

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE

LEONARDO JOSÉ PELOSO

**A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO APÓS A  
INGESTÃO DE OMEPRAZOL: UM ESTUDO PILOTO**

UBERLÂNDIA – MG

2014

LEONARDO JOSÉ PELOSO

**A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO APÓS A  
INGESTÃO DE OMEPRAZOL: UM ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde

**Orientador:** Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

UBERLÂNDIA – MG

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- 
- P392c Peloso, Leonardo José, 1965-.
- 2014 A concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de omeprazol: um estudo piloto / Leonardo José Peloso. -- 2014.  
88 p. : il.
- Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.
1. Ciências médicas - Teses. 2. Omeprazol - Absorção -Teses. I. Ferreira Filho, Sebastião Rodrigues. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título
- CDU: 61
-

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE

LEONARDO JOSÉ PELOSO

**A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO APÓS A  
INGESTÃO DE OMEPRAZOL: UM ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde

**Orientador:** Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

Banca examinadora:

---

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

(Examinadora UnB)

---

Prof. Dr. Anderson Luiz Ferreira

(Examinador UFU)

---

Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

(Orientador UFU)

UBERLÂNDIA – MG

2014

## DEDICATÓRIA

A **DEUS**, que me carregou quando faltaram forças. Por orquestrar a vida com perfeição. Por abençoar meus passos, permitindo que eu chegassem à conquista de um grande sonho e por estar sempre por perto.

Aos meus pais **Antônio Peloso** e **Maria Aparecida Peloso**, pois se eles não tivessem desempenhado com excelência a arte de criar e educar filhos com amor e dedicação, talvez este projeto não tivesse existido em minha vida.

À minha esposa **Cláudia** e aos meus filhos **Augusto Miguel** e **Pedro Henrique**, pois mesmo nos momentos que não pude dar-lhes atenção, me deram muito amor de uma forma tão extraordinária, que possibilitaram superar o meu cansaço, as dificuldades, me proporcionando a sensação de ser o esposo e o pai mais feliz do mundo.

Ao meu orientador Prof. Dr. **Sebastião Rodrigues Ferreira filho**, por ser um poeta científico com a palavra escrita, tornando a leitura agradável aos ouvidos.

A **todos** meus **professores**, desde o jardim até o mestrado, pois foram generosos em compartilharem seus conhecimentos, me proporcionando chegar tão longe.

Aos **profissionais de saúde**, que realizam seu trabalho com humanização, integração das melhores evidências de pesquisa, habilidade clínica, clínica do sujeito que inclui a doença, o contexto e o próprio sujeito, respeitando opiniões multiprofissionais e compreendem que direito é diferente de caridade.

Ao **SUS**, maior instrumento do país para a promoção da justiça social.

Aos **sujeitos da pesquisa**, sem os quais esse estudo não seria possível e que entenderam a importância deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **DEUS** pela sorte de encontrar desafios possíveis de serem superados e nesta jornada, que agora parece efêmera, o que fica de fato são as tantas pessoas amigas que sempre estavam próximas nos momentos mais necessários.

Agradeço a meus **Pais**, por terem me ensinado os primeiros passos no caminho correto, e pelos conselhos que até hoje me mantêm nesta caminhada.

Agradeço a minha amada e linda **esposa**, a quem dedico meu trabalho e compartilho minha vida, pela cumplicidade, compreensão, paciência e amor verdadeiro.

Agradeço aos meus queridos **filhinhos**, que são os adornos e a alegria do nosso lar.

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador Prof. Dr. **Sebastião Rodrigues Ferreira Filho** pelo comprometimento total, pela perseverança, pela dedicação, pelo otimismo, sinceridade e profissionalismo. Pelos ensinamentos passados com didática e paciência, mostrando sua extrema vocação em orientar e ensinar, que como verdadeiro mestre agregou à minha educação muito mais do que se pode imaginar.

À **Universidade Federal de Uberlândia** e seus **professores**, pela oportunidade de enriquecimento do meu saber.

À **Pós-Graduação em Ciências da Saúde** (PGCS), onde tive excelentes Mestres e Doutores a me ensinar a arte da pesquisa.

Às secretárias da PGCS **Gisele e Viviane**, que exercem seus trabalhos com muita atenção, cordialidade, paciência, gentileza e dedicação.

Ao **Ambulatório Amélia Marques** do HC-UFU, onde foi realizado o questionário aos sujeitos.

Ao Médico Nefrologista **Heleno Batista de Oliveira**, que permitiu que informasse os sujeitos nas suas consultas, para divulgar o projeto de trabalho.

Ao **Laboratório de Análises Clínicas** do HC-UFU onde foram realizadas as análises das concentrações séricas do tacrolimo.

À Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU, **Maria Vitória Bossolani** e seus **colegas**, que realizaram as análises das concentrações séricas do tacrolimo.

À Farmacêutica da Farmácia de Manipulação Vitalpharma, **Betânia**, que realizou o sorteio e a manipulação dos lotes de OMP/Placebo, proporcionando o cegamento e à randomização de nosso estudo.

Aos **técnicos** do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU que realizaram as coletas de sangue dos sujeitos com tanta destreza e profissionalismo.

Ao **Abbott** Laboratórios do Brasil Ltda por ter doado um kit para dosagem de tacrolimo.

Aos **sujeitos da pesquisa**, que disponibilizaram seu tempo livre, para participar deste estudo.

À **todos** que compreendem que o principal objetivo de uma Universidade é o de gerar conhecimento e apoiam quem se compromete a fazê-lo.

Aos verdadeiros **amigos** que fiz neste curso, pois o seu companheirismo foi de extrema importância para que juntos atingíssemos o objetivo comum.

Aos **amigos** de trabalho da **Farmácia Clínica** do HC-UFU, pois nos momentos que tive que dedicar-me totalmente a este projeto eles foram extremamente compreensivos e companheiros.

Aos meus **superiores** hierárquicos que permitiram que eu terminasse este projeto.

Este trabalho não teria sido possível sem a ajuda de muitas pessoas às quais agradeço: A todos os **colegas de profissão**, de **pós-graduação**, **estudantes**, **amigos** e **outros profissionais** pela colaboração, dedicação e o apoio dado nos vários momentos deste projeto.

A todos os meus **familiares** e **amigos**, que torcem pelo meu sucesso, que compreenderam a escassez do nosso convívio nesse período de dedicação à dissertação.

A **todos** aqueles que eu não citei, perdoem-me pela involuntária indelicadeza e aceitem meus sinceros agradecimentos. Meu coração tem plena certeza de que nada se faz sem a ajuda de muitos.

*"Deus tem consciência do teu limite. Ele só quer o que tu podes, porém se quiseres superar-te... ele te dará mais força."*

*Walter Grando*

## RESUMO

**Introdução:** Tacrolimo (TCR) é uma droga imunossupressora amplamente utilizada em receptores de órgãos pós-transplantes. Sua absorção ocorre principalmente no duodeno e jejuno, sua concentração sérica máxima é atingida entre 0,5 e 4 horas após a ingestão (média de 2 horas) e sua absorção pode ser facilitada em meio alcalino. Omeprazol (OMP) é um inibidor da bomba de protóns das células parietais do estômago e atinge sua concentração máxima entre 0,5 e 3,5 horas após a ingestão (média de 2 horas) e uma vez que reduz a acidez gástrica, é capaz de libertar o conteúdo mais alcalino para o duodeno. Interações farmacológicas entre TCR e OMP são descritas principalmente com relação à via metabólica comum (CYP3A4 e P-gp) utilizadas por ambos medicamentos, que pode resultar em elevações da concentração plasmática do TCR. Os objetivos deste trabalho são: identificar se há aumento ou diminuição da concentração de tacrolimo quando administrado após o omeprazol e determinar a frequência de sujeitos que aumentaram, em 2 horas, a biodisponibilidade de tacrolimo após o uso do omeprazol. **Sujeitos e Métodos:** Foi realizado um estudo piloto, duplo cego, cruzado contra placebo em 28 sujeitos pós transplante renal em uso regular de TCR (média:  $0,08 \pm 0,05$  mg/kg de peso/dia BID) e OMP (20 mg/dia MID). Diariamente o OMP ou placebo foram ingeridos em jejum pela manhã às 6:00 horas e, após 2 horas, o TCR foi ingerido nas doses relatadas anteriormente. As coletas de sangue foram realizadas 2 horas após a ingestão do TCR ao final de 4 dias consecutivos, tanto em regime de OMP quanto placebo, sendo o sujeito o controle dele mesmo. As concentrações séricas do TCR foram obtidas pelo método de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas em sangue total humano (CMIA, Abbott Lab. do Brasil) em jejum alimentar de 3,5 horas. **Resultados:** Dos sujeitos avaliados: 18 (64,3%) eram do sexo masculino e 10 (35,7%) feminino; 8 (28,6%) obtiveram rim de doador vivo e 20 (71,4%) de doador cadáver. A idade média dos sujeitos foi  $43 \pm 13$  anos e o tempo pós transplante de  $41 \pm 32$  meses. As dosagens médias de creatinina e ureia séricas foram de  $1,6 \pm 0,5$  mg/dL e  $59 \pm 27$  mg/dL, respectivamente, e hemoglobina de  $13,7 \pm 1,9$  g%. Quanto às médias das concentrações séricas de TCR obtidas em uso de placebo ou OMP não mostraram diferenças significativas ( $15,8 \pm 8,7$  ng/mL versus  $15,7 \pm 6,8$  ng/mL; respectivamente;  $P=0,92$ ). **Conclusão:** Em nosso estudo foi possível observar que a ingestão do OMP, previamente ao TCR, não alterou as concentrações séricas médias do referido imunossupressor; entretanto, em relação ao período placebo houve aumento na concentração sérica do TCR acima de 10% em 13 sujeitos e acima de 20% em 10 sujeitos, o que correspondeu a 46,4% e 35,7%, respectivamente, dos sujeitos de pesquisa. Estes dados inferem que o OMP, se ingerido 2 horas antes do TCR, pode aumentar a concentração sérica deste imunossupressor por provável alcalinização do conteúdo intestinal. Estes dados serão utilizados nos cálculos de tamanho amostral, para futuros estudos com maior número de sujeitos.

Palavras-chave: Omeprazol. Tacrolimo. Absorção.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tacrolimus (TCR) is an immunosuppressant drug widely used in post-transplant organ recipients. Its absorption occurs principally in the duodenum and jejunum, its peak serum concentration is reached between 0.5 and 4 hours after ingestion (average 2 hours), and its absorption may be facilitated by an alkaline medium. Omeprazole (OMP) is a proton pump inhibitor in the parietal cells of the stomach that reaches maximum concentration between 0.5 and 3.5 hours after ingestion (average 2 hours), and because it reduces gastric acidity, it is capable of releasing more alkaline content into the duodenum. Pharmacological interactions between TCR and OMP are always described primarily with respect, to the common metabolic pathway (CYP3A4 and P-gp) used by both medications which may result in elevations of the TCR plasma concentration. The objectives of this study are to identify if there is an increase or decrease in the concentration of tacrolimus when administered after omeprazole and determine the frequency of subjects who increased in two hours, the bioavailability of tacrolimus after using omeprazole.

**Subjects and Methods:** To that end, a double blind, placebo-controlled pilot study was performed in 28 post-renal transplant subjects regularly using TCR (mean:  $0.08 \pm 0.05$  mg/kg/day BID) and OMP (20 mg/day MID). OMP or a placebo was ingested every morning at 6 am after fasting, and TCR was ingested 2 hours later at the doses reported above. Blood samples were taken 2 hours after the ingestion of TCR over 4 consecutive days under both the OMP and placebo regimes, being the subject the control same its. Serum concentrations of TCR were obtained using the chemiluminescent microparticle in human whole blood immunoassay method (CMIA, Abbott Lab., Brazil) after the subjects fasted for 3.5 hours. **Results:** Of the subjects evaluated, 18 (64.3%) were male, and 10 (35.7%) were female. In total, 8 (28.6%) of subjects received living donor kidneys, and 20 (71.4%) of subjects received cadaveric donor kidneys. The mean age of the subjects was  $43 \pm 13$  years, and the average time since transplant was  $41 \pm 32$  months. The mean serum creatinine and urea levels were  $1.6 \pm 0.5$  mg/dL and  $59 \pm 27$  mg/dL, respectively, and the mean hemoglobin level was  $13.7 \pm 1.9$  g/dL. **Conclusion:** We found no significant difference in the mean serum TCR concentrations measured under the placebo or OMP regime ( $15.8 \pm 8.7$  ng/mL versus  $15.7 \pm 6.8$  ng/mL, respectively,  $P=0.92$ ). Compared with the placebo period, there was an increase in the serum TCR concentration greater than 10% in 13 subjects and greater than 20% in 10 subjects, which corresponded respectively, to 46.4% and 35.7% of the studied subjects. These data infer that OMP may increase the serum TCR concentration if ingested 2 hours before TCR ingestion, likely through alkalization of the intestinal contents. These frequency rates should be used to calculate the sample sizes needed for future studies with larger numbers of subjects.

Key words: Omeprazole. Tacrolimus. Absorption.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do omeprazol.....	16
<b>Figura 2</b> - Mecanismo de ação do omeprazol.....	18
<b>Figura 3</b> - Curvas de absorção do omeprazol.....	19
<b>Figura 4</b> - Estrutura química do tacrolimo.....	24
<b>Figura 5</b> - Mecanismo de ação celular do tacrolimo. ....	25
<b>Figura 6</b> - Curvas de absorção de tacrolimo e ciclosporina.....	27
<b>Figura 7</b> - Concentrações de tacrolimo com polimorfismo da CYP3A5.....	32
<b>Figura 8</b> - Esquema de omeprazol e placebo utilizados no estudo. ....	38
<b>Figura 9</b> - Fluxograma da 1 <sup>a</sup> etapa. ....	42
<b>Figura 10</b> - Fluxograma da 2 <sup>a</sup> etapa. ....	42
<b>Figura 11</b> - Proporção de cada gênero.....	46
<b>Figura 12</b> - Gráfico representativo da utilização de medicamentos pelos sujeitos da pesquisa.....	49
<b>Figura 13</b> - Faixa etária (anos) dos sujeitos da pesquisa. ....	49
<b>Figura 14</b> - Médias das concentrações de tacrolimo com ingestão de omeprazol/placebo às 6h. ....	50
<b>Figura 15</b> - Box Plot (média, quartis superiores e inferiores e outlier) que mostram a concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de placebo ou omeprazol, demonstrando não haver diferença significativa ( $P=0,92$ ) .....	50
<b>Figura 16</b> - Concentrações de tacrolimo para os 28 sujeitos da pesquisa. ....	51
<b>Figura 17</b> - Gráfico de dispersão. ....	51
<b>Figura 18</b> - Gráfico de dispersão com Box plot .....	52
<b>Figura 19</b> - Resultados obtidos mediante aplicação do teste t de Student para amostras emparelhadas. ....	52

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Consumo de álcool e histórico familiar relacionado ao Fumo.....	46
<b>Tabela 2</b> - Variáveis sociodemográficas, índice de massa corporal (IMC), para 28 sujeitos de pesquisa.....	47
<b>Tabela 3</b> - Tempo de Transplante (TT), doador do rim, histórico familiar ao fumo, Clearance de Creatinina (CL CR), ureia (UR), creatinina (CR) e hemoglobina (HG) para 28 sujeitos de pesquisa.....	47
<b>Tabela 4</b> - Medicamentos em uso pelos sujeitos da pesquisa.....	48
<b>Tabela 5</b> – Perspectiva de amostra para região de Uberlândia.....	62

