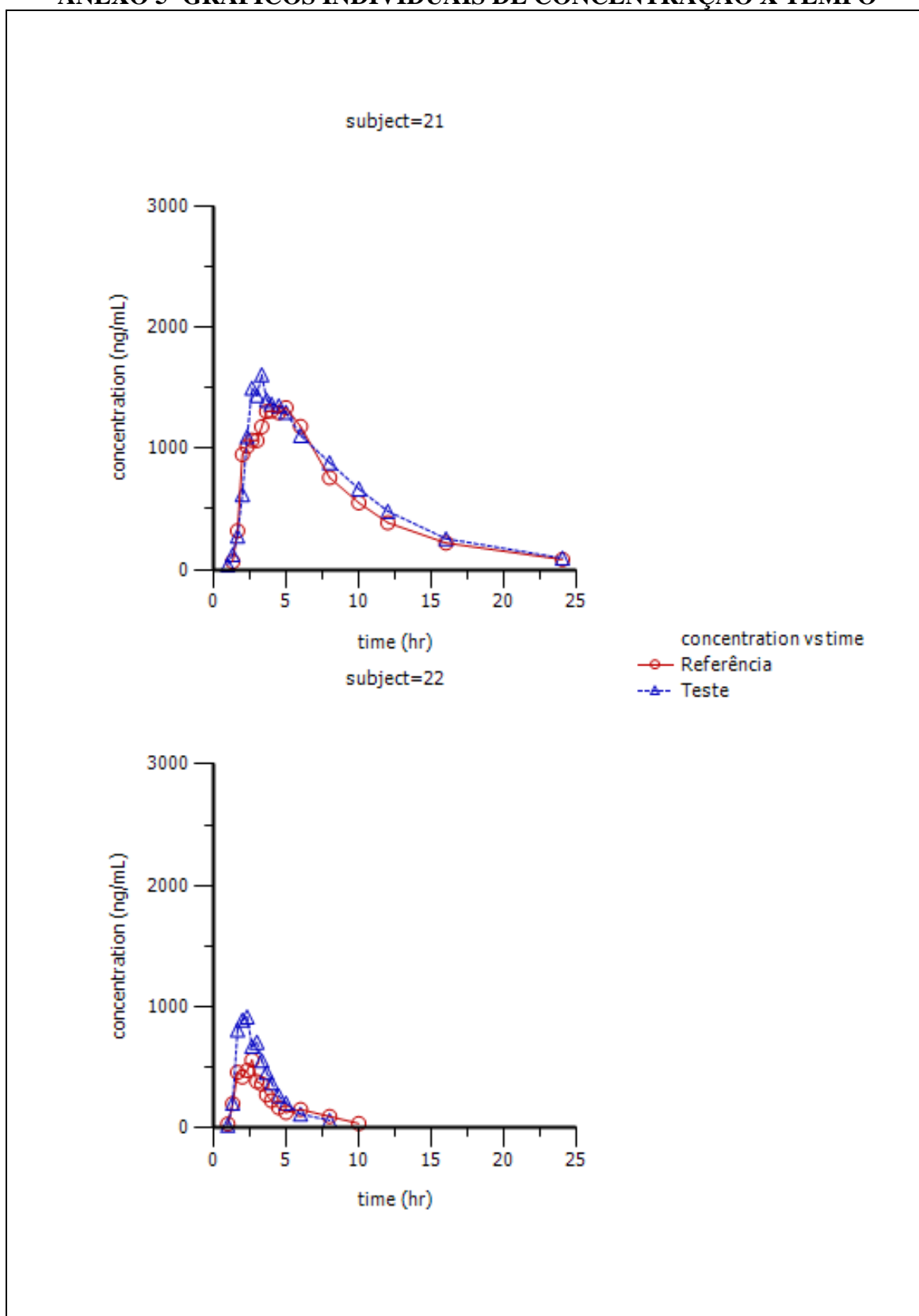
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



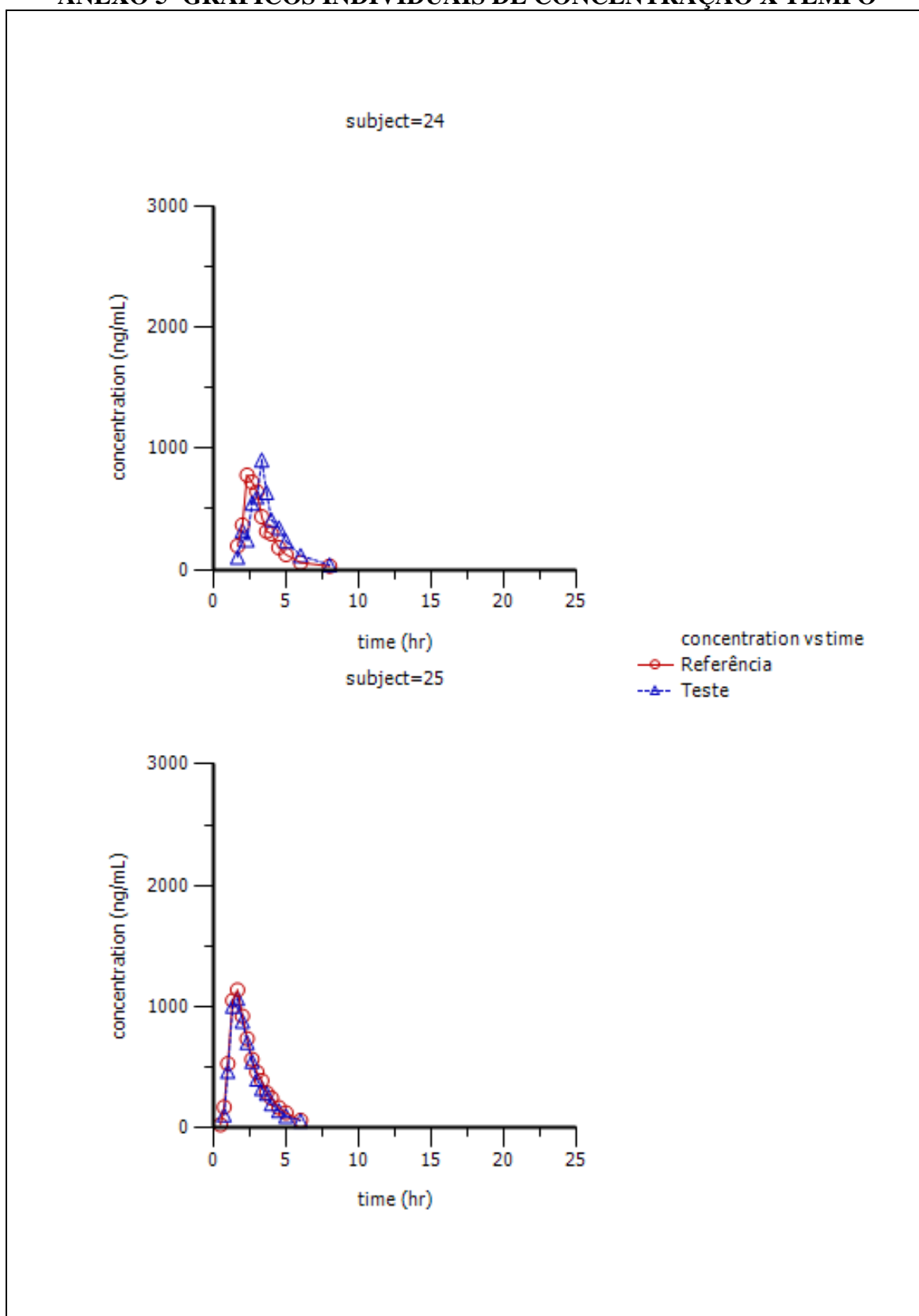
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



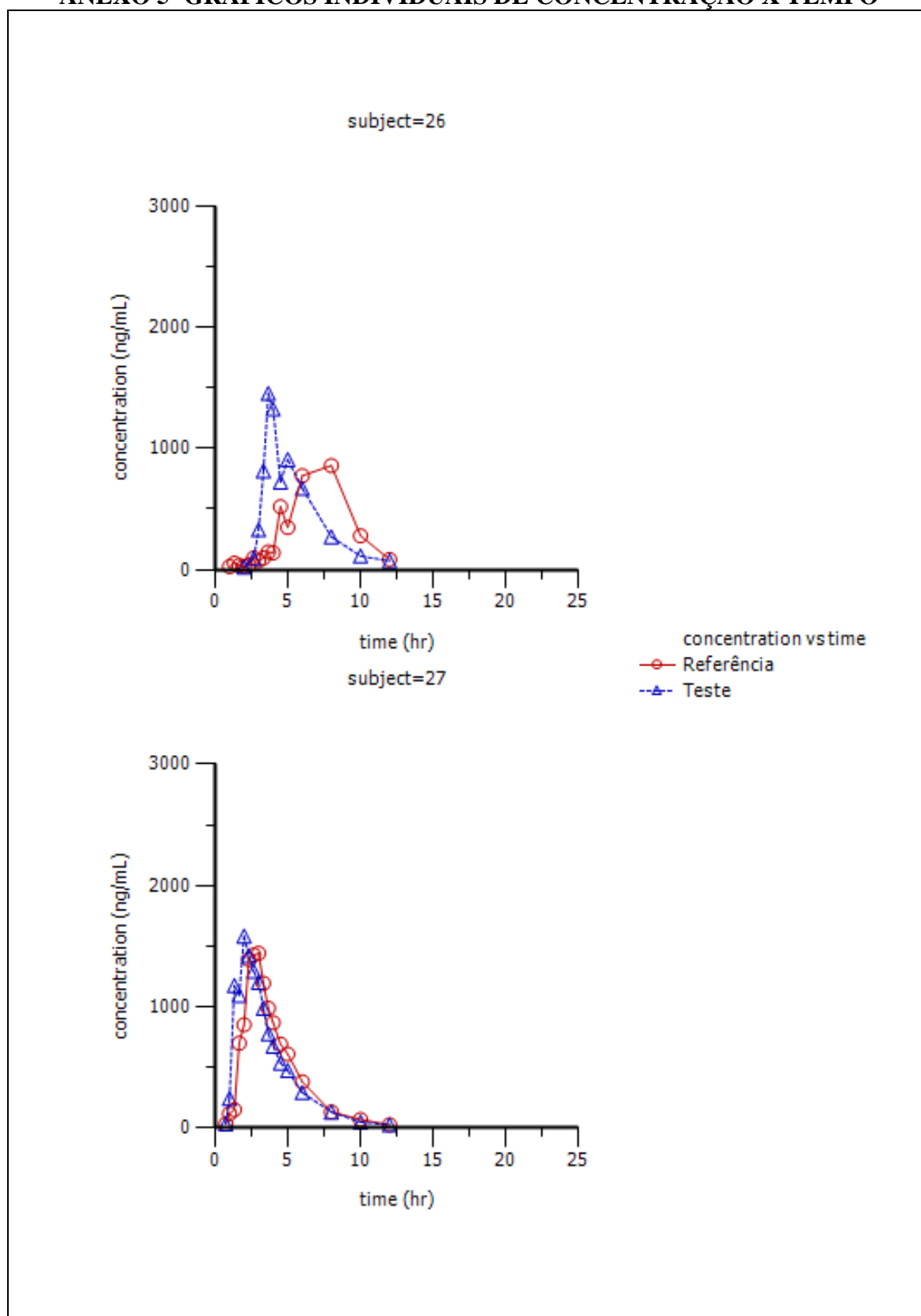
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



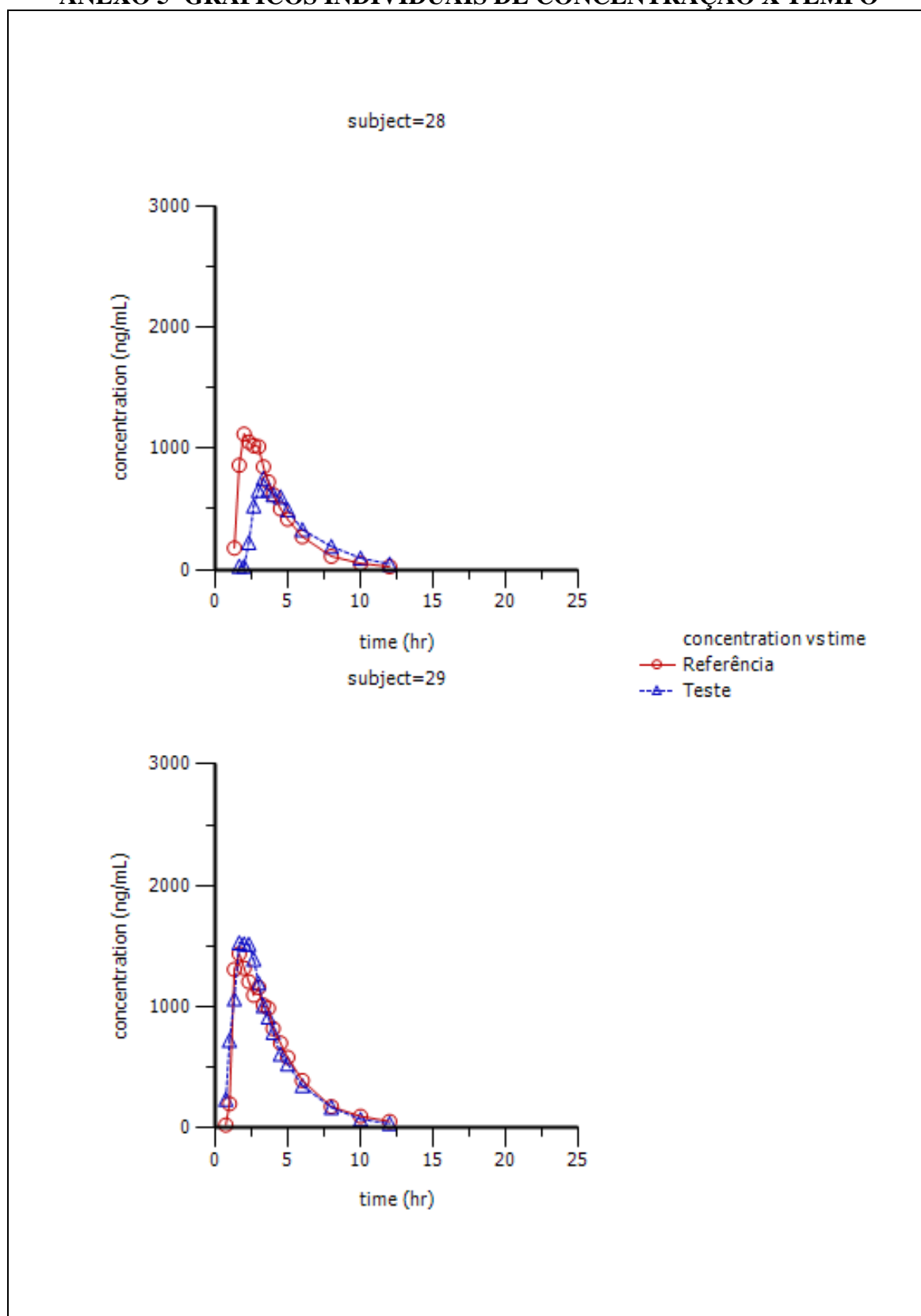
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



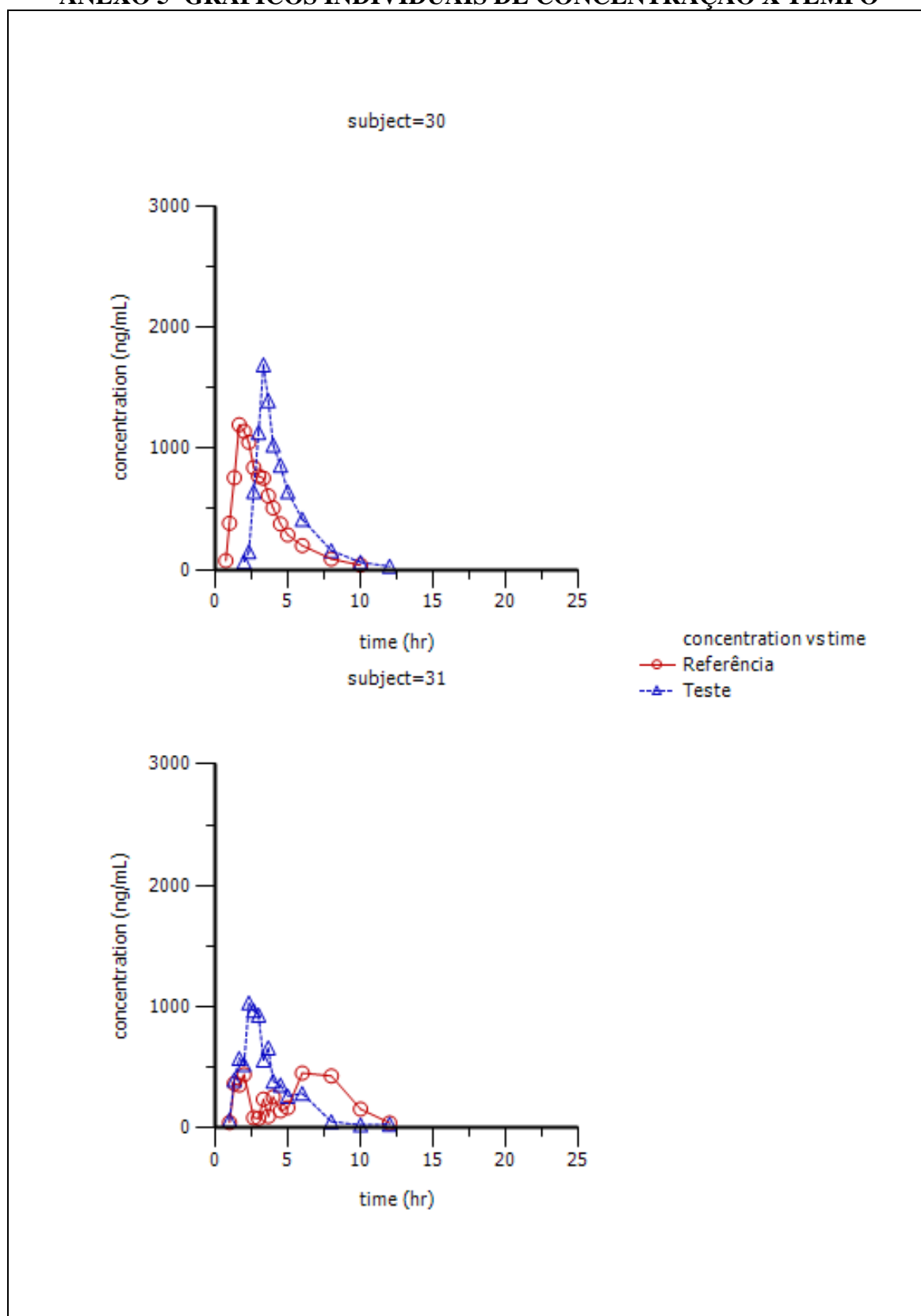
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