## SIGLÁRIO

° C – Grau Celsius

% – Por cento

AGHU – Aplicativo de gestão para hospitais universitários

BID – Duas vezes ao dia (12-12 horas)

C – Carbono

Ca<sup>2+</sup> – Íon cálcio

CL CR – Clearance de Creatinina

CMIA – Análise de Imunoensaio Quimioluminescente por Micropartículas

CR – Creatinina

CYP – Citocromo P450

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

FAMED – Faculdade de Medicina

FDA – Food and Drug Administration

FKBP – Proteína de ligação do tacrolimo

FNT- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

g/dL – Grama por decilitro

GM-CsF – Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

H – Hidrogênio

H<sup>+</sup> – Íon hidrogênio, próton

HC – Hospital de Clínicas

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Adenosina Trifosfatase – Bomba de prótons

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase – Bomba de prótons

HG – Hemoglobina

IBP – Inibidor da bomba de prótons

IFN- $\gamma$  – Interferon gama

K<sup>+</sup> – Íon potássio

IL-2 – Interleucina-2

IMC – Índice de massa corporal

L/kg – Litro por kilograma

MDR1 – Gene de multirresistência à droga

mg – Miligrama

mg/dia – Miligrama por dia

mg/dL – Miligrama por decilitro  
mg/kg – Miligrama por kilograma  
mg/L – Miligrama por litro  
MID – Uma vez ao dia (24-24 horas)  
mL/min/kg – Mililitro por minuto por kilograma  
µmol/mL – Micro mol por mililitro  
µL – Microlitro  
N – Nitrogênio  
NFAT – Fator nuclear das células T ativadas  
ng/mL – Nanograma por mililitro  
OMP – Omeprazol  
OTC – Sobre o balcão  
P – P valor  
PGCS – Pós-graduação em Ciências da Saúde  
pH – Potencial hidrogeniônico  
P-gp – Glicoproteína P  
S – Enxofre  
SIH – Sistema de informação hospitalar  
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido  
TCR – Tacrolimo  
TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa  
TT – Tempo de Transplante  
UFU – Universidade Federal de Uberlândia  
UR – Ureia

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
1.1 Apresentação .....	15
1.2 Omeprazol.....	15
1.2.1 Administração oral do omeprazol.....	19
1.2.2 Possíveis problemas relacionados ao uso de omeprazol.....	21
1.3 Tacrolimo.....	23
1.3.1 Tacrolimo em gestantes .....	28
1.3.2 Administração oral do tacrolimo .....	29
1.3.3 Possíveis interações entre tacrolimo e inibidores da bomba de prótons .....	31
<b>2 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>4 HIPÓTESES.....</b>	<b>35</b>
<b>5 AMOSTRA .....</b>	<b>36</b>
<b>6 SUJEITO DA PESQUISA E MÉTODO .....</b>	<b>37</b>
6.1 Sujeito da pesquisa e método .....	37
6.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	37
6.3 Administração da droga e ensaio clínico .....	37
<b>7 LOCAL DO ESTUDO.....</b>	<b>40</b>
<b>8 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>41</b>
8.1 Protocolo do estudo .....	41
8.1.1 1 <sup>a</sup> Etapa.....	41
8.1.2 2 <sup>a</sup> Etapa.....	42
8.2 Coleta de dados dos prontuários.....	43
8.3 Dosagem do tacrolimo.....	43
8.4 Análise estatística .....	44
8.5 Riscos e benefícios .....	45
<b>9 RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
9.1 Levantamento demográfico .....	46
9.2 Consumo de álcool e uso de tabaco .....	46
9.3 Análise das variáveis sociodemográficas, índice de massa corporal (IMC) kg/m <sup>2</sup> , tempo de transplante (TT) e clearance de creatinina (CL CR) mL/min, Creatinina	

(CR) mg/dL, ureia (UR) mg/dL e hemoglobina (HG) g/dL, para 28 sujeitos de pesquisa.....	47
8.4 Uso de medicamentos.....	48
8.5 Faixa etária.....	49
8.6 Análise de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA) para a determinação quantitativa de tacrolimo em sangue total humano.....	49
<b>10 DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>11 CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>12 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>78</b>

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Apresentação

O omeprazol (OMP) e o tacrolimo (TCR) são drogas utilizadas rotineiramente para profilaxia de ulceração gastrintestinal e imunossupressão, respectivamente, em sujeitos submetidos a transplante renal. O sucesso do transplante de órgãos sólidos reside na utilização apropriada de medicamentos imunossupressores (ARMSTRONG; OELLERICH, 2001; ZHENG et al., 2012). Em decorrência da popularização do OMP (LI et al., 2013), estudos sobre possíveis interações droga/droga estão sendo realizados pela comunidade científica.

Mullin et al., (2009) demonstraram que 25% dos sujeitos internados em hospitais do País de Gales estavam em uso de um tipo de inibidor da bomba de prótons (IBP). Os mesmos autores relataram que 33% não preencheram os critérios para o uso desses medicamentos. Esse percentual de sujeitos sem critérios para o uso de IBP sobe para 67% em sujeitos hospitalizados no restante do Reino Unido.

Existe mais de um bilhão de células parietais no estômago humano, capazes de produzir ácido clorídrico suficiente para manter o pH (potencial hidrogeniônico) intragástrico em torno de 0,8 por longos períodos de tempo (ESPLUGUES, 2005; ASCOLI, 2012). Muitos sujeitos recém-transplantados apresentam danos gástricos, ocasionando estresse pós-cirúrgico decorrente da administração de polifármacos. Visando minimizar esse desconforto, a administração de IBP é usada para que se obtenha uma melhor adesão terapêutica, inclusive com medicações imunossupressoras (TAKAHASHI et al., 2007).

### 1.2 Omeprazol

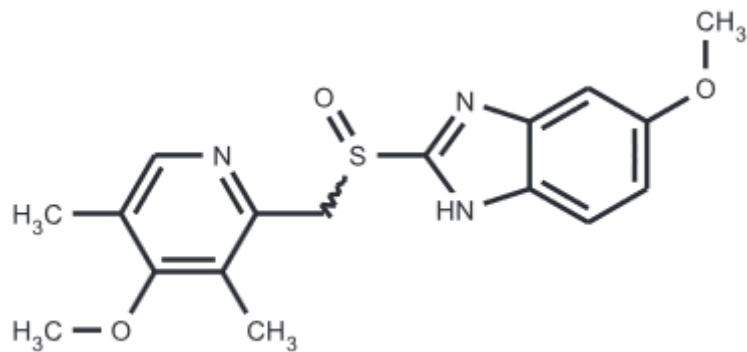
Dentre os IBP's mais utilizados na prática clínica, pode-se citar o OMP, que foi o primeiro a ser introduzido na terapêutica, em 1989, e é amplamente utilizado para o tratamento de distúrbios gastrintestinais e desordens ácido-pépticas como: terapia de úlcera péptica gastroduodenal, doença do refluxo gastresofágico, condições hipersecretantes como síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, esofagite, gastrite e associado a terapia antimicrobiana para erradicação do *Helicobacter pylori* (KLOK et al., 2003; ROBINSON, 2005; YASUDA et al., 1995). Há

uma ampla variedade de IBP, entre eles o OMP, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, dexlanzoprazol e o tenatoprazol (MULLIN et al., 2009).

Ao impedir a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago, os IBP's se mostraram mais eficazes do que os antagonistas dos receptores  $H_2$  (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) (THOMSON et al., 2003; WANNMACHER, 2004; ABRAHAM et al., 2010), e também são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 10 a 18 horas/dia (MINER et al., 2003; JONES et al., 1987; BRAGA; DA SILVA; ADAMS, 2012). Segundo estudos realizados por Labenz et al., (1997), em dois grupos de sujeitos com úlceras hemorrágicas, duodenal e gástrica, após administração de ranitidina 50 mg e OMP 80 mg, via oral, os sujeitos elevaram rapidamente o pH intragástrico acima de 6; porém, aqueles que receberam OMP apresentaram manutenção de pH alcalino por tempo maior do que aqueles que usaram a ranitidina.

As estruturas químicas como os anéis de piridina e benzimidazol, bem como a cadeia  $-\text{CH}_2\text{SO}-$  são essenciais para que os IBP's tenham atividade farmacológica (figura 1) (KROMER, 1995; MINER et al., 2003).

**Figura 1** - Estrutura química do omeprazol.



**Fonte:** (LUTZ; ISOHERRANEN, 2012).

Os IBP's inibem seletivamente e irreversivelmente a  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -Adenosina Trifosfatase ( $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase ou a bomba de prótons), que está localizada na membrana apical das células parietais e realiza o passo final da secreção ácida. O decréscimo da concentração de ácido no estômago auxilia na recuperação de úlceras, inflamação da mucosa e também na melhora dos sintomas relacionados às doenças pépticas (BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008; ASCOLI, 2012).

Receptores específicos localizados na membrana basolateral das células parietais respondem ao estímulo da gastrina, histamina e acetilcolina. A gastrina é capaz de estimular a secreção gástrica diretamente; no entanto, mais importante, constitui-se em um ativador potente das células enterocromafínicas da mucosa gástrica, que liberam histamina. A ativação de receptores basolaterais para todos esses mediadores induz a uma cascata intracelular de liberação de mensageiros que ativam proteínas-quinases (OIRY et al., 1999; ASCOLI, 2012; WELAGE, 2003).

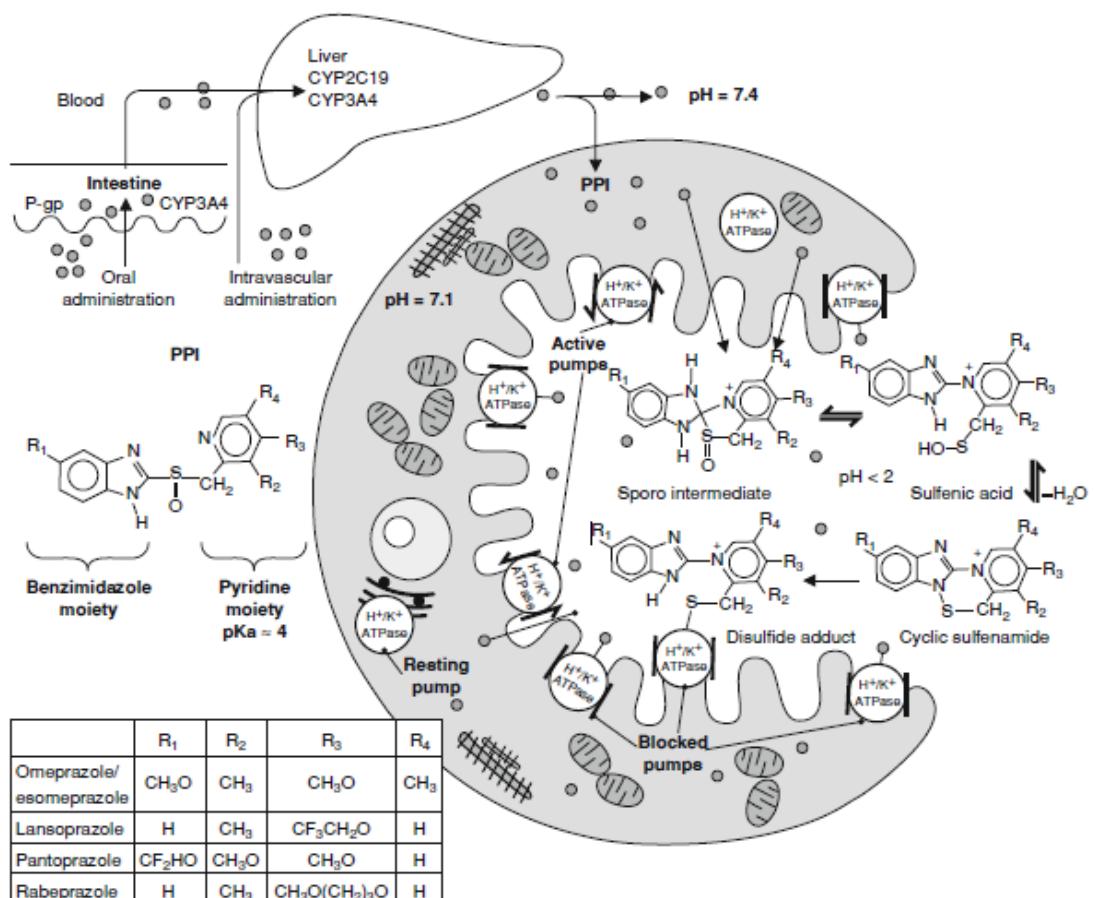
Em condições basais, a  $H^+/K^+$ -ATPase encontra-se localizada no interior de vesículas tubulares existentes no citoplasma celular; são inativas, pois estas vesículas não contêm o potássio ( $K^+$ ) e suas membranas são impermeáveis a este íon. Quando a célula parietal é estimulada, isto é conseguido por meio da visão, do cheiro ou ingestão de alimentos; as membranas tubovesiculares se integram à membrana dos canalículos secretórios. A ATPase então é exposta ao  $K^+$  do meio extracelular e começa a secretar prótons ( $H^+$ ). O OMP é uma base fraca, sua absorção ocorre no duodeno, suas moléculas atravessam com facilidade as membranas biológicas por serem desprotonadas, chegando aos canalículos secretórios das células parietais. Neste local o ambiente é ácido, com pH em torno de 1,0, o que leva à protonação da estrutura do OMP, resultando na perda da capacidade lipofílica. Como não podem mais atravessar as membranas, essas moléculas não conseguem reentrar na célula parietal, permanecendo no lúmen dos canalículos (ASCOLI, 2012; ESPLUGUES, 2005).

Os IBP's são “pro-fármacos”, pois requerem ativação no organismo para exercer sua ação. As estruturas são ativadas apenas após a dupla protonação da molécula, resultando em um composto tetracíclico, o derivado sulfonamídico (SHI e KLOTZ, 2008; ASCOLI, 2012). A protonação acontece nos nitrogênios do anel piridínico e benzimidazólico e resulta na forma ativa da droga. É este composto que dá origem às pontes dissulfídricas com determinados resíduos cisteínicos do segmento luminal da bomba de prótons, produzindo o chamado “complexo inibitório” (Figura 2). Embora a meia vida plasmática do OMP seja curta (0,5 – 2 horas), esse fármaco possui ação farmacológica por um período de 3 a 4 dias, o que é resultado da natureza covalente, e portanto irreversível, da ligação OMP-ATPase. Mesmo quando há produção máxima de ácido, nem todas as células parietais são funcionais e nem todas as bombas de prótons em cada célula parietal ativada estão expostas nos canalículos. Portanto, as enzimas que não foram bloqueadas de início podem

ser recrutadas e são responsáveis pela persistência da secreção de ácido. Após 5 dias de terapia contínua é atingido um patamar estável de secreção ácida suprimida (BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008; ASCOLI, 2012; ESPLUGUES, 2005).

A restauração completa da secreção de ácido depende da combinação de ativação das ATPases inativas e da síntese de novas ATPases (SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006; MCTAVISH; BUCKLEY; HEEL, 1991; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2001; KROMER, 1995).