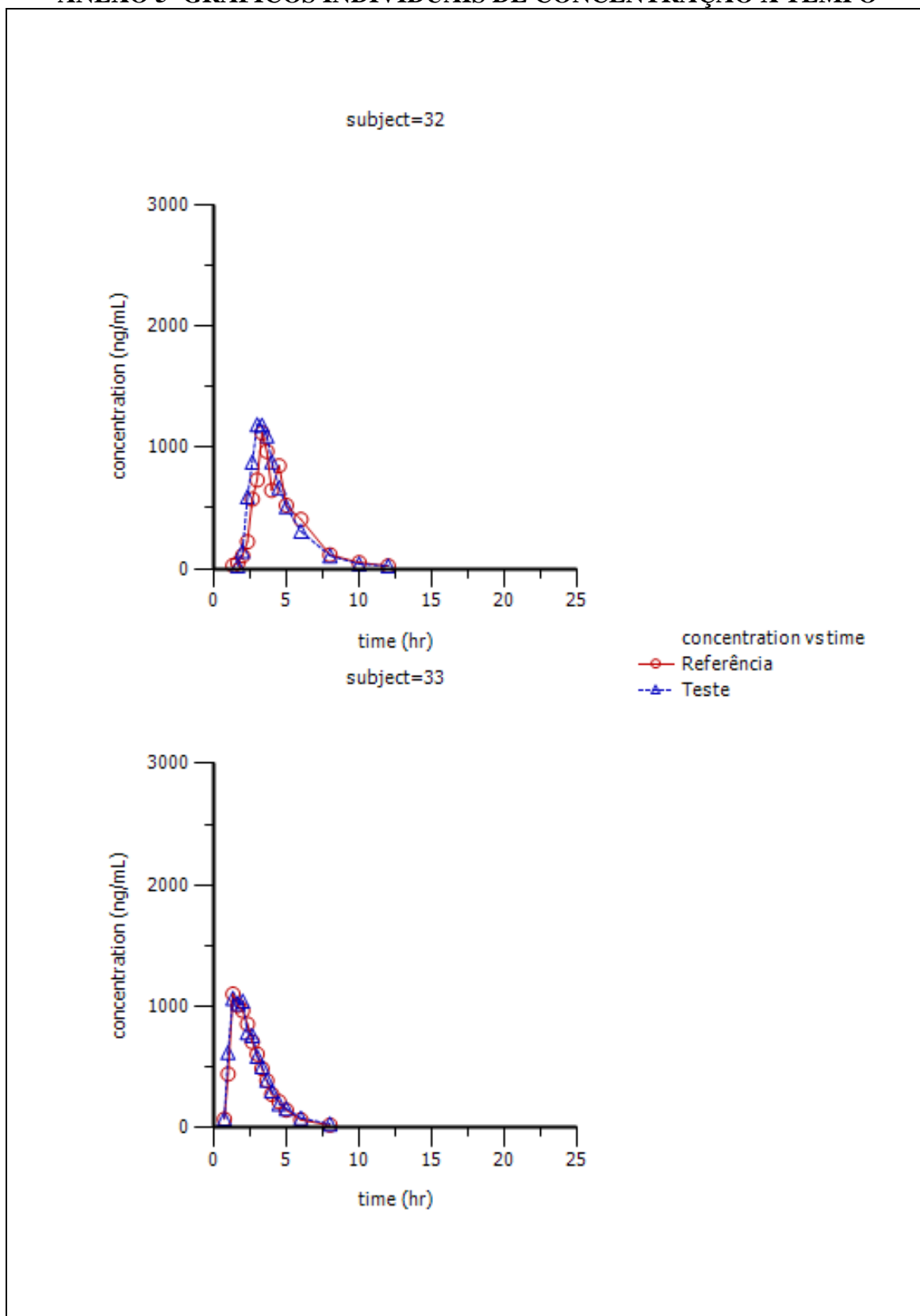
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



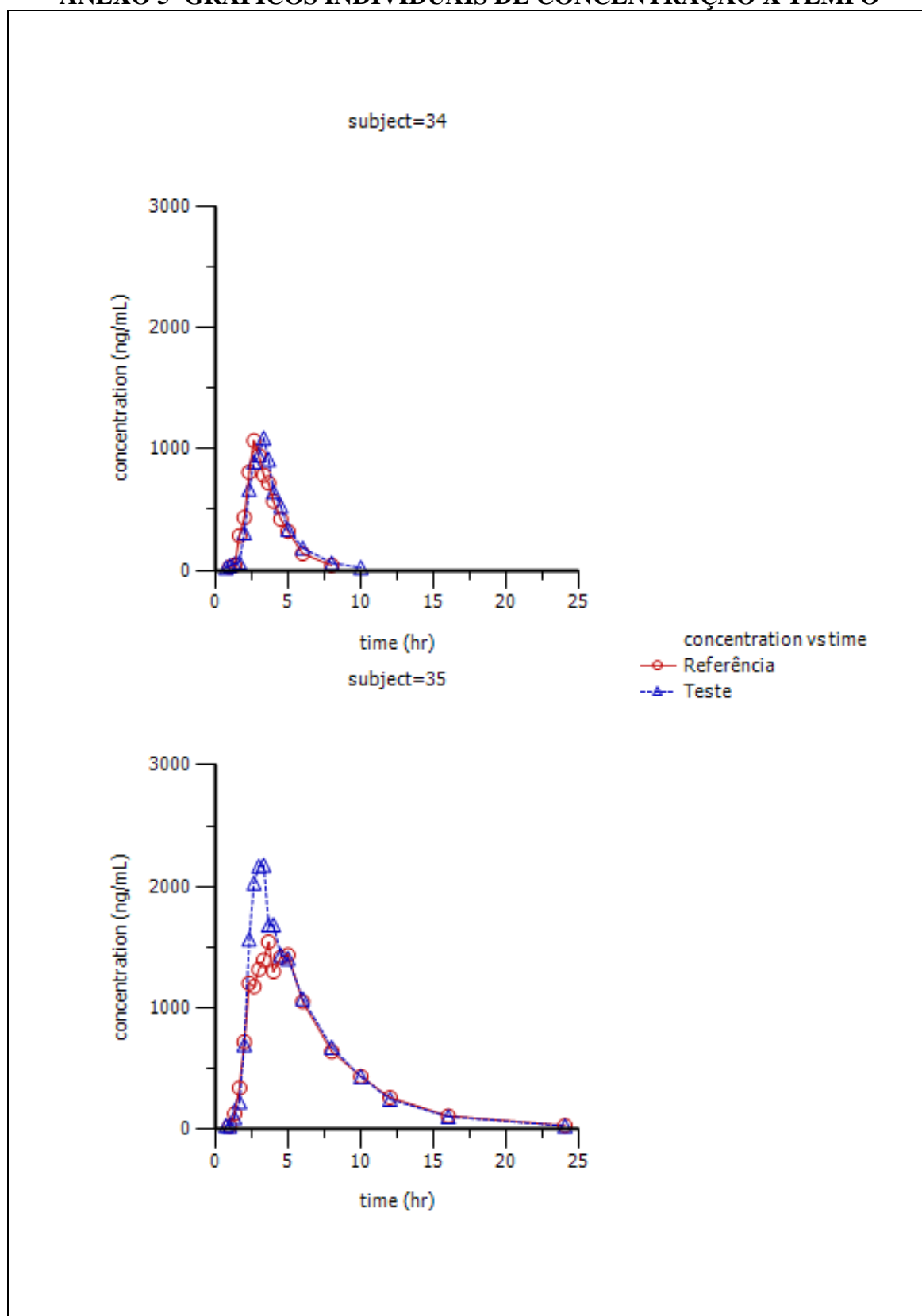
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