**Figura 2 - Mecanismo de ação do omeprazol.**



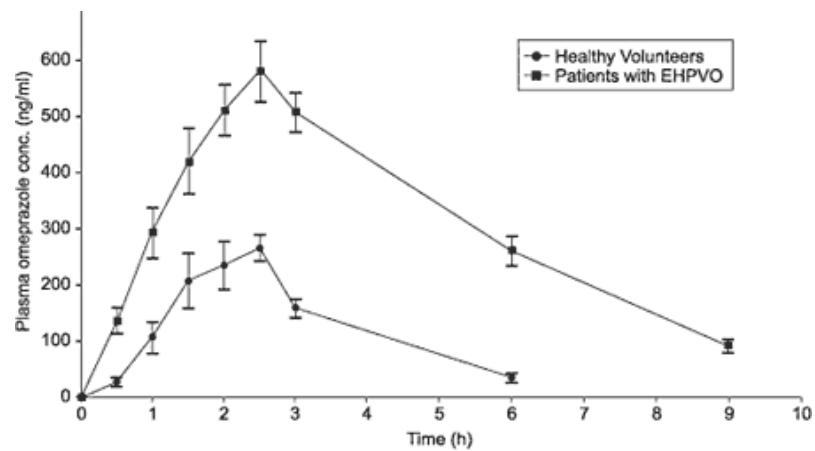
Fonte: (WARD; KEARNS, 2013).

A farmacocinética do OMP apresenta as seguintes características: é absorvido com rapidez, liga altamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95%), com biodisponibilidade oral (aproximadamente 30 a 40%) variando de 10 a 90 minutos, aumentada em asiáticos, idosos e sujeitos com disfunção hepática. O OMP

possui 17 átomos de carbono, 19 de hidrogênio, 3 de nitrogênio, 3 de oxigênio e 1 de enxofre em sua fórmula química ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ); possui ponto de fusão de 155°C e é muito pouco solúvel em água (LACY, 2012).

O metabolismo do OMP acontece no sistema enzimático citocromo P450, principalmente através da via CYP2C19 e em menor escala, via CYP3A4 para hidroxi, dimetil e metabolitos sulfônicos (todos inativos). O OMP atinge concentração plasmática máxima entre 0,5 e 3,5 horas, com pico aproximado de 2 horas (Figura 3). Tem início de ação anti-secretora próximo de 1 hora, com duração do efeito até 72-96 horas. Após a interrupção do tratamento, a atividade secretora retorna gradualmente ao longo de 3 a 5 dias. A meia vida do OMP varia de acordo com a idade, estado de saúde e polimorfismos genéticos do sujeito. Para sujeitos adultos a meia vida é de cerca de 0,5 a 1 hora. Para sujeitos com doenças hepáticas crônicas a meia vida é em torno de 3 horas, com doenças gástricas é de 1 hora e para os metabolizadores extensivos a meia vida é menor que para os metabolizadores lentos. A excreção do OMP acontece através da bile e pelo bolo fecal, variando entre 16 a 23 % (LACY, 2012), e pelos rins, por cerca de 70 a 77 % (LACY, 2012; RENBERG; SIMONSSON; HOFFMANN, 1989).

**Figura 3 - Curvas de absorção do omeprazol.**



Fonte: (KUMAR *et al.*, 2003).

### 1.2.1 Administração oral do omeprazol

A administração oral deve ser cautelosa, no caso de sujeitos hospitalizados em uso de sonda e de crianças. Em uma avaliação da estabilidade do OMP oral

líquido (2mg/mL) preparado a partir do conteúdo dos pellets de capsulas, o qual foi dissolvido em bicarbonato de sódio a 8,4%, as amostras preparadas permaneceram estáveis por 30 dias a 4°C, apresentando menos de 5% de perda. No entanto, em temperatura ambiente as amostras apresentaram perda de 8 a 14% em 14 e 18 dias, mudando a cor da preparação de branco para marrom (QUERCIA et al., 1997; TRISSEL, 2005).

O OMP sofre interferência na absorção, se administrado junto com alimentação. Os grânulos com cobertura entérica (pellets gastrorresistentes), encapsulados em uma camada externa de gelatina, passam pelo ambiente ácido do estômago intactos. O revestimento entérico dissolve-se quando entra no ambiente alcalino do intestino delgado, onde o fármaco é absorvido, sendo assim evitada a degradação pelo ambiente ácido do estômago (CHUN et al., 1996; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2001).

O horário de administração do OMP é um fator importante no tratamento, devido a efetividade ser maior quando as células parietais são estimuladas após uma refeição, pois a quantidade de ATPases presentes nas células parietais aumenta após períodos de jejum. Assim, o melhor momento para administração do OMP é com o estômago vazio e seguido em breve (em 30 a 60 minutos) por uma refeição (KATZ; FRISSORA, 2002; ASCOLI, 2012; BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008).

O OMP via oral é disponível como microgrânulos com revestimento entérico gastrorresistentes. A maioria dos revestimentos entéricos funcionam apresentando uma superfície que é estável em pH ácido, mas decompõe-se rapidamente em pH mais elevado. A estabilidade do OMP é dependente do pH, que rapidamente se degrada num composto de cor púrpura/marrom em pH abaixo de 4, mas tem estabilidade aceitável em condições alcalinas. Os britânicos, através do Formulário Nacional da Criança, recomendam a preparação de uma dispersão líquida extemporânea: dispersar os grânulos com revestimento entérico em 10 mL de solução de bicarbonato de sódio a 8,4%, para sujeitos que usam sondas de alimentação. Acredita-se que a preparação no meio alcalino irá permitir a dissolução do revestimento entérico, com a criação de uma dispersão fina de fármaco, podendo assim ser administrado através de sondas, com a elevação do pH estomacal, o suficiente para impedir a degradação do OMP desprotegido, permitindo-lhe alcançar o duodeno, onde é absorvido (TULEU et al., 2008). Foi usado também como meio

para dispersão (para sujeitos que não conseguem deglutar a cápsula), o suco de maçã, uma vez que é ácido e não afeta o revestimento entérico dos grânulos, em comparação com a água, os quais tendem a amolecer os grânulos, tornando-os pegajosos (CHUN et al., 1996; FRESTON et al., 2001).

### *1.2.2 Possíveis problemas relacionados ao uso de omeprazol*

O número de agentes patogênicos conhecidos que infectam os seres humanos é cada vez maior. Se esse aumento reflete melhoria da vigilância de detecção ou surgimento de novos patógenos real é incerto. No entanto, as doenças infecciosas são a segunda principal causa de mortalidade humana e anos de vida perdidos por incapacidade no mundo todo. Em média, 3 a 4 novas espécies de agentes patogênicos são detectadas na população humana a cada ano (GORTAZAR et al., 2014). A acidez do estômago constitui uma das maiores defesas do organismo contra patógenos ingeridos, e a perda da acidez normal do estômago tem sido associada à colonização do normalmente estéril trato gastrointestinal superior, por diversos microorganismos (bactérias, vírus, fungos e parasitas) e alteração da microflora intestinal. Pode ainda predispor à pneumonia adquirida na comunidade em idosos, fumantes e em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva (SHEEN; TRIADAFILOPOULOS, 2011; JAGER et al., 2012). A infecção por estes patógenos pode ser responsável pela diarreia que é o efeito adverso mais frequente na terapia crônica com os IBP's, e é a principal causa de retirada desses medicamentos (LODATO et al., 2010). Os IBP's devem ser usados em indicações apropriadas e em doses adequadas para que não se perca indevidamente está “barreira gástrica bactericida” do organismo.

A hipocloridria, em particular na população geriátrica, pode resultar em má-absorção de cálcio. Desta má-absorção pode resultar uma diminuição na densidade óssea, que pode facilitar a ocorrência de fraturas, em combinação com a possível deficiência de vitamina B12 secundária ao uso do OMP, já que a vitamina B12 está envolvida também na atividade osteoblástica e formação dos ossos. Porém estudos existentes fornecem informações contraditórias relacionando os IBP's com a absorção de cálcio (HANSEN et al., 2010; ALI; ROBERTS; TIERNEY, 2009).

O Food and Drug Administration (FDA) anunciou em maio de 2010, que deveria existir uma mudança nas bulas dos IBP's, contendo a informação de indicar um possível risco de fratura com o uso desses medicamentos (MADANICK, 2011).

O ácido gástrico, por um mecanismo de "feedback", inibe a secreção endócrina da gastrina pelas células G localizadas nas glândulas pilóricas (antro). Se a acidez gástrica é nitidamente reduzida, as células G secretam quantidades aumentadas de gastrina, levando à hipergastrinemia. A gastrina é um hormônio trófico, estimula a proliferação e crescimento de certas células e tecidos. A utilização a longo prazo de OMP em humanos pode produzir proliferação de células e tumores carcinóides, porém não foram ainda claramente estabelecidos como uma consequência do uso crônico do medicamento (DE GIACOMO et al., 1990).

Os IBP's são muitas vezes necessários na gravidez, devido aos altos índices de refluxos ácidos, em decorrência de uma diminuição no tônus do esfíncter esofágico inferior, induzida por mudanças hormonais da gravidez, junto com um aumento na pressão intra-abdominal de um útero dilatado, piorando a severidade das náuseas e vômitos. A exposição intrauterina a IBP não foi associada com risco aumentado para malformação congênita, mortalidade ou morbidade (MATOK et al., 2012). Pasternak e Hviid, (2010) em seus estudos com mulheres expostas ao OMP durante o primeiro trimestre da gravidez (n=5082), constataram que houve uma taxa de incidência de 2,9% de defeitos entre nascidos vivos em comparação com 2,6% das mulheres não expostas a qualquer IBP. Há necessidade de mais estudos para comprovar a segurança do uso de IBP por gestantes (ANDERKA et al., 2012).

Certa quantidade de interações fármaco-fármaco tem sido detectada envolvendo o OMP, a maioria das quais devido a sua elevada afinidade para as isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4; o OMP é um forte inibidor da atividade da CYP2C19. Embora de início se acreditasse que o efeito do OMP na CYP2C19 hepática tivesse mais relevância, um número crescente de evidências indica que a sua inibição competitiva da CYP3A4 intestinal pode afetar o metabolismo de primeira passagem de uma série de medicamentos, incluindo os inibidores da calcineurina e outros fármacos (BLUME et al., 2006).

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer ativação hepática pelas enzimas do complexo citocromo P450, particularmente CYP2C19, enzima também envolvida no metabolismo do OMP. A diminuição da conversão do clopidogrel na sua forma ativa pode ser uma das explicações para a resistência a esse fármaco. Isso

acontece porque o OMP inibe competitivamente a CYP2C19. Vários estudos farmacodinâmicos sugerem que o OMP reduz o efeito antiplaquetário de clopidogrel, levantando preocupações de que a dupla utilização do clopidogrel e um IBP pode conduzir a um risco aumentado de efeitos adversos cardiovasculares, em comparação com sujeitos que receberam clopidogrel sem uso de IBP concomitante (BELL et al., 2011).

Em novembro de 2009, o FDA emitiu um alerta aos profissionais de saúde sobre o potencial de interação entre clopidogrel e OMP ou esomeprazol (MADANICK, 2011).

O OMP pode induzir a permeabilidade gástrica para digoxina pelo aumento do pH. O aumento observado no fluxo gástrico após tratamento com omeprazol é contínuo e quase imediato, abrindo a barreira paracelular gástrica (junção estreita) acima do duodeno (GABELLO et al., 2010).

O duodeno, uma vez que é o "destinatário" do conteúdo gástrico, vai ser afetado pelo pH do lúmen gástrico. O uso de IBP altera a absorção intestinal de magnésio a curto prazo (MULLIN et al., 2009).

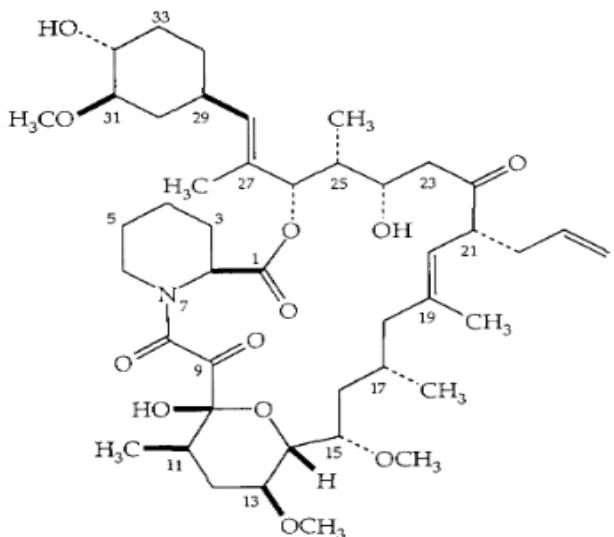
### 1.3 Tacrolimo

Com o advento de novas técnicas cirúrgicas no início do século XX, avanços nos estudos dos imunossupressores e o estabelecimento de transplantes de órgãos com mais segurança, a expectativa de vida aos pacientes transplantados aumentou significativamente. Na década de 60, com o avanço do conhecimento imunológico da rejeição, o uso de imunossupressores começou a ganhar atenção na medicina; dentre eles podemos citar o TCR, que é uma importante droga utilizada no transplante renal (KNOLL; BELL, 1999).

Pacientes em terapia plurimedicationosa necessitam de um monitoramento periódico, especialmente quando utilizam medicamentos com margem terapêutica estreita. Assim, faz-se necessário um acompanhamento periódico dos metabólitos produzidos por esses fármacos no organismo, destacando entre eles os imunossupressores. A terapia imunossupressora teve início em pacientes transplantados para evitar a rejeição de órgãos, na qual havia administração empírica e não monitorada de algumas drogas (DI ELLENHORN et al., 1990; GARCIA et al., 2004).

O TCR, como apresentado na figura 4, é um fármaco imunossupressor, cujo uso principal é após o transplante de órgãos alogênicos, a fim de evitar a rejeição (GUPTA; ADAMIAK; CHOW, 2002).

**Figura 4 - Estrutura química do tacrolimo.**

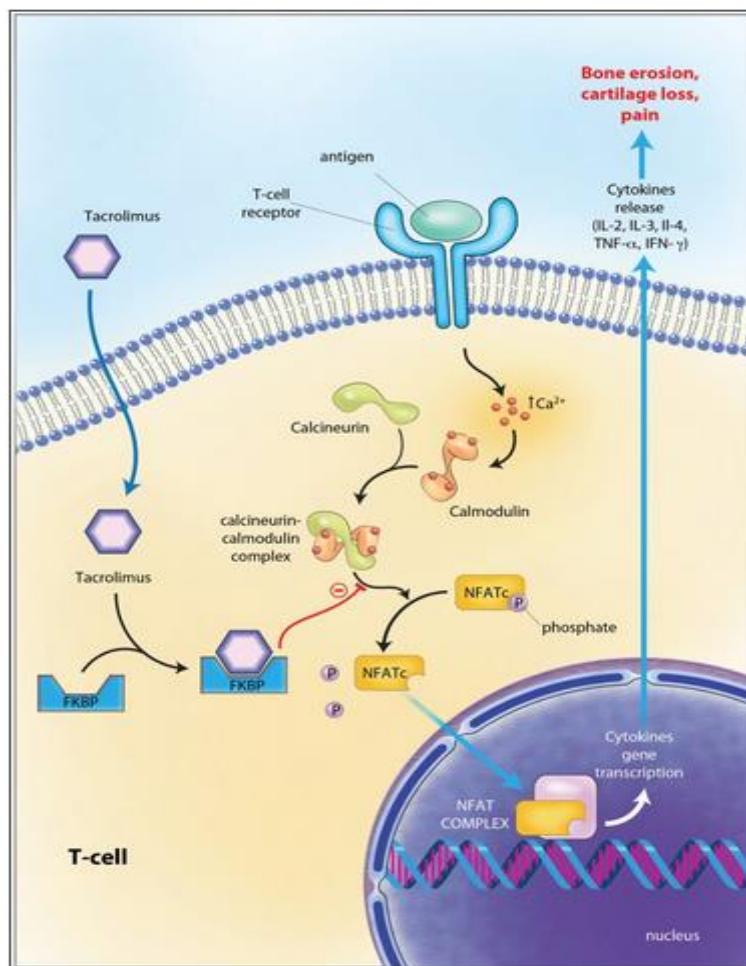


Fonte: (ITOH; NAVIA, 1995).

O TCR foi descoberto em 1984, a partir do caldo de fermentação de uma amostra de solo japonês, que continha a bactéria (actinobactéria) *Streptomyces tsukubaensis* e quimicamente conhecido como um macrolídeo. Possui ponto de fusão a 126°C, é solúvel em metanol, etanol, acetona, acetato de etila, clorofórmio, éter dietílico, pouco solúvel em hexano, éter de petróleo e é insolúvel em água (KINO et al., 1987). O nome tacrolimus é derivado, tendo o 't' para Tsukuba (o nome da montanha onde a amostra de solo foi extraída), 'acrol' para macrolídeo e 'imus' para imunossupressor (GUPTA;ADAMIAK; CHOW, 2002). O TCR se difunde para o citoplasma das células-alvo (célula T ou linfócito T). Uma das vias das células-alvo inibida pelo TCR é a da transdução do sinal, ativada pelo receptor da célula T. Essa ativação causa, entre outras alterações, aumento do cálcio intracelular, o que ativa serina-treonina fosfatase  $\text{Ca}^{2+}$  dependente, conhecida como calcineurina. Um substrato da calcineurina, um componente citoplasmático NFAT (NFATc – fator nuclear das células T ativadas) passa do citoplasma para o núcleo depois da desfosforilação. Ao associar-se a outros componentes nucleares do NFAT (NFATn),

este substrato da calcineurina regula a transcrição de muitos genes, incluindo aqueles que codificam a interleucina-2 (IL-2), o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), o interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e outras citocinas. O TCR, associado à sua proteína de ligação, FKBP (proteína de ligação do TCR) se une de forma estável à calcineurina na superfície endofacial das células T e inibe a atividade catalítica da calcineurina e, como consequência, a translocação nuclear do NFAT, suprimindo assim, a imunidade (Figura 5).

**Figura 5 - Mecanismo de ação celular do tacrolimo.**



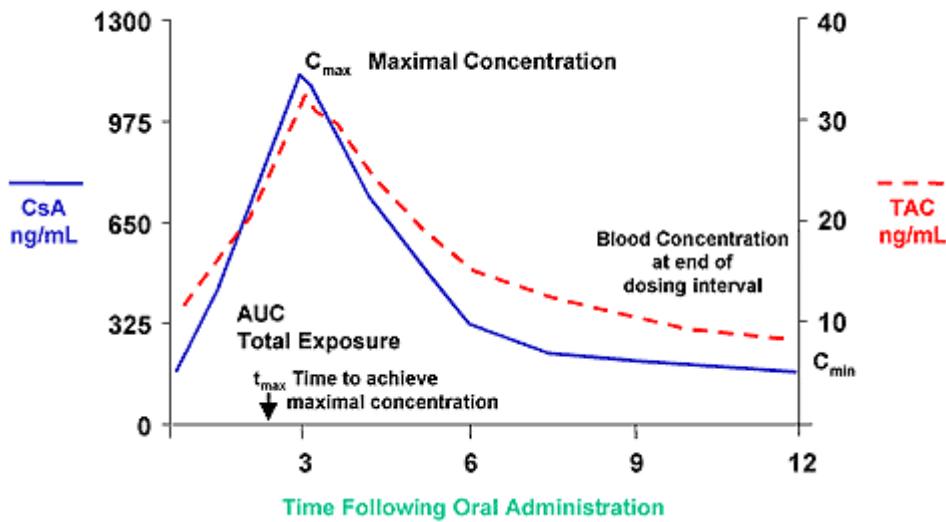
Fonte: (DUTTA; AHMAD, 2011).

Sua massa molar é de 804,018 g/mol, possui 44 átomos de carbono, 69 de hidrogênio, 1 de nitrogênio e 12 de oxigênio em sua fórmula química ( $C_{44}H_{69}NO_{12}$ ). Este composto pertence à classe dos macrolídeos lactâmicos. São policetídeos cíclicos, contendo tanto uma amida cíclica e um grupo éster cíclico. O TCR foi

aprovado pelo FDA em 1994 para uso em transplante de fígado, e sua utilização estendida para transplantes de rim, coração, intestino delgado, pâncreas, pulmão, traqueia, pele, córnea e membros (PETERS et al., 1993). Também tem sido usado como preparação tópica, no tratamento de dermatite (eczema) atópica, por suprimir a inflamação de uma forma semelhante aos esteroides, mas não é tão potente, sendo uma vantagem importante, pois pode ser utilizado diretamente na face (HANIFIN et al., 2005). A farmacocinética do TCR é bastante complexa. A biodisponibilidade deste fármaco é variável e incompleta, girando em torno de 4 a 89% (BARROS et al., 1987), com biodisponibilidade oral em crianças de 7 a 55% e adultos de 7 a 32% (LACY, 2012). A sua excreção dá-se pela bile após o metabolismo, aproximadamente 93% pelas fezes e menos de 2% como fármaco inalterado na urina (CHRISTIANS et al., 1996); isso indica que as alterações na função renal não são susceptíveis de afetar a eliminação do TCR. A meia-vida deste fármaco é variável, de 2,1 a 36 horas, com média de dez horas em sujeitos transplantados e 23 a 46 horas em voluntários saudáveis, sua depuração plasmática (clearance) é de 5,8 a 103 mL/min/kg, sendo mais frequente em crianças e reduzida no caso de disfunções hepáticas (STAATZ; TETT, 2004).

O TCR possui absorção rápida, com concentração plasmática alcançada dentro de 0,5 a 4 horas, sendo o pico de concentração em aproximadamente 2 horas (Figura 6). A biodisponibilidade absoluta varia entre 6 e 56% (média de 25%) em sujeitos transplantados com vários graus de disfunção hepática. Este imunossupressor é altamente distribuído em células vermelhas do sangue. O TCR é eliminado principalmente por metabolismo hepático em oito possíveis metabólitos (o principal deles é o 31-dimetil TCR, que mostra mesma atividade que o TCR (*in vitro*)). A eliminação do fármaco também é susceptível à indução e inibição de enzimas hepáticas de metabolização da droga. Estas observações indicam que a disfunção hepática irá prejudicar a eliminação deste fármaco. O TCR não sofre interferência da bile na absorção, o que é uma grande vantagem no caso de transplantes hepáticos, fator crucial que levará a uma melhor ação desse medicamento (VENKATARAMANAN et al., 1995; VENKATARAMANAN et al., 1991).

**Figura 6** - Curvas de absorção de tacrolimo e ciclosporina.



Fonte: (SMITH, 2002).

Na distribuição, o TCR apresenta uma afinidade de 99% com as proteínas plasmáticas, principalmente a albumina e alfa-1-glicoproteína ácida. O valor de distribuição varia em torno de 0,55 a 2,47 L/kg em um indivíduo normal. Em indivíduos com danos hepáticos, há uma variação de 3,1 a 3,9 L/kg e em crianças é de 0,5 a 4,7 L/kg (LACY, 2012). O TCR não é dialisável, isto pode estar relacionado com a extensa ligação a proteínas do sangue e ao grande volume de distribuição da droga. O TCR é semelhante a ciclosporina em termos do grau de absorção e metabolismo. As concentrações plasmáticas do TCR são normalmente mais elevadas em sujeitos com disfunção hepática, quando comparados com os sujeitos com função hepática normal. Num teste *in vitro*, mais de 90% dos linfócitos são inibidos, usando plasma de sujeitos com concentração de 0,8 ng/mL de TCR (Venkataraman et al., 1991). A metabolização é mediada pelas enzimas 3A4 e 3A5 do Citocromo P450 no fígado e intestino (CHRISTIANS et al., 1996; PREISSNER et al., 2010). As enzimas CYP3A catalisam a oxidação de várias drogas lipofílicas como, por exemplo: inibidores da calcineurina, nifedipina e eritromicina (MATSUDA et al., 1996). Já foram identificadas 57 CYP's humanas, ordenadas em 18 famílias e 43 subfamílias, a CYP3A4 é capaz de metabolizar pelo menos 422 drogas (PREISSNER et al., 2010). Particularmente, a enzima CYP3A5 desempenha um importante papel na farmacocinética do TCR (DAI et al., 2006). A coadministração de rifampicina reduz显著mente a biodisponibilidade do TCR em

14,4%, muito provavelmente através da indução da CYP3A e/ou glicoproteína P (P-gp) no intestino. Com o cetoconazol (que devido sua hepatotoxicidade, não está sendo mais utilizado por via oral), um inibidor potente da CYP3A, aumentou a biodisponibilidade de TCR em 14% em sujeitos com transplante renal (ZHENG et al., 2012). Segundo Hosohata et al., (2009) estudos sobre transplantes de fígado apresentaram significativa associação entre polimorfismos nos genes CYP2C19 e CYP3A5 e doses ajustadas de TCR.

### *1.3.1 Tacrolimo em gestantes*

Trabalhos realizados com o monitoramento de TCR durante a gestação sugeriram que a atividade intrínseca da CYP3A aumenta em 25 a 100% durante a gestação. O volume sanguíneo aumenta, diminuindo a concentração de hematócrito e a concentração de proteínas plasmáticas, contribuindo assim para um aumento da fração livre do TCR no plasma. Na gestação, as concentrações de TCR não ligados podem aumentar em quase duas vezes, em relação ao pós-parto, o que pode ter importantes implicações clínicas (ZHENG et al., 2012). Segundo Zheng et al., (2012) deve-se titular o TCR durante a gravidez e pós-parto, para manter as concentrações mínimas do fármaco no sangue da gestante. Kainz et al., (2000) em uma análise retrospectiva de 100 gestações de 84 mulheres que receberam TCR para imunossupressão terapêutica, antes e durante a gestação, 71 gestações evoluíram, resultando em 68 nascimentos e 24 abortos espontâneos ou eletivos. Quatro dos 68 recém-nascidos sobreviventes tinham malformações congênitas, enquanto que nenhum dos 24 fetos abortados exibiu malformações detectáveis. A idade gestacional foi fornecida por 63 dos recém-nascidos, revelando uma taxa de prematuridade de 59% (nascidos em menos de 37 semanas após a concepção). Embora a média de peso ao nascer tenha sido 2573 gramas, apenas 10% das crianças estavam fora da faixa de peso ao nascer.

Quanto ao uso de inibidores da calcineurina (TCR ou ciclosporina) em gestantes, há três recomendações pertinentes: 1<sup>a</sup>- Episódios de rejeição aguda são incomuns, mas podem ocorrer. Portanto, a imunossupressão deve ser reajustada, imediatamente após o parto. 2<sup>a</sup>- Pré-eclâmpsia se desenvolve em 30% das grávidas transplantadas, especialmente aquelas com hipertensão arterial prévia. Assim, a pressão sanguínea, a função renal, proteinuria e peso devem ser monitorados cada

2 a 4 semanas, com mais atenção durante o terceiro trimestre. Os agentes anti-hipertensivos devem ser mudados para aqueles tolerados durante a gravidez. 3ª- A terapia imunossupressora baseada na ciclosporina ou TCR, com ou sem esteroides e azatioprina, pode ser continuada em mulheres com transplantes renais durante a gravidez. Devido à transferência das drogas para o leite materno, a amamentação não é recomendada (GRIMER, 2007).

### 1.3.2 Administração oral do tacrolimo

Hashida et al., (2001) em seus estudos, sugeriram que a posologia do TCR deve ser definida com consideração de alguns fatores, tais como a expressão de moléculas de barreira de absorção, entre elas a variação intestinal do nível de MDR1 (gene de multirresistência à droga). Quanto maior o teor de MDR1, menor a biodisponibilidade de imunossupressores. A P-gp é o produto do MDR1, responsável pelo transporte de efluxo de xenobióticos, incluindo fármacos, para a parte externa das células do fígado, rins, cérebro e trato gastrintestinal. A P-gp afeta a farmacocinética de diversos fármacos distintos, estrutural e farmacologicamente. Uma inibição ou indução da P-gp mediante a coadministração de fármacos, alimentos ou constituintes de extratos vegetais, pode resultar em interação farmacocinética, causando toxicidade ou subtratamento. A P-gp deve controlar o acesso de fármacos ao metabolismo intracelular da CYP3A. A P-gp apresenta um papel de proteção contra agentes estranhos ao organismo, excretando estes componentes na bile, urina, lúmen intestinal e também prevenindo sua acumulação no cérebro.

Os inibidores da P-gp (ex. OMP), podem aumentar a acumulação intracelular de seus substratos (ex. TCR), através da diminuição do transporte de efluxo desses, da porção basal, para a apical, das células (HEBERT, 1997). O aumento da permeabilidade à droga, após a inibição da P-gp, permite uma previsão razoável do provável impacto que a P-gp terá sobre os níveis da droga no plasma, após a administração oral. No intestino, os níveis elevados de P-gp expressos podem limitar diretamente a absorção pela via oral (COLLETT et al., 2004).

Em seus estudos, Oellerich et al., (1998) demonstraram que o nível residual mínimo do TCR no sangue total deve ser mantido entre 5 e 15 ng/mL, para obter ótima eficácia e segurança em sujeitos transplantados renais.

Segundo Brasil, (2012), a administração deve ser de 0,1 a 0,2 mg/Kg de peso, duas vezes ao dia (BID), por via oral. Como protocolo inicial do tratamento, propõe-se usar a ciclosporina ou TCR nos tratamentos com imunossupressores. Assim, recomenda-se o monitoramento de ambas as drogas semanalmente, através do nível sanguíneo nos primeiros 3 meses de tratamento, mensalmente no primeiro ano, e de 2 a 3 meses de acordo com as visitas ambulatoriais do paciente. A dose deve ser ajustada, para manter a concentração sanguínea do TCR, em torno de 10 ng/mL nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 a 8 ng/mL após este período. Esse monitoramento clínico e laboratorial dos níveis de TCR e ciclosporina, deve ser monitorado com a realização de hemograma, dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas.