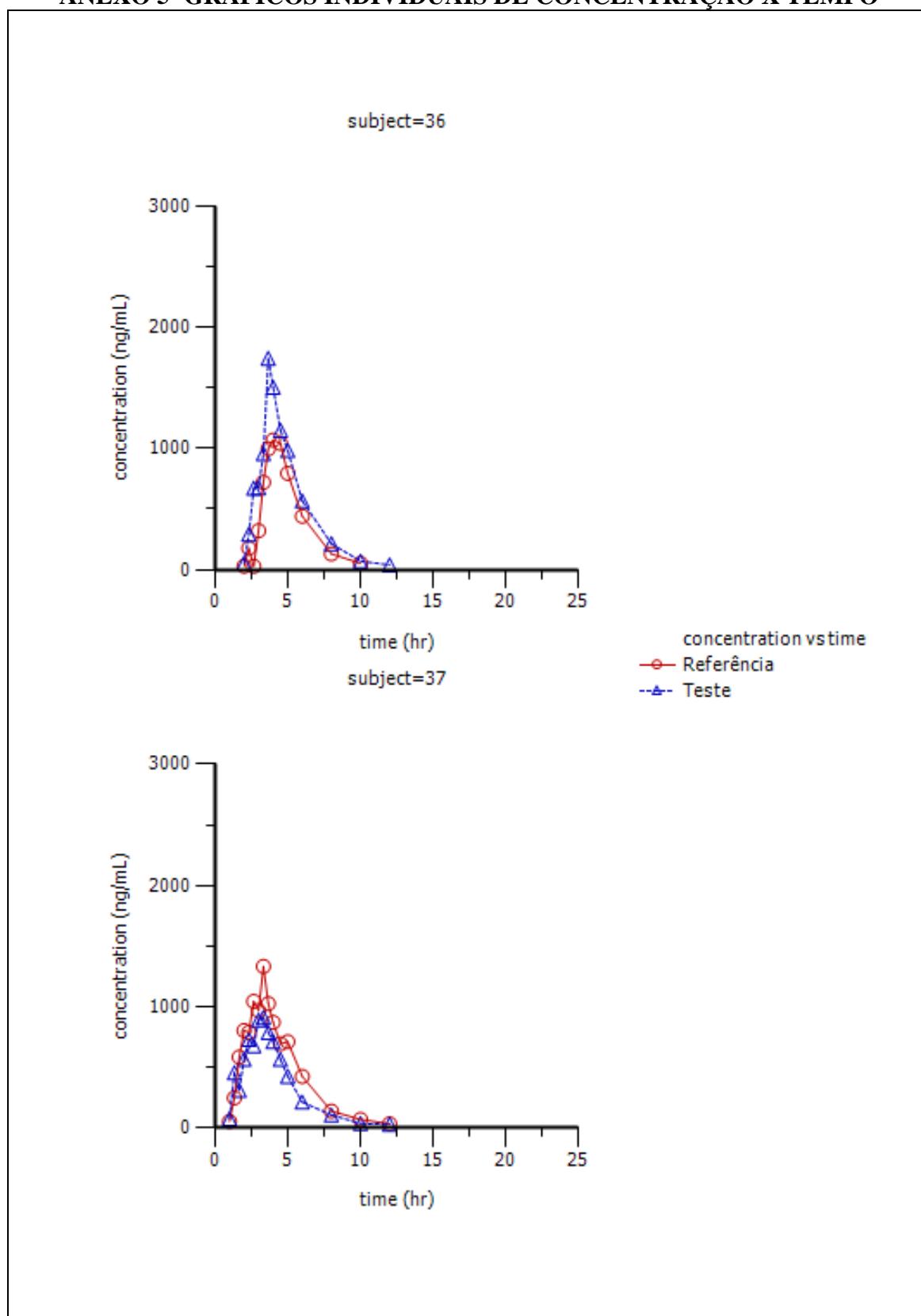
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



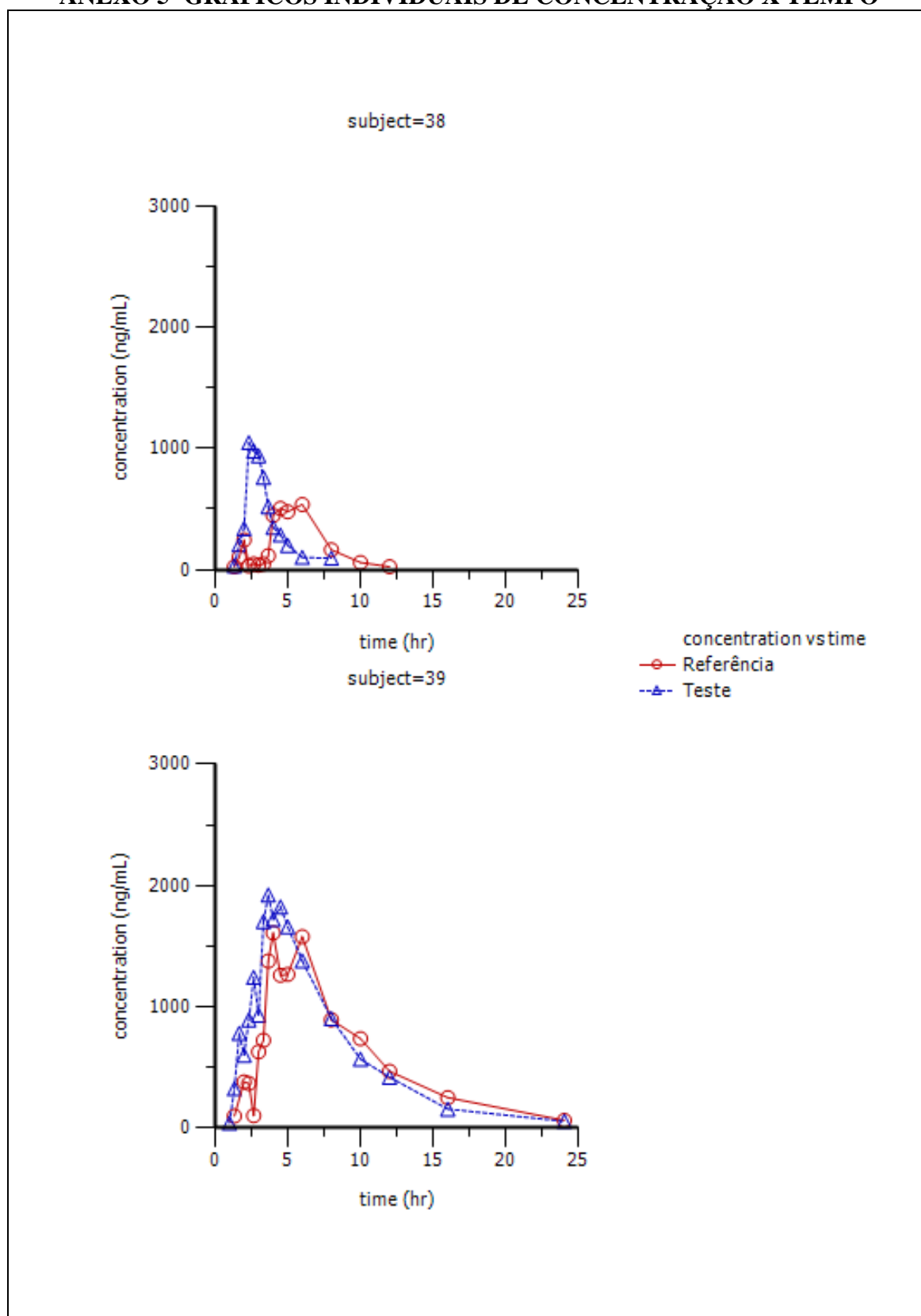
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



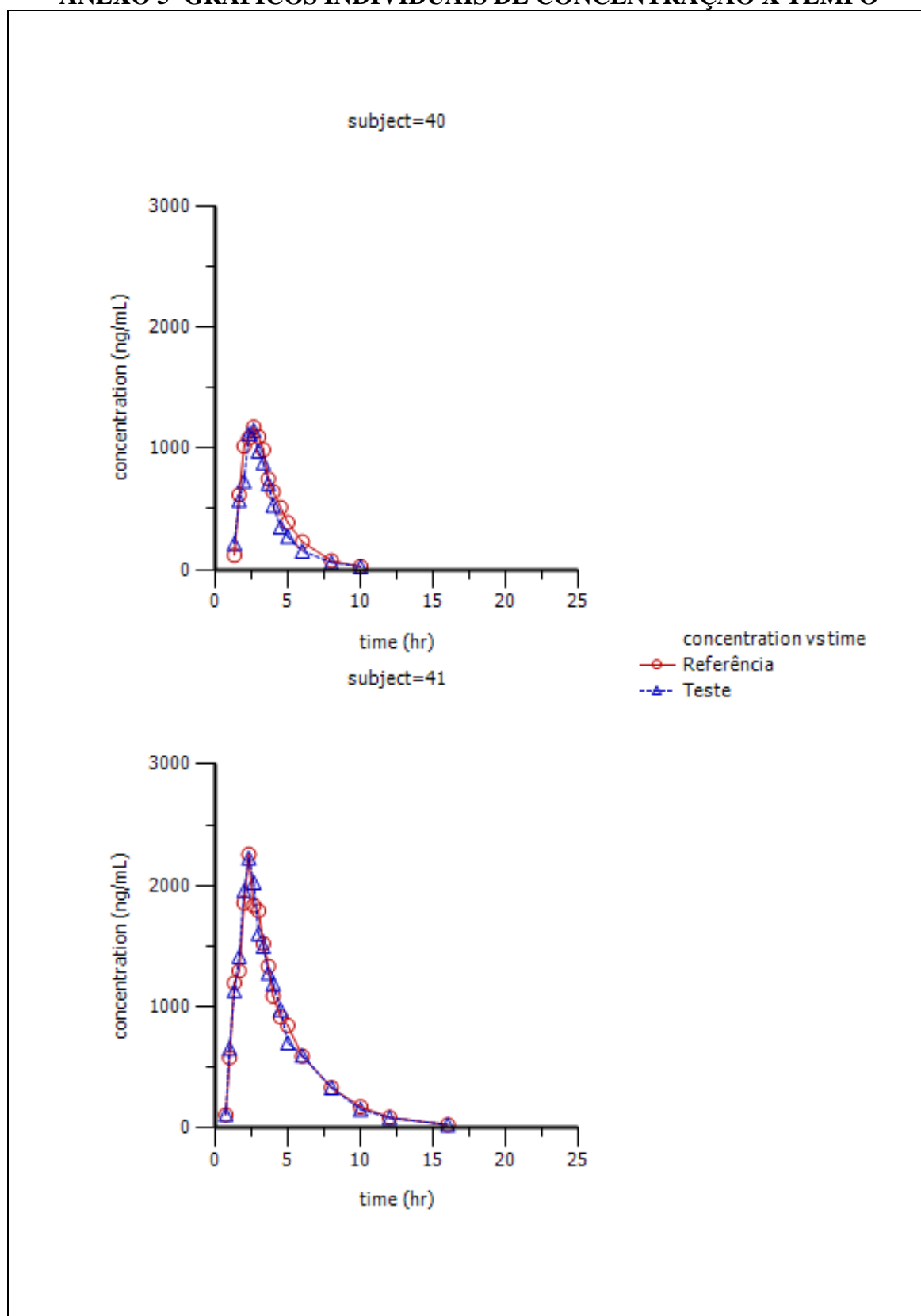
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



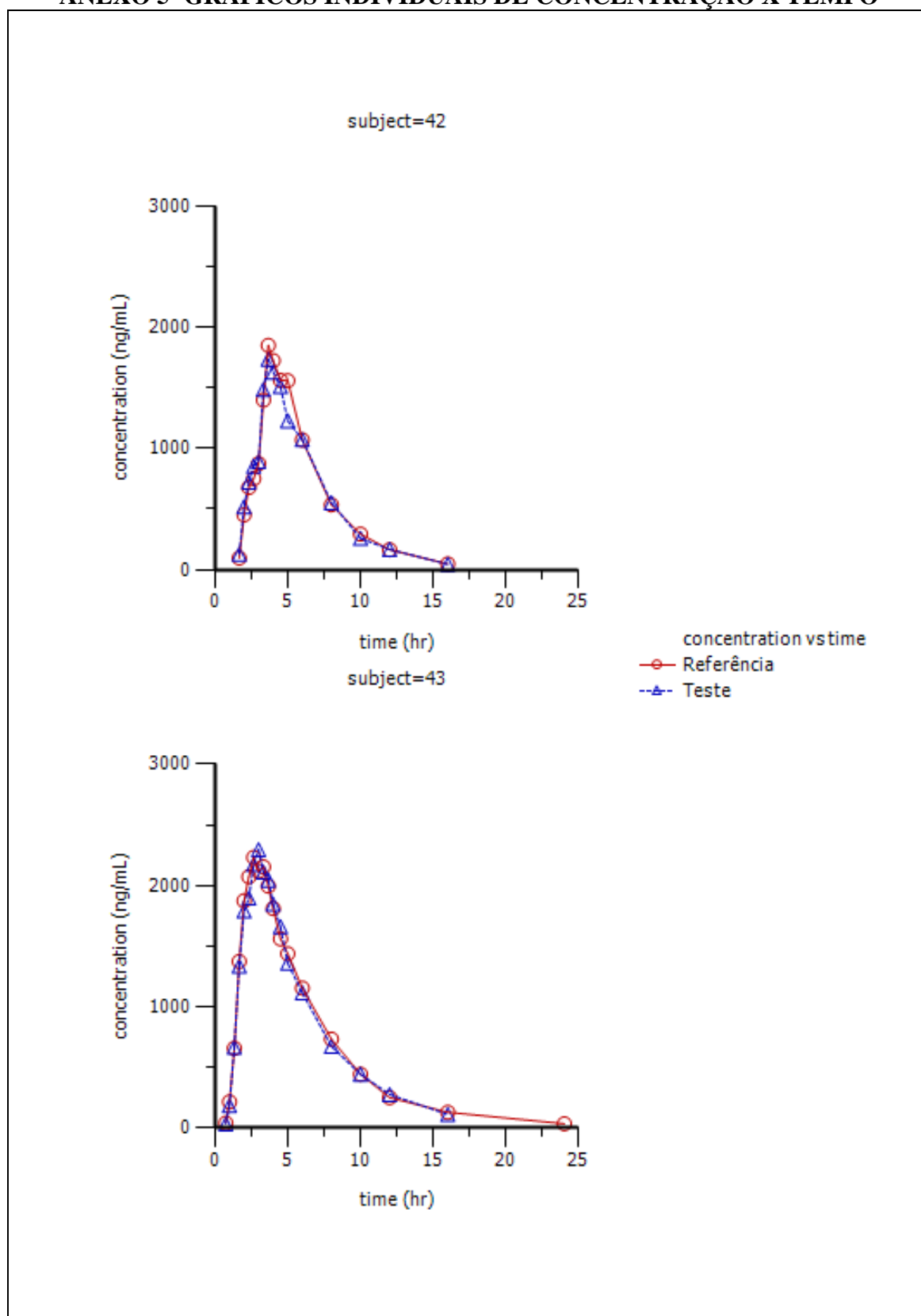
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



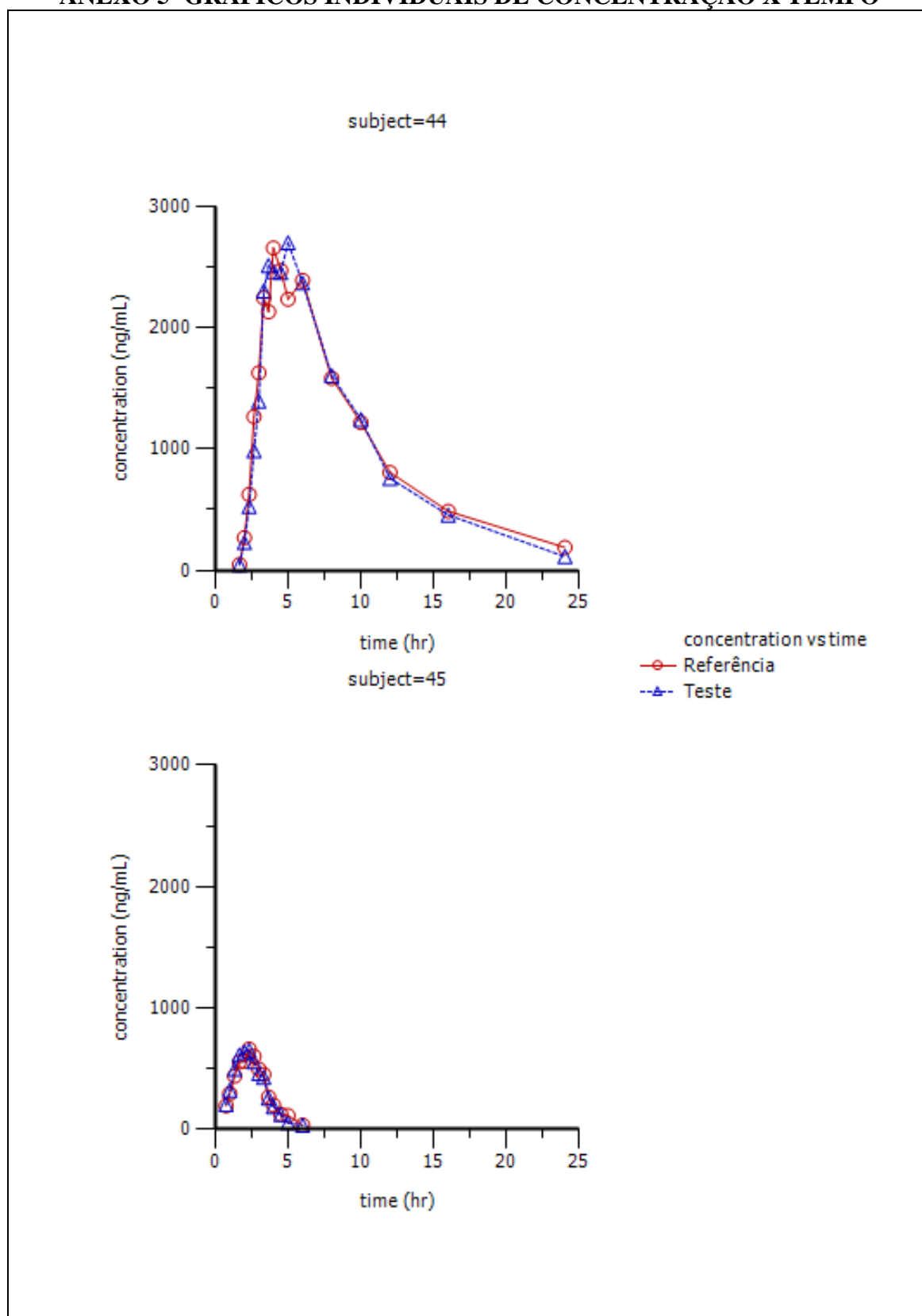
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