O tempo máximo de absorção varia de 0,5 a 4 horas e, se administrado junto com alimentos, há uma diminuição significativa nos níveis de absorção do TCR em cerca de 27% e esta redução pode ser mais pronunciada após refeição rica em gordura. As isoformas CYP3A (3A4 e 3A5) são responsáveis por um extenso metabolismo da droga. A P-gp, (P de permeabilidade), através de um efluxo transportador, transfere o TCR do enterócito de volta para o lúmen do intestino. Assim, extenso metabolismo e efluxo pela P-gp pré-sistémica limita a biodisponibilidade oral (ZHENG et al., 2012; SAEKI et al., 1993; WANDEL et al., 1999). O TCR tem a bile como a via mais importante de eliminação. O pH alcalino favorece a absorção do TCR, sendo melhor absorvido no duodeno e no jejuno do que no estômago (STAATZ; TETT, 2004; VENKATARAMANAN et al., 1991; TSUCHIYA et al., 2004).

Recomenda-se administrar o TCR de liberação prolongada uma vez ao dia (MID), com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição; engolir inteiro, não mastigar, esmagar ou dividir. O TCR de liberação imediata pode ser administrado BID, sem ou com alimentos, se intolerância gastrointestinal, sendo consistente com o tempo e composição das refeições; ingerir com um copo de água (UPTODATE, 2014).

Em seu estudo, Armstrong e Oellerich, (2001) sugeriram que resultados de testes de dosagens utilizando o TCR, após transplantes hepáticos e renais, apresentam uma elevada eficácia na rejeição aguda; porém, efeitos colaterais nefro e neurotóxicos têm sido frequentes.

O TCR pode ser o imunossupressor de escolha para minimizar desconfortos gástricos e diminuir os riscos de instabilidade das drogas imunossupressoras. Em um relato de caso sobre um transplante de pulmão, uma sujeito que teve a substituição da ciclosporina pelo TCR apresentou uma melhora significativa na disfunção gástrica (PIRSCH et al., 2000; GARCIA et al., 2004).

Como um agente imunossupressor, o TCR é utilizado em sujeitos transplantados, visando evitar a rejeição. A mediação do metabolismo do TCR, pode ser explicada pelas isoenzimas 3A4 e 3A5 do Citocromo P450 (HOSOHATA et al., 2008).

### *1.3.3 Possíveis interações entre tacrolimo e inibidores da bomba de prótons*

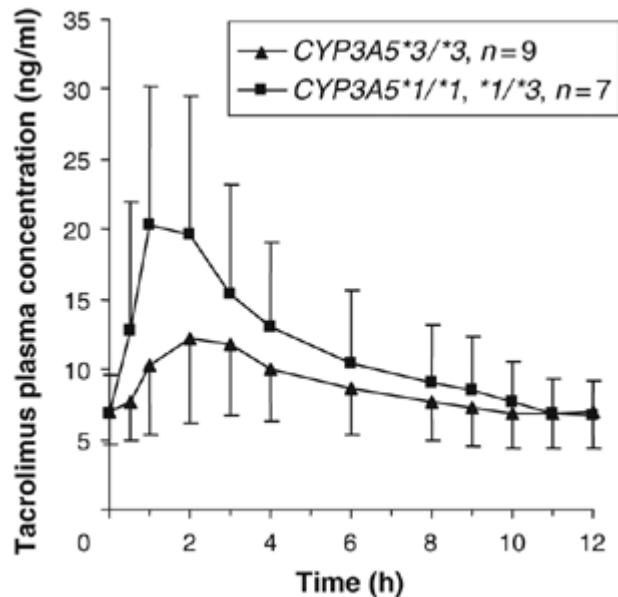
O OMP tem seu metabolismo mediado pela ação da enzima Citocromo P450 (ANDERSSON et al. 1993; PEARCE et al., 1996 ), mais especificamente pelos genótipos CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5; inibe a atividade da CYP2C19 e induz a CYP1A2 (WAGNER et al., 2011).

Os IBP's são administrados em conjunto com o TCR, em pacientes que sofrem de patologias gástricas em decorrência de transplantes. Devido ao TCR e os IBP's, dividirem a mesma via metabólica (CYP3A4), há a ocorrência de interações medicamentosas, quando os dois são administrados em conjunto (TAKAHASHI et al., 2007; KATSAKIORI et al., 2010). O OMP é metabolizado em sua maioria pela via CYP2C19, e em sua minoria pela via CYP3A4. Em caso de mutação do gene CYP2C19, ou na administração de altas doses de OMP (>40mg/dia), a via CYP3A4 torna-se a principal via de eliminação do OMP, levando a inibição do metabolismo do TCR (KATSAKIORI et al., 2010; MOREAU et al., 2006). Em estudos realizados por Christians et al., (1996) e Matsuda et al., (1996) utilizando fígado humano, observou-se que o OMP inibe a mediação da via CYP3A4 do TCR, por competitividade.

Em seus estudos Hosohata et al., (2008) e Homma et al., (2002) encontraram interações droga-droga entre lanzoprazol e TCR, porém não houve interações com o rabeprazol em sujeitos transplantados com alterações nos genes CYP2C19, podendo assim sugerir o uso do rabeprazol em sujeitos após sofrerem transplantes. Hosohata et al., (2009) descreveram interações droga-droga clinicamente relevantes entre o TCR e o OMP, em sujeitos variantes do gene CYP2C19. Como os genes CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5 são responsáveis pelo metabolismo dos IBP's, há

uma inibição do metabolismo de TCR, mediado pelo gene CYP3A4 e CYP3A5, em sujeitos que possuem alelos variantes do gene CYP2C19, elevando assim a concentração de TCR não metabolizado no sangue. Alterações no gene CYP3A5 podem revelar uma potencial interação entre drogas, mediada pelo gene CYP3A4, que são responsáveis pelo metabolismo do TCR e do OMP. O gene CYP3A5 pode ser responsável por mais de 50% da via hepática da família CYP3A, em indivíduos que expressam essa alteração genética. Assim, esse fator genético é o principal responsável na variação farmacocinética de drogas que são metabolizadas pela via CYP3A. Polimorfismos do gene CYP3A5 apresentam grande relevância para o metabolismo do TCR, quando comparados aos do gene CYP3A4. Um polimorfismo mais relevante no gene CYP3A5 é o CYP3A5\*1 (A6986G), que está localizado no intron 3 (KATSAKIORI et al., 2010). Em seus estudos, Tsuchiya et al., (2004) sugeriram que a avaliação pré-transplante de polimorfismos da CYP3A5 (Figura 7), poderia ser uma medida útil para determinar a dose apropriada de TCR, minimizando assim riscos de sub ou sobre imunossupressão.

**Figura 7** - Concentrações de tacrolimo com polimorfismo da CYP3A5.



Fonte: (RENDERS et al., 2006).

## 2 INTRODUÇÃO

As interações farmacológicas entre o TCR e OMP, descritas na literatura, se baseiam principalmente nas vias metabólicas comuns, utilizadas por ambos medicamentos (MARCHETTI et al., 2007), que podem resultar em elevações da concentração plasmática de TCR. O TCR é uma droga imunossupressora amplamente utilizada em receptores de órgãos pós-transplantes (MAGUIRE; FRANZ; HAINS, 2011), mas com uma janela terapêutica estreita (entre 5 e 15 ng/mL). Os efeitos adversos do TCR incluem neurotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade gastrintestinal, hipercalemia, hipertensão arterial e hipertrofia do miocárdio, causados por altas concentrações séricas de TCR. Nível sub-terapêutico de TCR pode resultar em rejeição aguda de órgãos transplantados. Assim, os fatores que afetam a absorção, distribuição ou metabolização de TCR são de fundamental importância clínica (PATEL et al., 2012). Sua absorção ocorre principalmente no duodeno e jejuno (STAATZ; TETT, 2004; TSUCHIYA et al., 2004, VENKATARAMANAN et al., 1995; VICARI-CHRISTENSEN et al., 2009) e pode ser facilitada em meio alcalino (VENKATARAMANAN et al., 1991). Por outro lado, o OMP é um IBP das células parietais do estômago e, ao reduzir a acidez gástrica, é capaz de liberar para o duodeno um conteúdo mais alcalino (JONES et al., 1987).

Estudos apontam que ainda existe controvérsia se a interação farmacológica entre o TCR e o OMP, possui relevância clínica (PASCUAL et al., 2005).

No entanto, a grande maioria dos trabalhos científicos não estudou as interações entre OMP e TCR sob o ponto de vista da alcalinização do conteúdo gástrico promovida pelo OMP. Este aumento do pH pode ser facilitador de uma melhor absorção intestinal do TCR, como discutido nesta revisão. Uma vez que, na prática clínica, o OMP é ingerido antes das refeições e do TCR, as curvas de absorção podem se tornar coincidentes em determinados períodos, e com isto a alcalinização do conteúdo intestinal pode intensificar a absorção do TCR, elevando seu pico de concentração (2 horas).

Esta possibilidade é a justificativa para o desenvolvimento do presente trabalho.

### 3 OBJETIVOS

- Identificar se há aumento ou diminuição da concentração de tacrolimo quando administrado após o omeprazol.
- Determinar a frequência de sujeitos que aumentaram, em 2 horas, a biodisponibilidade de tacrolimo após o uso do omeprazol.

## 4 HIPÓTESES

**H<sub>0</sub>:** O omeprazol não aumenta a biodisponibilidade do tacrolimo, em 2 horas.

**H<sub>1</sub>:** O omeprazol aumenta a biodisponibilidade do tacrolimo, em 2 horas.

## 5 AMOSTRA

Até a presente data, nas bases de dados disponíveis, nenhum autor apresentou um estudo com a absorção, a curto prazo, do TCR após a possível alcalinização do intestino pelo OMP.

Para tanto, foi realizado um estudo piloto para verificar as frequências de aumentos das concentrações séricas do TCR, em duas horas, após a ingestão do OMP.

Segundo Beaton et al., (2000) um estudo piloto ou pré-teste ideal deve ter de 30 a 40 indivíduos.

Em regra, para a realização do estudo piloto, o tamanho da amostra não necessita ser superior a 10% do tamanho da amostra pretendida (CANHOTA, 2008).

A amostra inicial do nosso estudo foi composta de 30 sujeitos de pesquisa.

## 6 SUJEITO DA PESQUISA E MÉTODO

### 6.1 Sujeito da pesquisa e método

Este ensaio clínico (estudo piloto) randomizado, duplo cego, cruzado contra placebo, foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG), localizado na cidade de Uberlândia – MG e a coleta dos dados foi realizada no período de 3 de maio a 7 de novembro de 2013.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, localizado na Universidade Federal de Uberlândia, de acordo com o parecer nº 192.588 de 01/02/2013 (ANEXO A).

### 6.2 Critérios de inclusão e exclusão

- Critérios de inclusão
  - a) Ser transplantado renal.
  - b) Estar em uso de omeprazol e tacrolimo, simultaneamente.
  - c) Ter idade  $\geq$  18 anos.
  - d) Residir em Uberlândia.
  - e) Assinar o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I).
- Critérios de exclusão
  - a) Não cumprir o protocolo.
  - b) Mudar de terapia antes de cumprir o protocolo.
  - c) Se do sexo feminino, estar grávida.
  - d) Ser hepatopata.
  - e) Ser incapaz.
  - f) Desistir do estudo, mesmo após ter assinado o TCLE.

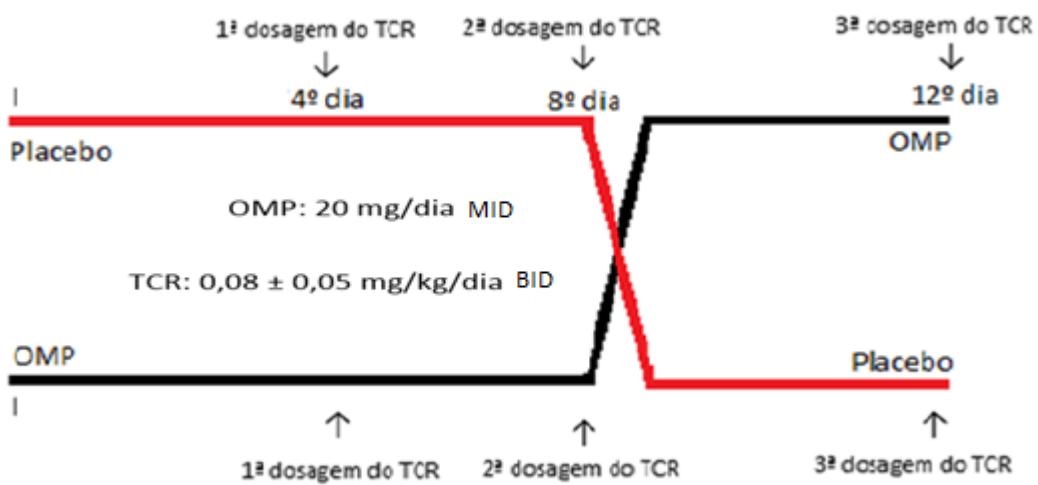
### 6.3 Administração da droga e ensaio clínico

Tratou-se de um estudo piloto, duplo cego, cruzado contra placebo, onde o próprio sujeito foi o controle dele mesmo. Os sujeitos da pesquisa foram convidados a participar voluntariamente, após esclarecimentos sobre o estudo e mediante consentimento oral e assinatura do TCLE. Foi assegurada a confidencialidade dos

dados e a segurança na participação, com relação à saúde e ao tratamento.

Para que o estudo pudesse ser randomizado, cego (para os sujeitos da pesquisa e pesquisadores) e que não houvesse distinção entre o medicamento OMP (20 mg, MID) e o placebo (ambos em grânulos) usados no estudo, foram realizados sorteios aleatórios, pela farmacêutica da farmácia de manipulação onde os mesmos foram produzidos, anotando os resultados no Formulário de sorteio de horários do OMP e Placebo (APÊNDICE II), sendo os dados lacrados até o fim do estudo. Assim, foram sorteados 30 números para randomizar o ensaio. Os 15 primeiros sorteados, ingeriram OMP às 6 horas nos 8 primeiros dias e placebo às 6 horas nos 4 últimos dias da pesquisa. Os 15 restantes ingeriram o placebo às 6 horas nos primeiros 8 dias e OMP às 6 horas nos últimos 4 dias da pesquisa, conforme apresentado na figura 8. Era fornecido também, de forma cega, OMP/placebo para ser ingerido às 10 horas. Portanto todos os trinta sujeitos usaram o OMP e o placebo, a única diferença foi que a metade usou o OMP às 6 horas, nos primeiros dias de pesquisa e o restante usou nos últimos dias. Os sujeitos anotavam os horários de ingestão do OMP/Placebo e TCR no Formulário de ingestão do omeprazol e tacrolimo (APÊNDICE III), para evitar esquecimento e padronização nos horários de ingestão das drogas.

**Figura 8 -** Esquema de omeprazol e placebo utilizados no estudo.



Fonte: (PELOSO, 2014)

Os primeiros 4 dias foram para fase de adaptação “running” e correção de

possíveis erros de protocolo, descartando a primeira (4º dia) coleta, a fim de que o primeiro resultado de TCR não tivesse viés de horário de ingestão da droga. Já a segunda (8º dia) e a terceira (12º dia) coletas foram usadas para avaliação dos níveis séricos do TCR. O TCR foi ingerido, em seu horário padrão (às 8 horas e às 20 horas), média:  $0,08 \pm 0,05$  mg/kg de peso/dia BID. Todas as coletas foram realizadas no período da manhã às 10 horas, ou seja, 2 horas após a ingestão do TCR para coincidir com o pico máximo de absorção do imunossupressor, e em jejum alimentar de 3,5 horas (Os sujeitos foram orientados a ter um desjejum leve, café com leite e torrada, às 6:30 horas).