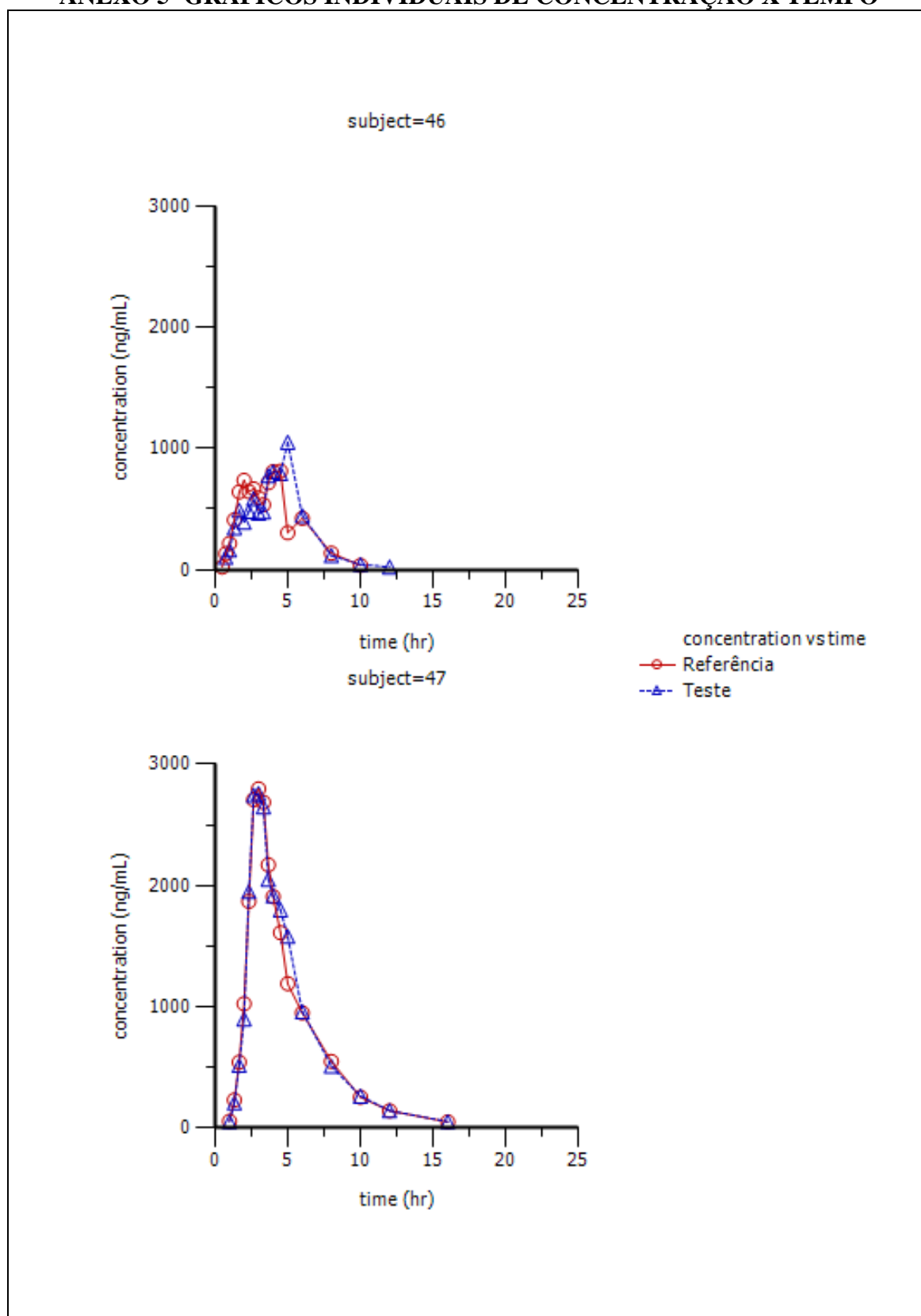
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



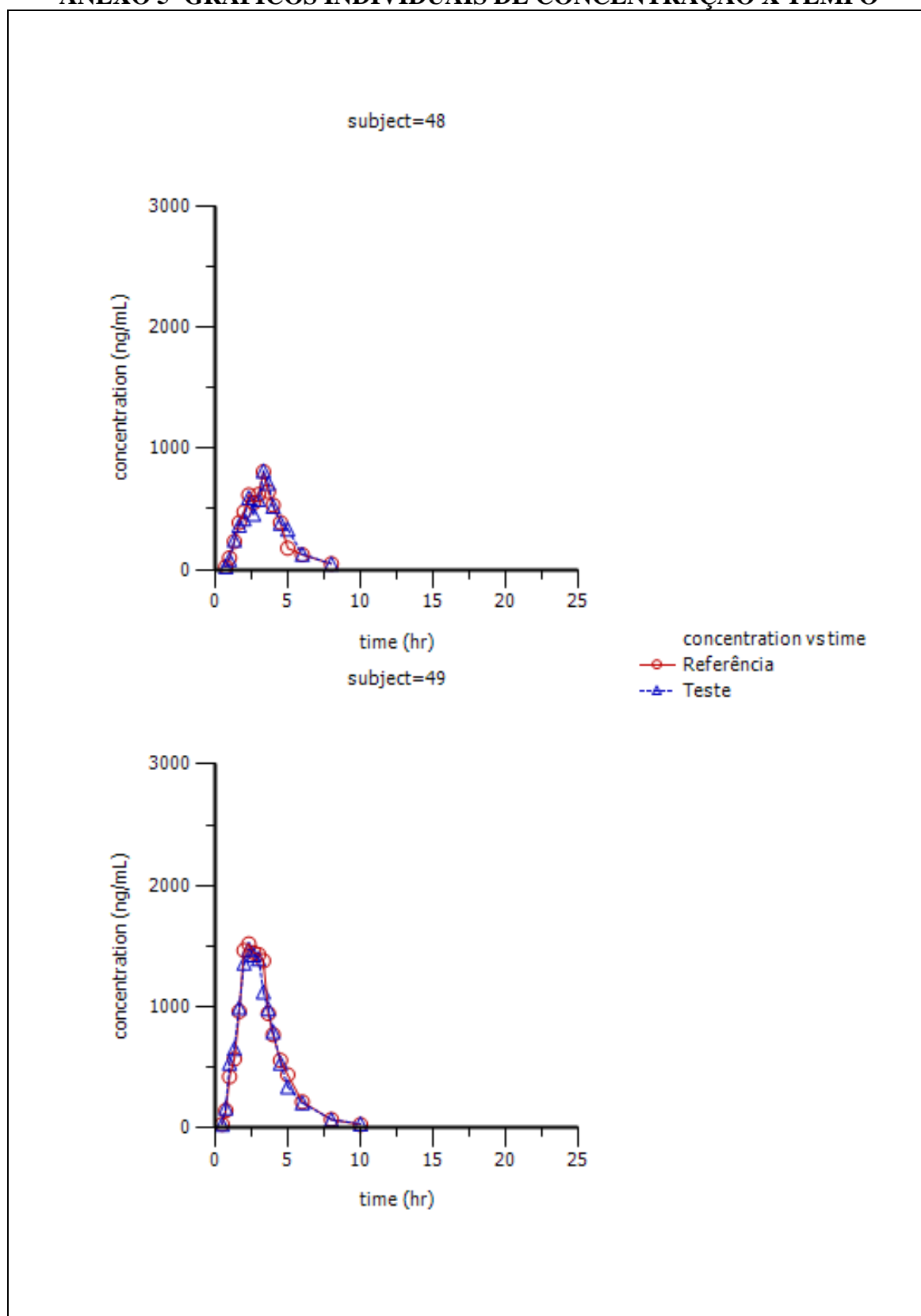
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