Os sujeitos responderam a um questionário que contemplava questões sobre dados pessoais, doenças e comorbidades, tratamento clínico, medicamentos em uso, inclusive aqueles de venda livre (OTC), história de etilismo (diário, semanal, mensal ou ausente), tabagismo atual (sim ou não), drogas ilícitas, café, chás e ervas medicinais. Os OTC's e hábitos de vida foram analisados para definir variáveis de confundimento. Foram coletados também os resultados de outros exames laboratoriais do sujeito, próximos ao período da pesquisa e os resultados da quantificação sérica do TCR, sendo anotados no Formulário de coleta de resultados e questionário (APÊNDICE IV).

A aplicação do questionário foi assistida pelo pesquisador, tornando possível a obtenção de dados demográficos (cor da pele, sexo e idade etc.), informações sobre o uso de tabaco e álcool, prática de atividades físicas, comorbidades e medicamentos em uso, índice de massa corporal, tempo de transplante renal, origem do doador do rim (vivo ou cadáver) etc.

## **7 LOCAL DO ESTUDO**

Os sujeitos do presente estudo foram recrutados no Ambulatório de Nefrologia do HC-UFU. Os testes de tacrolimo sérico foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU.

## 8 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

### 8.1 Protocolo do estudo

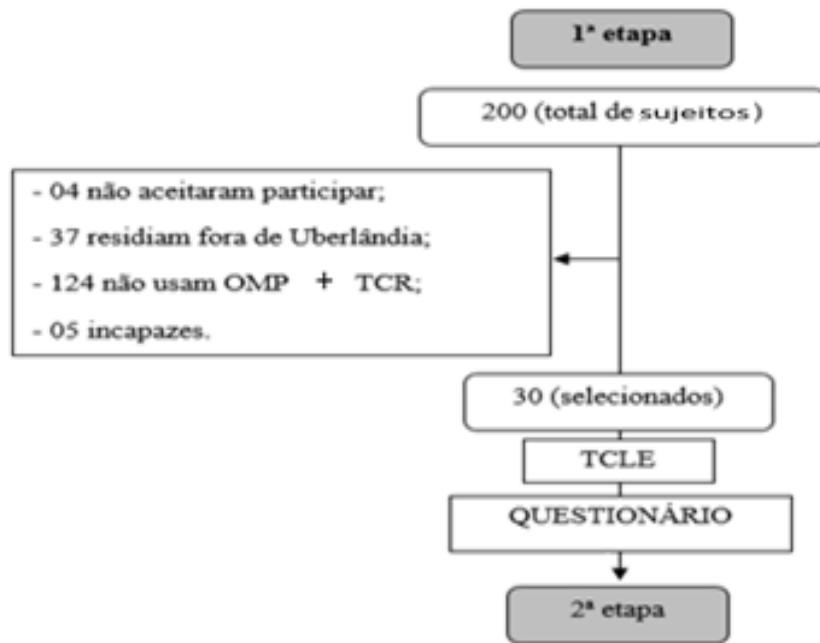
Os sujeitos do Ambulatório de Nefrologia do HC-UFU que atenderam os critérios de inclusão foram abordados individualmente, orientados a respeito da pesquisa, seus objetivos, importância e riscos, convidados a participar voluntariamente e, em seguida, assinaram o TCLE.

A coleta dos dados foi realizada em duas etapas, sendo que na primeira foram aplicados o questionário e a coleta de informações no prontuário; e na segunda, foram realizadas três coletas de sangue com intervalo de quatro dias para dosagem de tacrolimo, após a ingestão do OMP/placebo, que era fornecido de forma cega e randomizada, ou seja o primeiro a aceitar a participar da pesquisa usou o lote 1, o segundo o lote 2 e assim por diante até completar os trinta lotes sorteados.

#### 8.1.1 1<sup>a</sup> Etapa

Após leitura de 200 prontuários de sujeitos do Ambulatório de Nefrologia do HC-UFU, 124 não usavam OMP e TCR simultaneamente, foram selecionados 76 sujeitos; destes, 04 recusaram-se a participar, 37 residiam fora de Uberlândia, 05 eram incapazes. Participaram da primeira etapa, correspondente ao questionário, 30 sujeitos (Figura 9).

**Figura 9 - Fluxograma da 1<sup>a</sup> etapa.**

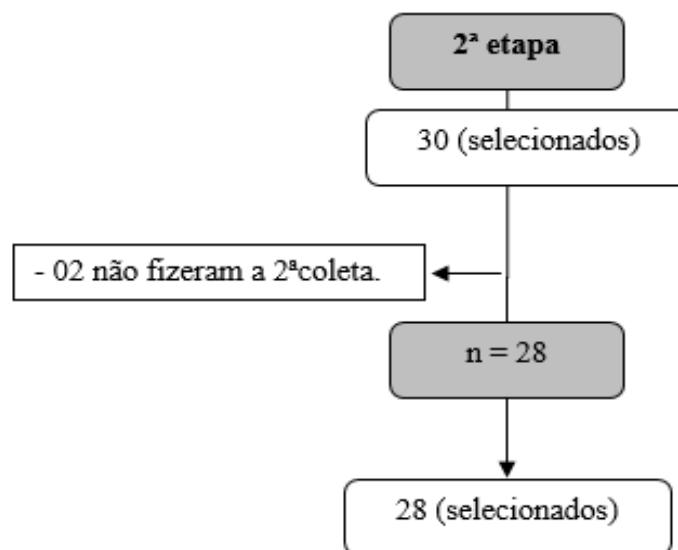


Fonte: (PELOSO, 2014).

#### 8.1.2 2<sup>a</sup> Etapa

Dos 30 selecionados, 2 não fizeram a 2<sup>a</sup> coleta, restando 28 sujeitos (Figura 10).

**Figura 10 - Fluxograma da 2<sup>a</sup> etapa.**



Fonte: (PELOSO, 2014).

## 8.2 Coleta de dados dos prontuários

Os dados dos prontuários foram adquiridos através do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU), usados na instituição envolvida.

Foram extraídas dos prontuários informações a respeito do tempo de tratamento e os resultados dos últimos exames laboratoriais realizados, para verificar o estado geral do sujeito.

## 8.3 Dosagem do tacrolimo

Para as dosagens do TCR utilizou-se o teste de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas para a determinação quantitativa de TCR em sangue total humano (CMIA) e o aparelho ARCHITECT i 1000 SR (Abbott Lab. Brasil), durante a rotina diária do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFG. As amostras de sangue foram coletadas e preparadas da seguinte forma:

Foi homogeneizado o frasco de micropartículas, antes de colocar o kit reagente Architect Tacrolimo no aparelho ARCHITECT i 1000 SR. Verificou-se que todos os reagentes necessários estavam presentes: Microparticles (micropartículas revestidas de anticorpos anti-tacrolimo, de camundongo, monoclonais, em tampão EDTA com estabilizante de proteína bovina, conservantes: azida sódica e ProClin 950); Conjugate (conjugado de tacrolimo marcado com acridínio em tampão citrato com estabilizante de proteína bovina, conservante: ProClin 300); Assay Diluente (diluente de ensaio contendo tampão MES e cloreto de sódio, conservantes: ProClin 950 e ProClin 300).

O intervalo de medição para o ensaio ARCHITECT Tacrolimo é de 2 ng/mL (valor mínimo reportável baseado na sensibilidade funcional) a 30 ng/mL.

As amostras com uma concentração de TCR > 30,0 ng/mL foram diluídas pelo procedimento de Diluição Manual (150 µL da amostra do sujeito e 150 µL do Calibrador A ARCHITECT).

As amostras de sangue (3 amostras de 5 mL) dos sujeitos foram coletadas em tubos de EDTA, às 10 horas (duas horas após a ingestão do imunossupressor) e 3,5 horas de jejum alimentar, com intervalos de 4 dias, as amostras foram rotuladas com o horário de coleta e última administração da droga.

Após homogeneização do tubo de EDTA com a amostra de sangue total do sujeito, foi pipetado 200 µL e adicionado 200 µL do reagente de precipitação (solução de sulfato de zinco em metanol e etilenoglicol) de sangue total ARCHITECT Tacrolimo em um tubo de centrifuga com tampa. Foi agitado no homogeneizador vigorosamente por 5-10 segundos, utilizando a velocidade máxima do aparelho. Foi feita inspeção visual para garantir que a mistura da amostra com o Reagente de Precipitação estivesse uniforme, consistente e homogênea. Foi colocado o tubo numa microcentrífuga de laboratório, equilibrando o rotor, centrifugado a 13000 rpm por 10 minutos. Foi removido cada tubo da centrífuga e inspecionado para detectar se o sedimento ficou bem formado e se o sobrenadante ficou límpido. Foi destampado cada tubo e decantado (vertido) o sobrenadante em um tubo de Pré-tratamento de Transplante quando o ARCHITECT i 1000 SR estava pronto para receber as amostras.

Antes de introduzir as amostras no ARCHITECT, foi feita a calibração com os controles: baixo (3,8-5,7 ng/mL), médio (6,8-10,3 ng/mL) e alto (12,2-18,4 ng/mL).

Todo o processo de precipitação até a introdução da amostra no aparelho ARCHITECT deve ser inferior ao tempo de 30 minutos, devido ao reagente de precipitação ser volátil.

Armazenamento das amostras: Podem ser armazenadas por até 7 dias antes do ensaio a 2-8°C. Caso o ensaio seja adiado por mais de 7 dias, congelar as amostras (-10°C ou temperatura inferior). As amostras devem ser completamente homogeneizadas após o descongelamento para garantir a consistência dos resultados. A recuperação do TCR em amostras congeladas de sangue total tem sido reportada em > 90% em 6 meses, mas uma perda de 46% ocorre após 9 meses (ARCHITECT... 2012).

#### 8.4 Análise estatística

O estudo piloto foi um ensaio clínico duplo cego, enfocando aspectos relacionados à interação e absorção medicamentosa.

Estatísticas descritivas foram obtidas, bem como análise gráfica por meio do gráfico Box Plot. Além disso, comparações entre as médias da Variação da Concentração de TCR para sujeitos com ingestão de OMP/placebo antes do TCR foram feitas, utilizando-se a análise paramétrica com o teste "t" de Student para

amostras emparelhadas, sendo que o nível de significância adotado foi de 5% ( $P < 0,05$ ).

As análises estatísticas foram executadas com uso do Action ([www.portalaction.com.br](http://www.portalaction.com.br) - Estatcamp), um suplemento livre (gratuito) para o Microsoft Excel®, baseado no software R 2.6.1 para Windows®.

## 8.5 Riscos e benefícios

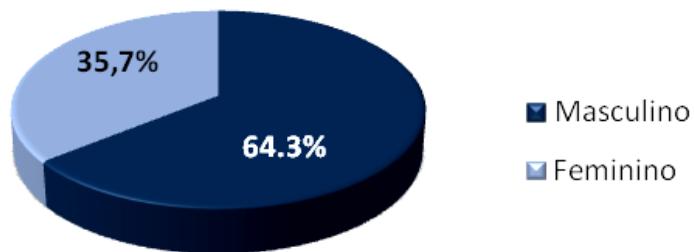
A realização deste estudo não ofereceu riscos no que se refere a danos físicos, psíquicos, morais ou espirituais, por se tratar de uma rotina normal do sujeito, ou seja, a coleta de sangue é feita regularmente para testar níveis séricos de TCR e outros exames, sendo que, neste ensaio, foram três coletas em 12 dias. O pesquisador responsável tomará providências para que não ocorra vazamento de informações pessoais (o processo todo foi sigiloso). Tendo como benefício para o sujeito de pesquisa, contribuir com propostas terapêuticas com menos efeitos adversos, podendo melhorar a sobrevida das pessoas transplantadas.

## 9 RESULTADOS

### 9.1 Levantamento demográfico

A amostra consistiu de 28 sujeitos. Destes, 64,3% eram homens e 35,7% mulheres (Figura 11). A proporção de brancos e pardos foi a mesma (46,4%), os casados ou em união estável representaram 50% do total, seguidos de 35,7% de solteiros e 14,3% de separados ou viúvos. A idade média dos sujeitos foi  $43 \pm 13$  anos.

**Figura 11** - Proporção de cada gênero.



Fonte: (PELOSO, 2014).

### 9.2 Consumo de álcool e uso de tabaco

Os sujeitos da pesquisa não possuíam perfil ligado ao vício uma vez que cerca de 89% deles declararam não consumir álcool e quanto ao histórico de seus familiares no que diz respeito ao fumo, aproximadamente 61% não faziam uso do cigarro (Tabela 1).

**Tabela 1** - Consumo de álcool e histórico familiar relacionado ao Fumo.

<b>Consumo de álcool</b>		
Não	25	89,29%
Diariamente	0	0,00%
Semanalmente	2	7,14%
Mensalmente	1	3,57%
<b>Histórico Familiar quanto ao Fumo</b>		
Sim	11	39,29%
Não	17	60,71%

Fonte: (PELOSO, 2014).

9.3 Análise das variáveis sociodemográficas, índice de massa corporal (IMC) kg/m<sup>2</sup>, tempo de transplante (TT) e clearance de creatinina (CL CR) mL/min, Creatinina (CR) mg/dL, ureia (UR) mg/dL e hemoglobina (HG) g/dL, para 28 sujeitos de pesquisa.

**Tabela 2** - Variáveis sociodemográficas, índice de massa corporal (IMC), para 28 sujeitos de pesquisa.

Características		n	Características		n
Idade	< 20	1	Estado Civil	Casado/União Estável	14
	20 - 40	11		Separado/Viúvo	4
	> 40	16		Solteiro	10
IMC	< 18,5	2	Sexo	Masculino	18
	18,5 - 25	12		Feminino	10
	> 25	14		Ativ. Física	1 vez/semana
Consumo de álcool	Não	25	Ativ. Física	2- 4 vezes/ semana	4
	Diário	0		> 5 vezes/semana	7
	Semanal	2		1º grau incompleto	5
	Mensal	1		1º grau completo	7
Cor	Branco	13	Escolaridade	2º grau incompleto	5
	Pardo	13		2º grau completo	7
	Preto	2		Nível Superior incompleto	3
				Nível Superior completo	1

Fonte: (PELOSO, 2014).

**Tabela 3** - Tempo de Transplante (TT), doador do rim, histórico familiar ao fumo, Clearance de Creatinina (CL CR), ureia (UR), creatinina (CR) e hemoglobina (HG) para 28 sujeitos de pesquisa.

Características		n	Características		n
TT	< 1 ano	4	CL CR	< 60	18
	1 - 4 anos	16		> 60	10
	> 4 anos	8			
UR	59,1 ± 27,0		Doador Vivo	Sim	8
	28			Não	20
CR	1,6 ± 0,53		Hist. Familiar (Fumo)	Sim	11
	28			Não	17
HG	13,7 ± 1,93				

Fonte: (PELOSO, 2014).

#### 8.4 Uso de medicamentos.

Em relação ao uso de medicamentos, 100% dos sujeitos da pesquisa faziam uso de imunossupressores (TCR) e IBP (OMP), seguidos de 92,86% que faziam uso de corticoide e 75% de anti-hipertensivo (Tabela 3).