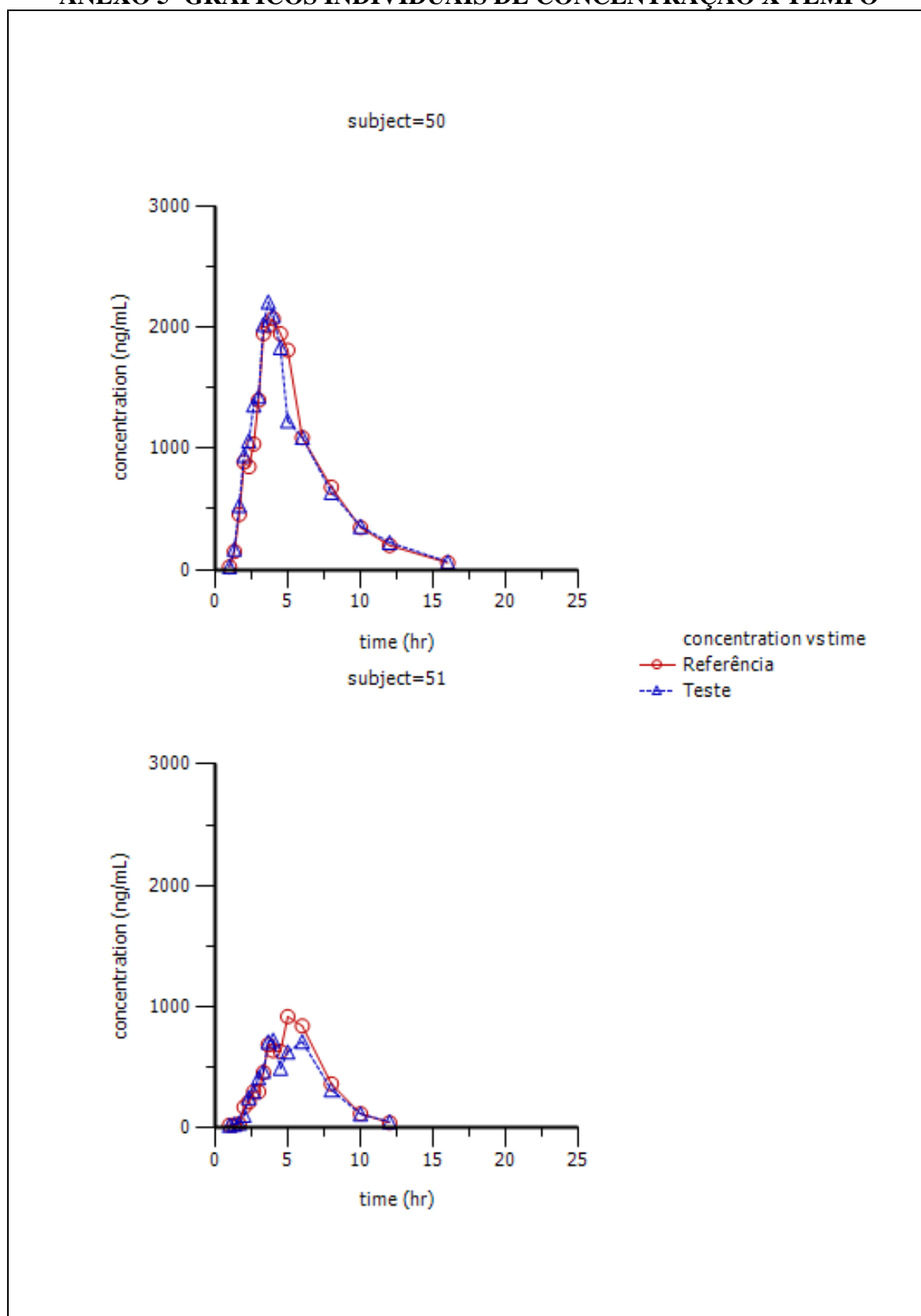
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



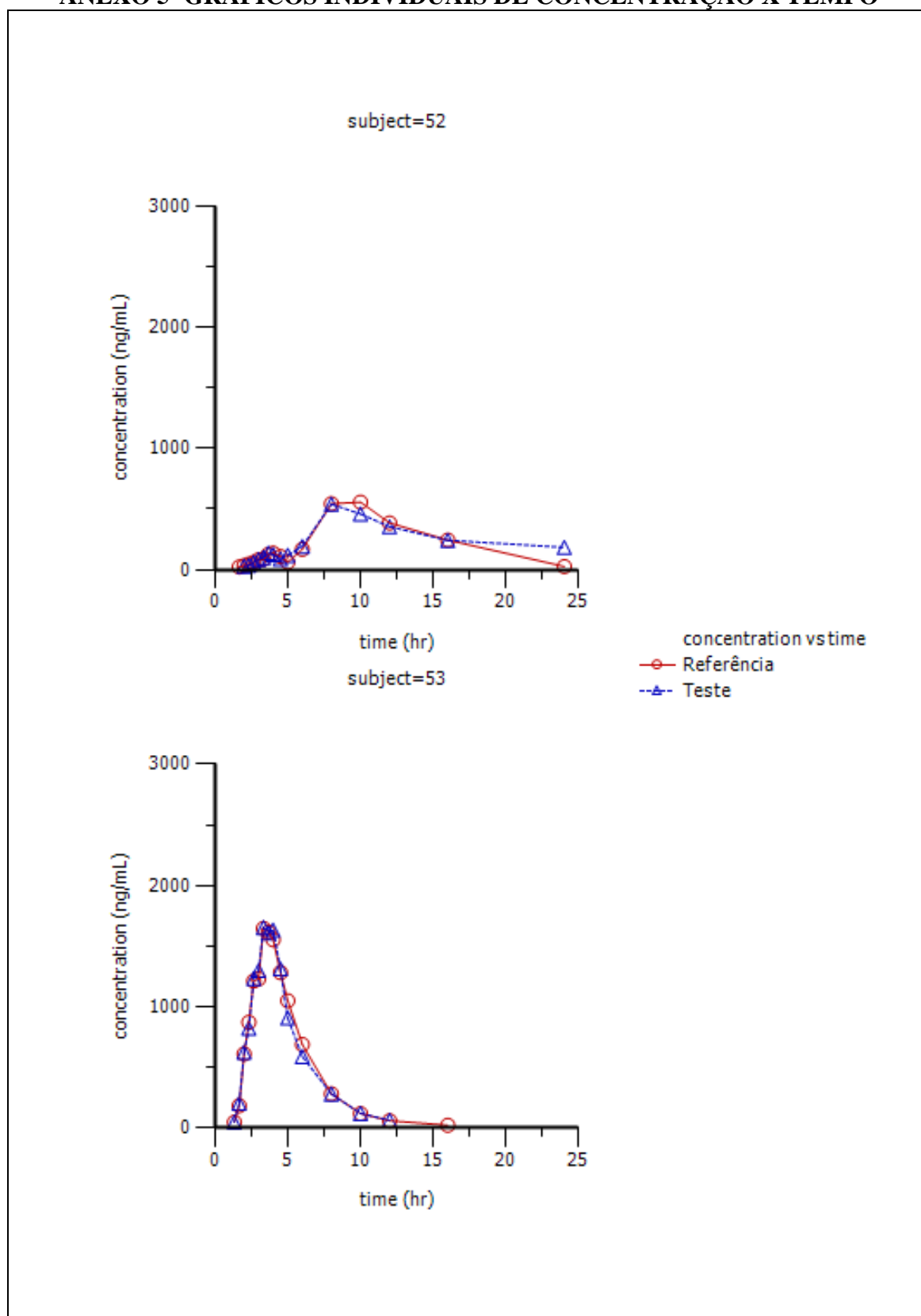
ANEXO 5-GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



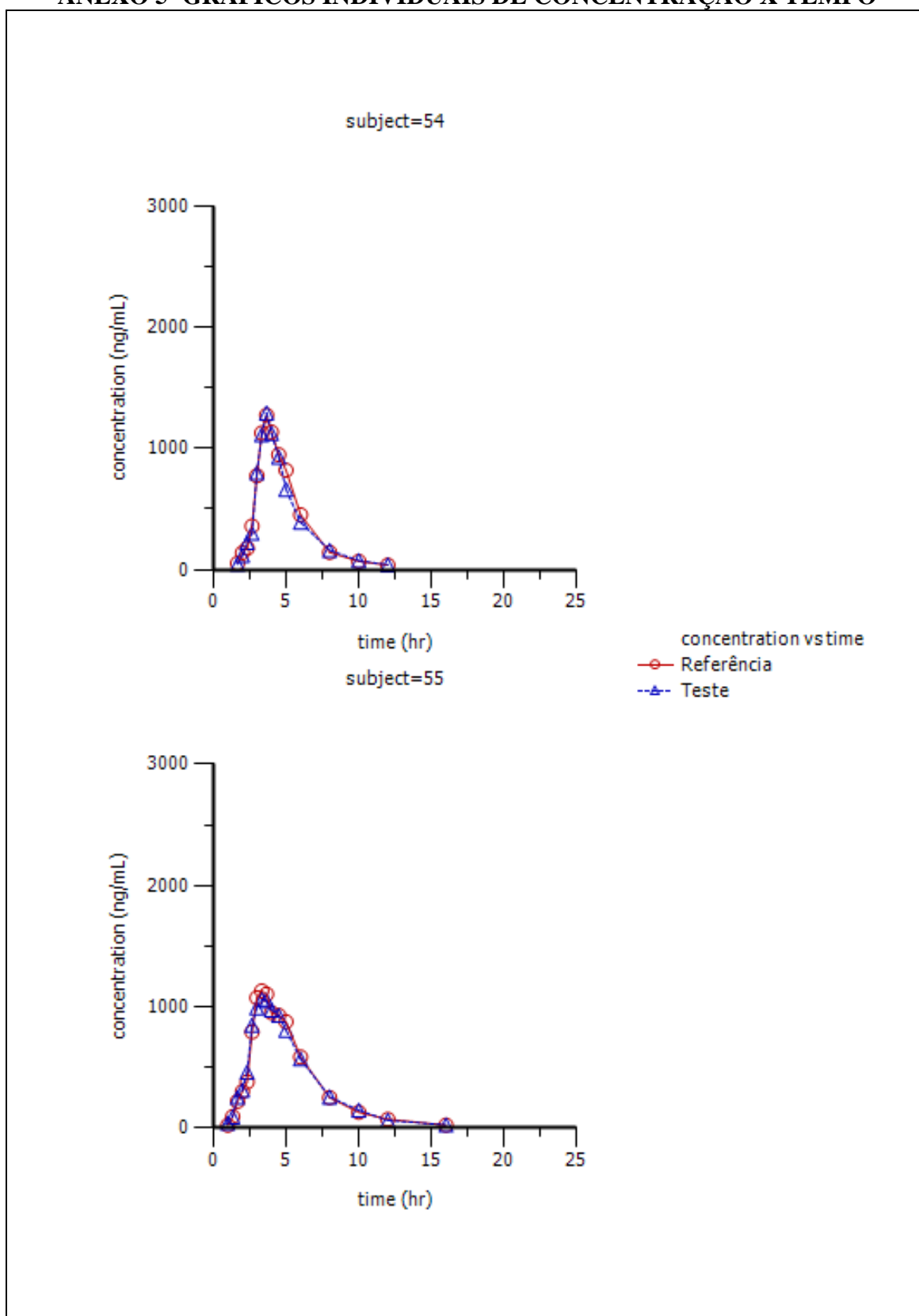
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