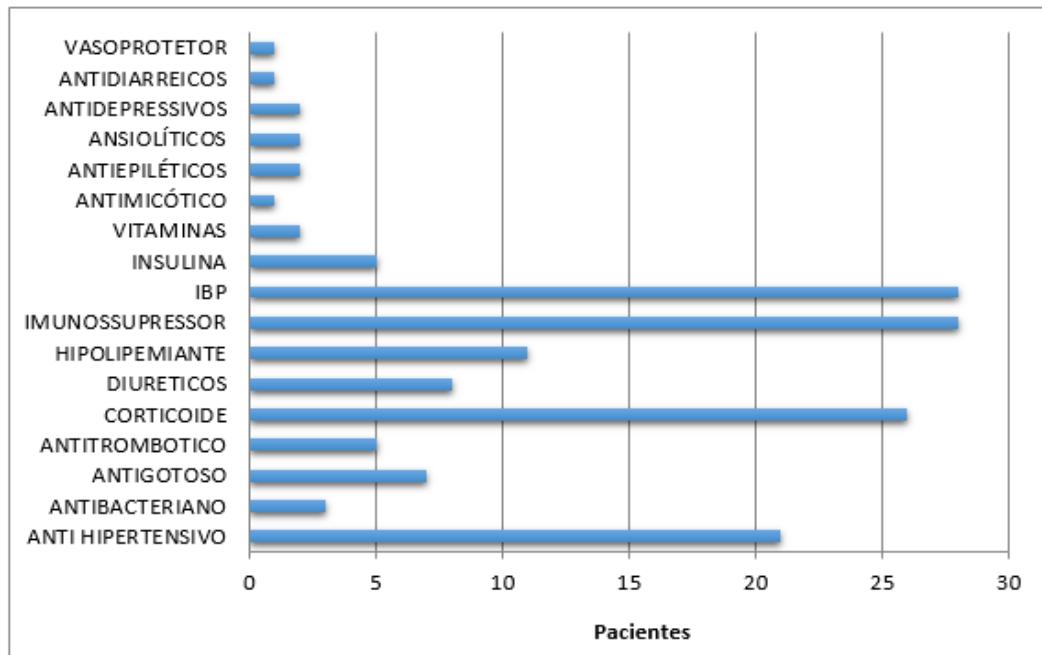
**Tabela 4** - Medicamentos em uso pelos sujeitos da pesquisa.

<b>Tipo de medicamento</b>	<b>Nº de sujeitos que fizeram uso</b>	<b>%</b>
ANTI HIPERTENSIVO	21	75,00
ANTIBACTERIANO	3	10,71
ANTIGOTOSO	7	25,00
ANTITROMBOTICO	5	17,86
CORTICOIDE	26	92,86
DIURETICOS	8	28,57
HIPOLIPEMIANTE	11	39,29
IMUNOSSUPRESSOR	28	100,00
IBP	28	100,00
INSULINA	5	17,86
VITAMINAS	2	7,14
ANTIMICÓTICO	1	3,57
ANTIEPILÉTICOS	2	7,14
ANSIOLÍTICOS	2	7,14
ANTIDEPRESSIVOS	2	7,14
ANTIDIARREICOS	1	3,57
VASOPROTETOR	1	3,57

Fonte: (PELOSO, 2014).

Com a análise da Figura 12, foi possível observar que uma parcela mínima dos sujeitos fazia uso de medicamento antimicótico, antidiarreico e vasoprotetor.

**Figura 12** - Gráfico representativo da utilização de medicamentos pelos sujeitos da pesquisa.

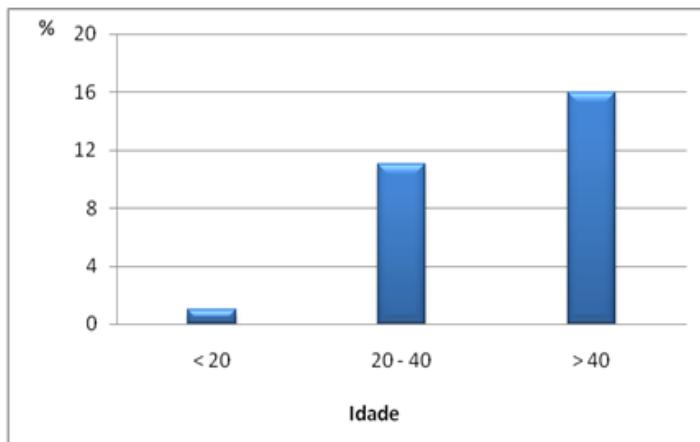


Fonte: (PELOSO, 2014).

### 8.5 Faixa etária.

Quanto à faixa etária dos sujeitos da pesquisa, a grande maioria tinha idade acima de 40 anos (16 pessoas), enquanto que apenas 1 era jovem (19 anos) (Figura 13).

**Figura 13** - Faixa etária (anos) dos sujeitos da pesquisa.

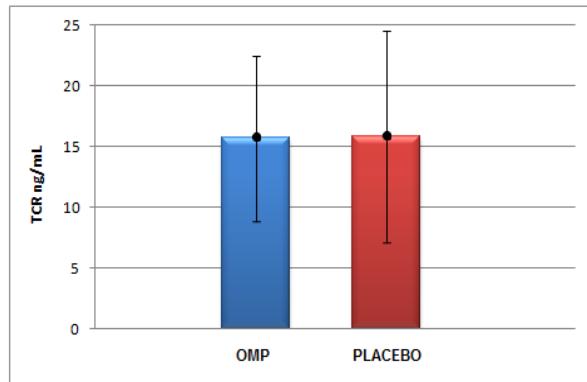


Fonte: (PELOSO, 2014).

### 8.6 Análise de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA) para a determinação quantitativa de tacrolimo em sangue total humano.

Em relação à concentração de TCR, as médias obtidas foram em torno de 15 ng/mL para a ingestão de OMP/placebo ( $15,7 \pm 6,8$  ng/mL com ingestão de OMP às 6h e  $15,8 \pm 8,7$  ng/mL com ingestão de placebo às 6h) (Figura 14).

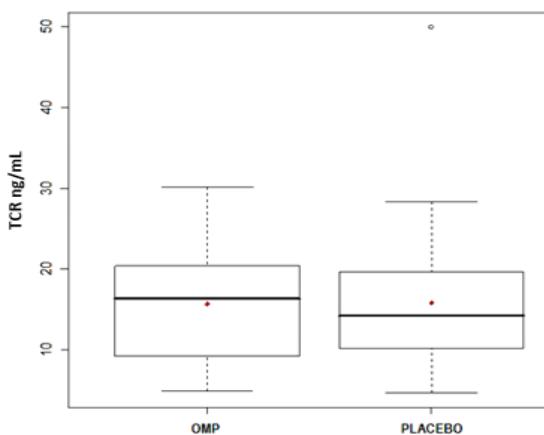
**Figura 14** - Médias das concentrações de tacrolimo com ingestão de omeprazol/placebo às 6h.



Fonte: (PELOSO, 2014).

A dispersão dos dados em relação a tal média foi ligeiramente maior nos dados cujos sujeitos ingeriram OMP às 6h (Figura 15). No caso da ingestão de placebo às 6h, o gráfico Box Plot identificou a presença de um *outlier* (49,9 ng/mL), sendo este identificado nos dados como sendo o sujeito representado no número 15 da figura 16.

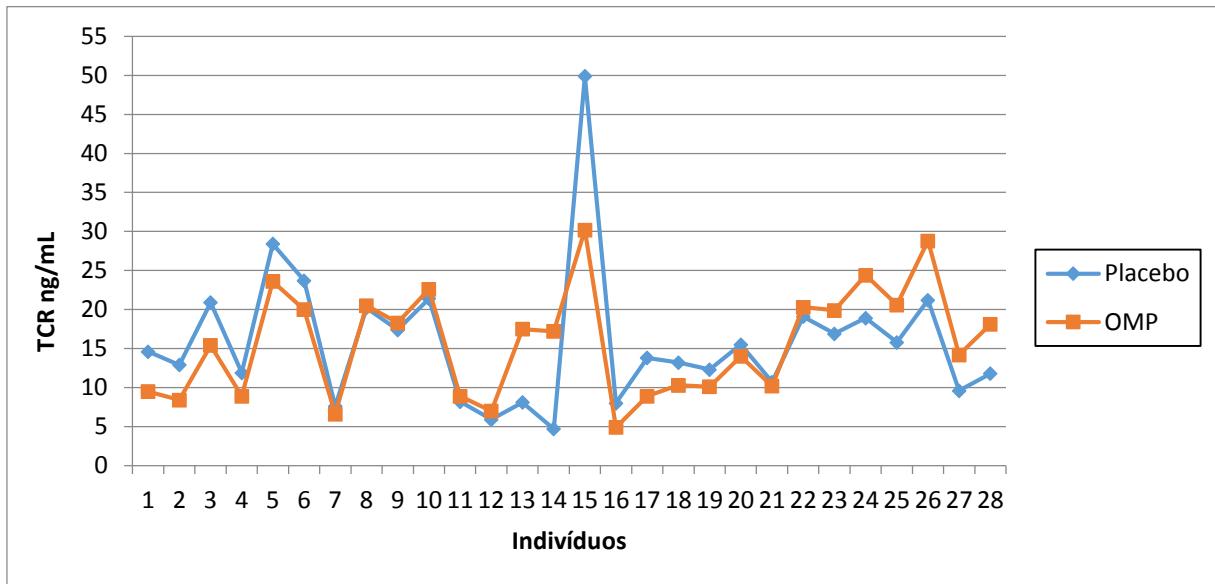
**Figura 15** - Box plot (média, quartis superiores e inferiores e outlier) que mostram a concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de placebo ou omeprazol, demonstrando não haver diferença significativa  $P=0,92$ .



Fonte: (PELOSO, 2014).

Com a análise do gráfico foi possível acompanhar a mudança na concentração de TCR, sendo esta mais elevada no indivíduo representado pelo número 15 na Figura 16.

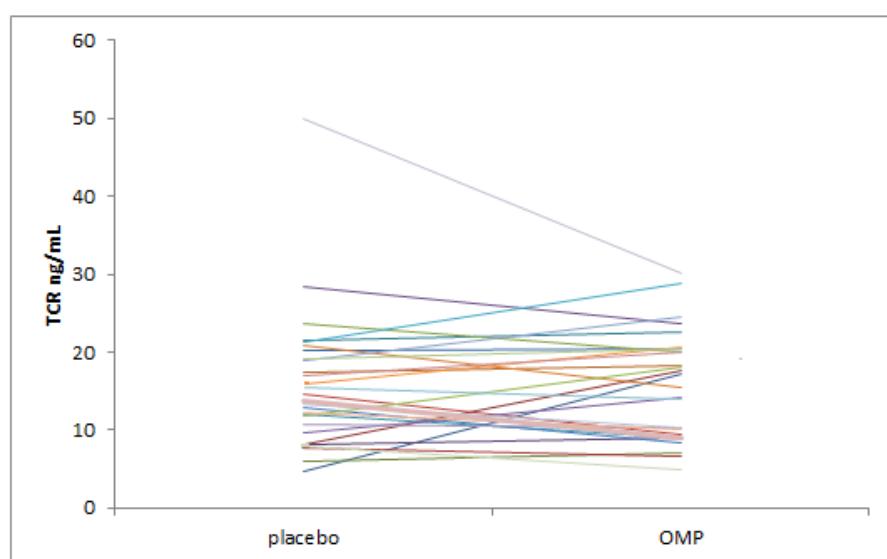
**Figura 16** - Concentrações séricas de tacrolimo com ingestão prévia de omeprazol e placebo.



Fonte: (PELOSO, 2014).

Gráfico de dispersão com o comportamento individual de concentração TCR para os 28 sujeitos da pesquisa (Figura 17)

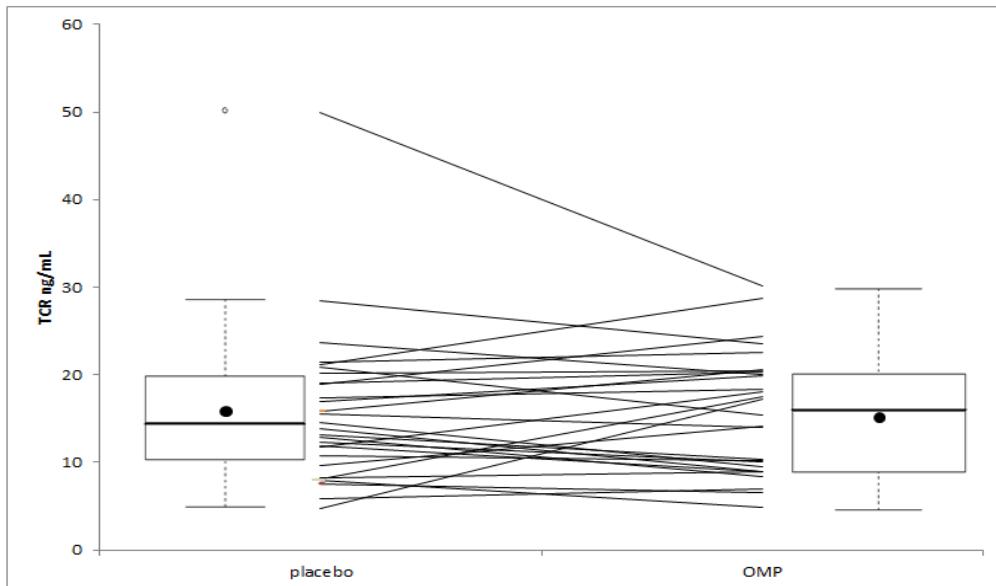
**Figura 17** - Gráfico de dispersão.



Fonte: (PELOSO, 2014).

Gráfico de dispersão com Box plot (Figura 18)

**Figura 18** - Gráfico de dispersão com Box plot.



Fonte: (PELOSO, 2014).

A normalidade dos dados, ao nível de 5% de significância, foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e, tendo os dados seguindo normalidade, foi realizado o teste t de Student.

Por meio da aplicação do teste t de Student para amostras emparelhadas nos dados dos 28 sujeitos de pesquisa, não foram significativas ( $P=0,92$ ) para as diferenças entre as médias de concentrações de TCR com ingestão de OMP/placebo às 6 horas (Figura 19).

**Figura 19** - Resultados obtidos mediante aplicação do teste t de Student para amostras emparelhadas.

Estatística	Valor
T	-0,103
n	28
p - valor	0,92
Nível de significância	5%
Hipótese Alternativa	Diferente

Fonte: (PELOSO, 2014).

Com a análise médias das concentrações do TCR (sujeito fazendo o uso do OMP/placebo) observou-se que não houve diferença significativa ( $P=0,92$ ) ao haver variação dos compostos administrados às 6 horas, porém houve aumento na concentração sérica do TCR acima de 10% em 13 sujeitos, o que corresponde 46,4% e aumento acima de 20% em 10 sujeitos, o que corresponde 35,7% dos sujeitos de pesquisa, com uso de OMP 2 horas antes do TCR em relação ao período placebo.