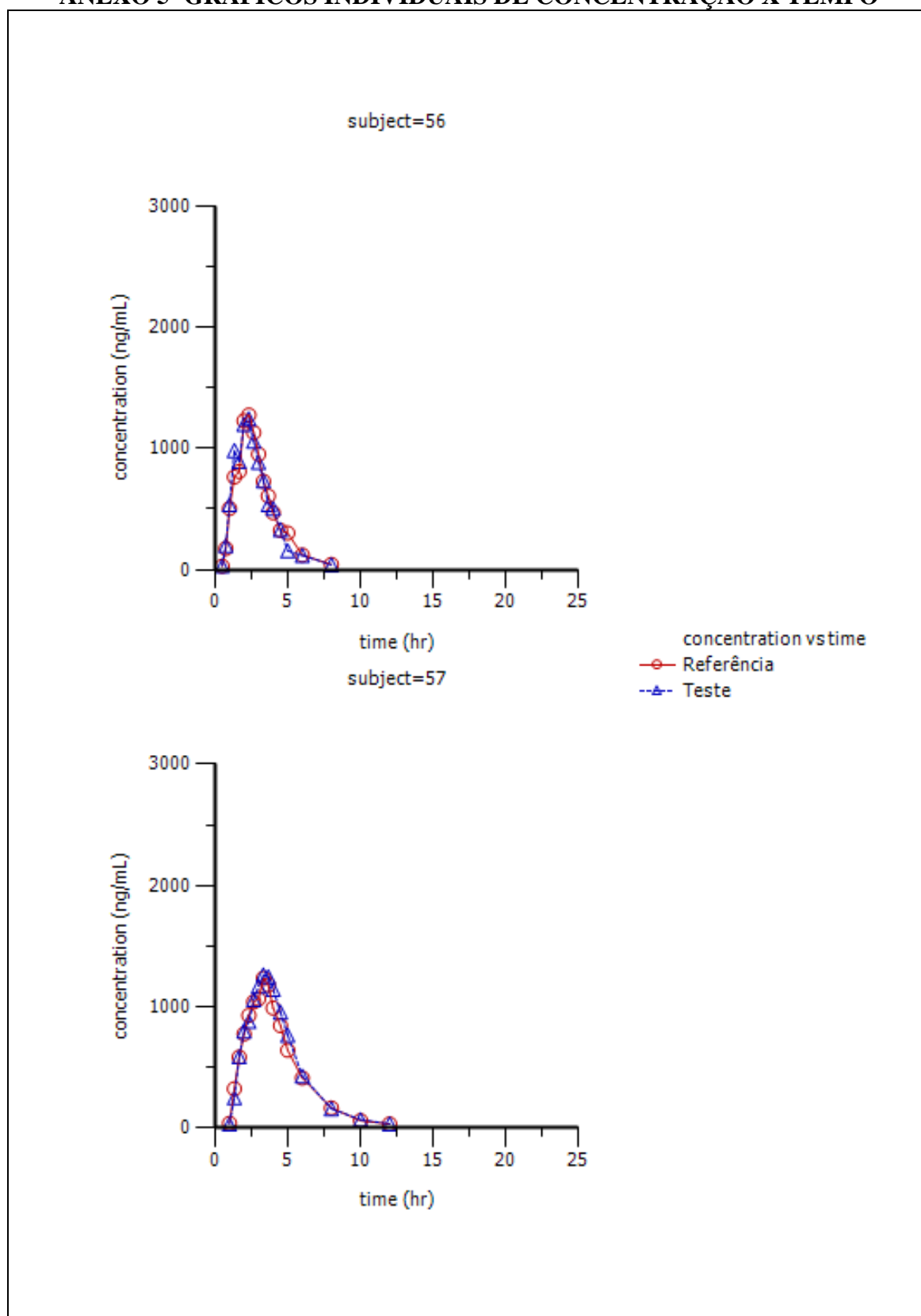
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



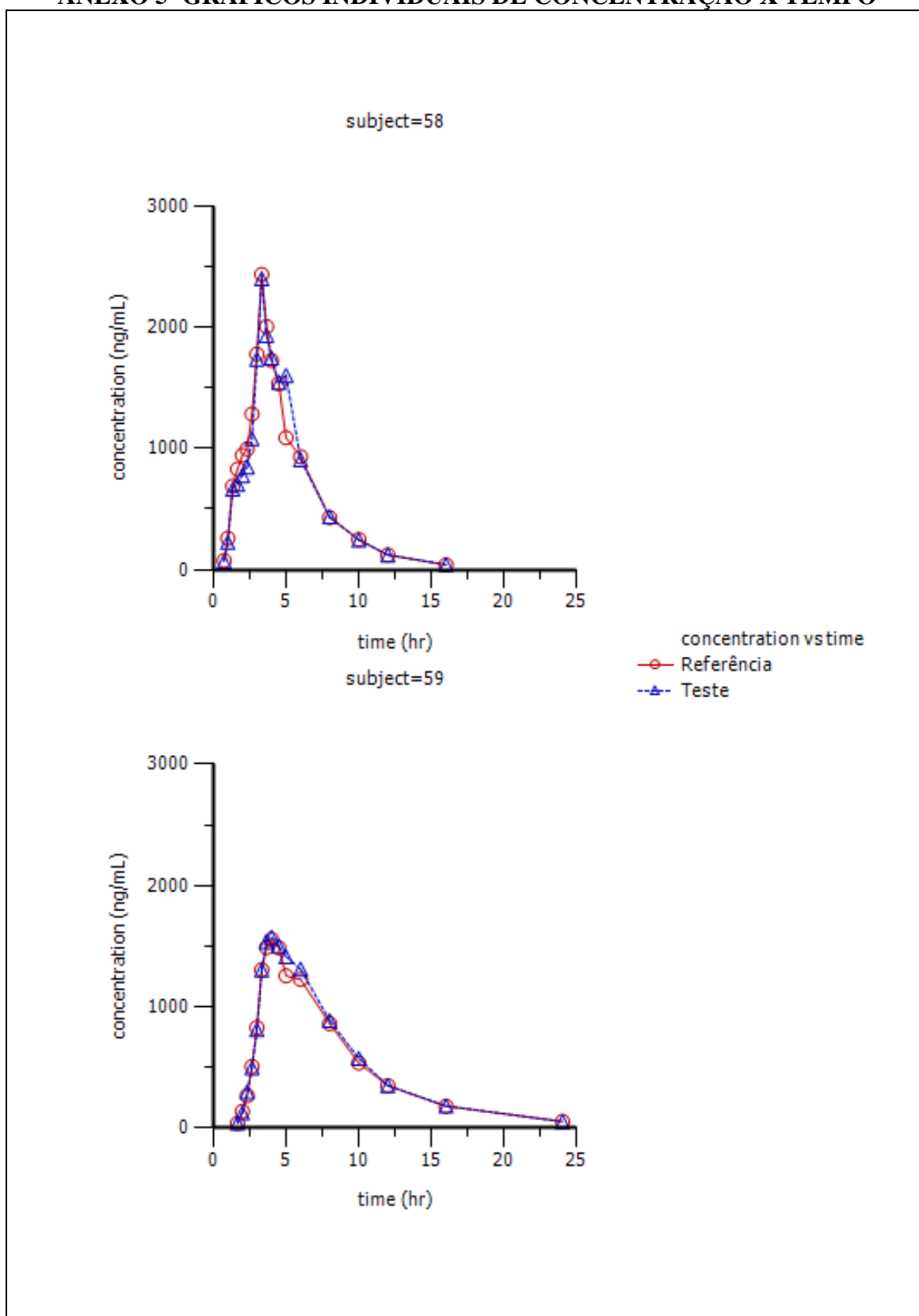
ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO



ANEXO 5–GRÁFICOS INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO X TEMPO