## 10 DISCUSSÃO

Estudos realizados por Wong, (2001) e Katsakiori et al., (2010) demonstraram que não está bem estabelecida a interferência do OMP no metabolismo do TCR. Segundo Venkataraman et al., (1995) a absorção do TCR é mais eficiente em meio alcalino. Ao realizar a administração do OMP antes do TCR há um aumento do pH do estômago, principalmente entre 0,5 e 3,5 horas (LACY, 2012). Assim, ao reduzir a acidez gástrica, o OMP é capaz de liberar para o duodeno um conteúdo mais alcalino (VENKATARAMANAN et al., 1991). Portanto é possível que haja maior absorção de TCR em função da modificação do pH do duodeno, a curto prazo.

Zhao et al., (2012) relataram a interação entre OMP e TCR em um sujeito de 17 anos transplantado renal, que recebia regularmente o TCR. Os autores introduziram o OMP à terapia e, 24 horas após, observaram elevações na concentração sérica de TCR. A tentativa de redução da dose de TCR foi infrutífera, pois a concentração do imunossupressor continuou aumentando e surgiu efeitos nefrotóxicos, tais como proteinúria. Os autores referem que esta interação pode ser atribuída à via comum metabólica, assim como ao perfil farmacogenético do sujeito. É importante observar que a possibilidade de alcalinização promovida pelo OMP favorecendo a absorção do TCR não foi discutida por estes autores.

Prichard et al., (1985) comparando o pH estomacal de voluntários saudáveis antes e após o uso de OMP (40 mg/dia), observaram elevação do pH gástrico de 1,9 para 4,5 a 5,0 durante 24 horas. Assim, estes dados poderiam inferir que os aumentos do pH facilitariam a absorção do TCR, justificando o aumento da concentração sérica deste imunossupressor.

Miner et al., (2003) medindo o pH intragástrico de sujeitos com refluxo gastroesofágico, em uso de IBP durante 5 dias, observaram que o OMP elevou o pH intragástrico de 1,4 a 2,9 para 3,7 a 6,0 em cerca de 49% do tempo. Gan et al., (1997) observaram em voluntários saudáveis que, usando omeprazol 40 mg MID, a quantidade de tempo que o pH intraduodenal ficou inferior a 5, no terço distal do duodeno, foi significativamente reduzido, comparado com placebo. Esta redução do tempo em que o pH do duodeno fica inferior a 5 reforça a teoria de que o OMP pode favorecer uma alcalinização por um período maior no intestino superior. Mertz-Nielsen et al., (1996) comparando OMP e ranitidina em voluntários saudáveis,

verificaram que o IBP promove mais secreção de bicarbonato na mucosa proximal duodenal, após 2 horas de uso, em comparação com o antagonista dos receptores H<sub>2</sub>. Pode este fato estar relacionado com a alcalinização mais rápida do duodeno. Kaur et al., (2004), realizaram testes em camundogos com expressão do gene para a fibrose cística no pâncreas; tal enfermidade tem como resultado um pH do duodeno anormalmente ácido e, após o uso do OMP, o pH intraduodenal foi corrigido. Estes dados inferem mais uma vez que a alcalinização detectada poderia facilitar a absorção do TCR.

Mullin et al., (2008) demonstraram que o esomeprazol pode aumentar a permeabilidade intestinal à sucrose (sacarose), sugerindo que a função de barreira das juncções estreitas que controla o transporte paracelular pode ser afetado pelos IBP's. Este aumento da permeabilidade pode ter relação com a possível alcalinização exercida pelos IBP's.

Nakamura et al., (1995) estudando sujeitos com pancreatite crônica, constataram que após 4 horas do uso de OMP, houve um incremento de 0,7 a 1,0 nos valores de pH no intestino delgado superior, fato que pode justificar o possível aumento na absorção do TCR, devido o pH intestinal ideal para a absorção do TCR ser alcançado em um período de tempo menor.

De Sommers et al., (1992) estudando voluntários saudáveis, relataram que a possível amplificação do peristaltismo do intestino delgado em decorrência da hipocloridria, causada pelo uso do OMP, pode ter influenciado no aumento da absorção de teofilina. Apesar de nosso estudo não ter analisado o peristaltismo, sabe-se que foi devido a alcalinização pelo OMP que este fenômeno pode ter ocorrido, podendo também ter influenciado na absorção do TCR.

Hutchinson et al., (2007) e Mullin et al., (2009) relataram em seus trabalhos que a administração de baixas doses de OMP a 20 mg, administradas através da via oral MID, pode apresentar um aumento do pH gástrico para aproximadamente 4, estabilizando-se assim por um período de até 8 horas. Assim há uma elevação do pH, fazendo o suco gástrico chegar no duodeno menos ácido. Portanto, a absorção do TCR pode ser favorecida, haja vista que ele apresenta uma absorção melhor em pH alcalino.

Röhss, Hasselgren e Hedenström, (2002) relataram que o OMP é capaz de elevar do pH do estômago, o que pode induzir consequentemente a alcalinização mais rápida do intestino, podendo ocasionar aumento na absorção do TCR, pois,

segundo Venkataraman et al., (1991) este imunossupressor é melhor absorvido no duodeno. Em nosso estudo este possível aumento na absorção do TCR, a curto prazo, nos leva a inferir, pois houve aumento acima de 10% na concentração sérica do TCR em 13 sujeitos e acima de 20% em 10 sujeitos, o que corresponde 46,4% e 35,7% dos sujeitos de pesquisa, respectivamente em uso de OMP, 2 horas antes do TCR; no entanto, devido as médias das concentrações de TCR não terem dado diferenças significativas, em relação ao período placebo/OMP, há necessidade de um estudo clínico cego com uma amostra maior para confirmar tal inferência.

Klotz, Schwab e Treiber, (2004) em uma revisão sistemática, relataram que existem oito alelos da enzima citocromo P450 isoforma CYP2C19 e que resultam em três diferentes fenótipos: metabolizadores lentos, metabolizadores extensivos heterozigóticos e os metabolizadores extensivos. A distribuição de metabolizadores lentos, com base fenotipagem e testes de genotipagem mostra ampla diferenças étnicas. Em caucasianos-europeus os metabolizadores lentos são de 1,2-3,8% (média 2,8%), enquanto que na Ásia / Oceania a população de metabolizadores lentos identificados foram de até 23%.

Uma mesma dose do IBP produz uma maior exposição ao fármaco em metabolizadores lentos do que em metabolizadores extensivos, enquanto que em metabolizadores extensivos heterozigóticos há uma exposição intermediária. Assim, após a administração do OMP na concentração de 20 mg MID, o pH gástrico dos metabolizadores lentos apresenta-se em torno de 4,5 e, enquanto os metabolizadores extensivos heterozigóticos foi de 3,3 e o de metabolizadores extensivos foi de 2,1. Um sujeito que seja metabolizador extensivo pode não apresentar resposta ao tratamento. A dosagem deve ser aumentada ou o IBP deve ser trocado por alguma droga que não sofra tal influência. Portanto, se um estudo definitivo confirmar que a alcalinização do estômago pode favorecer a absorção do TCR, pela entrega do conteúdo mais alcalino no intestino, os asiáticos que possuem uma população maior de metabolizadores lentos em relação aos caucasianos, teriam um efeito maior nesta possível absorção, pois manteriam o pH elevado por mais tempo.

Segundo Venkataraman et al., (1991 e 1995) o TCR não sofre interferência da bile na absorção, mas pode sofrer influência na sua absorção, pela alcalinização mais rápida do duodeno pelo uso de OMP, caso se confirme em um estudo maior a inferência de nosso ensaio.

Lampen et al., (1996) verificaram em seus estudos que aproximadamente 70% das enzimas CYP3A estão presentes no intestino e cerca de 20% no fígado. O metabolismo da CYP3A no intestino em parte é responsável pela baixa e variável biodisponibilidade de muitas drogas e substratos dessas enzimas. Segundo os autores Kagayama et al., (1993); Lampen et al., (1996); Paine et al., (1997) e Hasegawa et al., (2001) foi possível observar que a taxa do metabolismo do TCR é maior no duodeno e no jejuno, sendo esta a parte do sistema gastrintestinal em que o TCR é melhor absorvido. Porém, de acordo com o estudo de Tsuchiya et al., (2004) pode-se sugerir que a CYP3A5 afeta a absorção, mas não a eliminação sistêmica do TCR. Assim, o polimorfismo da CYP3A5 presente no intestino apresenta papel chave nos mecanismos responsáveis pela variação sanguínea de TCR, devido à interferência do metabolismo de primeira passagem do TCR no duodeno, jejuno e íleo, na qual apresentam pH alcalino, que favorece a absorção do TCR, absorção esta que pode ser facilitada pela possível alcalinização gástrica e entrega do conteúdo estomacal mais alcalino no intestino pelo OMP.

Em estudos realizados por Matsuda et al., (1996) observou-se que na administração do OMP em uma concentração de 100  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ , houve uma redução de 15% do metabolismo do TCR, fato também observado por Hosohata et al., (2009) que em seu estudo reportaram uma variação farmacocinética do TCR em função da administração de fármacos IBP. Estes autores se referem às interações entre OMP e TRC, porém não estudaram a possível interferência na absorção do TCR, facilitada pela alcalinização do intestino, pelo OMP.

Robinson e Horn, (2003) relataram que a supressão ácida, em decorrência do uso de IBP, que causa, por exemplo, aumento da absorção da digoxina ou resulta na incapacidade de absorver o cetoconazol, tem maior magnitude de risco do que as interações droga-droga. Este relato demonstra a importância de nosso estudo, pois o que foi pesquisado é exatamente a possível facilitação da absorção de TRC, devido à rápida alcalinização do duodeno pelo uso de OMP.

Segundo Maguire, Franz e Hains, (2011) muitos autores tem descrito que há potencial farmacológico na correlação entre o TCR e o OMP e a variabilidade famacogenética dos genes CYP2C19; no entanto, os dados existentes são conflitantes, indicando que um único mecanismo não resulta em todas interações; portanto, estes dados conflitantes têm estimulado pesquisas em outras vias de interação. Talvez um desses mecanismos possa ser a possível alcalinização mais

rápida do intestino pelo OMP. Assim os fatores que afetam a absorção ou distribuição de TCR são de importância clínica (PATEL et al., 2012).

Estudos realizados por Hosohata et al., (2008) em dois sujeitos com transplante de fígado em uso de TCR, indicam que foi encontrada uma possível interação com lanzoprazol que pode ser atribuída a via CYP2C19, mas com o rabeprazol não foi observado tal interação. Homma et al., (2002) e Katsakiori et al., (2010) relataram que os fármacos IBP e o TCR dividem a mesma via de metabolismo (CYP3A4), e que os IBP's podem potencialmente afetar o metabolismo do TCR em sujeitos portadores de polimorfismos dos genes CYP2C19 e CYP3A5. Em seu estudo, Homma et al., (2002) observaram que o tratamento de um sujeito com mutação no exon 5 do gene CYP2C19 (CYP2C19\*1/\*2), tratado com lanzoprazol, obteve um aumento significativo da concentração do TCR, quando comparado com o tratamento com rabeprazol, indicando assim a inibição do metabolismo do TCR. Este resultado pode sugerir que o lanzoprazol pode inibir o metabolismo do TCR em sujeitos com polimorfismos no gene CYP2C19\*1/\*2. Já Miura et al., (2007) relataram que tanto o lanzoprazol como o rabeprazol inibem o metabolismo do TCR em sujeitos com o genótipo CYP3A5\*3/\*3. Em nosso estudo não foram verificadas interações entre sítios metabólicos comuns, devido ao curto espaço de tempo entre a ingestão do TCR e a coleta de sangue; porém a possível alcalinização do intestino pelo IBP pode ter influenciado nestes resultados.

Segundo Pauli-Magnus et al., (2001); Saeki et al., (1993) e Wandel et al., (1999) o TCR pode ser considerado substrato para as P-gp's (transportador de efluxo de droga dependente de ATP), que são expressas no epitélio gastrintestinal, e interações droga-droga neste sítio podem afetar a concentração do TCR. Em nosso estudo, o possível aumento na absorção do TCR em decorrência do uso do OMP, pode aumentar a entrega desse imunossupressor para as P-gp's, podendo resultar em modificações nas concentrações do imunossupressor.

Apesar da duração do efeito do OMP ser de 72-96 horas (LACY, 2012), o enfoque da pesquisa foi no pico máximo de concentração de TCR, que ocorre em aproximadamente 2 horas (VENKATARAMANAN et al., 1991). O mesmo procedimento foi realizado em relação ao placebo para todos os sujeitos da pesquisa, para evitar viés de interação.

## 11 CONCLUSÕES

1- Em nosso estudo foi possível observar que as médias da concentração sérica do tacrolimo não teve diferenças estatisticamente significante quando administrou-se omeprazol e placebo previamente ao imunossupressor.

2- Houve aumento na biodisponibilidade do tacrolimo em 46,4% (o que corresponde a 13 sujeitos de pesquisa) e aumento na biodisponibilidade do tacrolimo em 35,7% (o que corresponde a 10 sujeitos de pesquisa).

## 12 PERSPECTIVAS

As frequências encontradas em nosso estudo poderão ser utilizadas em futuros cálculos amostrais, em pesquisas com maior número de sujeitos, afim de obter maior poder estatístico.

Como exemplo fizemos o cálculo para uma amostra na população regional de Uberlândia.

Assim, em uma análise inicial em 200 prontuários, o uso de OMP e TCR simultaneamente foi encontrado em 76 sujeitos (38%). Como existem 400 sujeitos transplantados renais na região, pode-se considerar que 152 indivíduos são sujeitos de pesquisa em potencial.

Em nosso estudo, a frequência de aumentos da ordem de 10% na concentração sérica de TCR após o uso do OMP foi de 46,43%, e para aumentos da ordem de 20% na concentração sérica de TCR foi de 35,71%.

De acordo com as fórmulas para cálculo para população infinita:

$$n_o = \frac{z_{\alpha/2}^2 \hat{P} \hat{q}}{e^2} \text{ e cálculo para tamanho de amostra com correção para população}$$

$$\text{finita: } n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} \text{ da referência Pinheiro et al., (2012) ao usarmos os dados}$$

das frequências encontradas em nosso estudo, com um intervalo de confiança de 95%, erro de estimativa de 3% e com uma população de 152 indivíduos, o número de indivíduos necessários ao estudo considerando aumentos de 10% ou mais na concentração sérica do TCR, ingerido 2 horas após o OMP, seria de 133 sujeitos de pesquisa (desenvolvimento do cálculo abaixo); Com um erro de estimativa de 4% e 5%, considerando os mesmos dados anteriores, seria necessário 121 e 109 sujeitos de pesquisa, respectivamente. E para aumentos de 20% ou mais na concentração sérica de TCR e erros de estimativa de 3%, 4% e 5%, com dados semelhantes aos anteriores, seria necessário 132, 119 e 106 sujeitos de pesquisa, respectivamente.

Exemplificando, desenvolvemos os cálculos para frequência de 10% de aumento na concentração sérica de TCR e erro de estimativa de 3%:

Cálculo para população infinita:

$$n_o = \frac{z_{\alpha/2}^2 \hat{P} \hat{q}}{e^2}$$

Onde:  $n_o$  : tamanho de amostra para população infinita

$z_{\alpha/2}$ : valor tabelado obtido a partir da distribuição normal padronizada, considerando uma confiança de  $1-\alpha$ .

$\hat{P}$  : estimativa da proporção de sucesso

$\hat{q}$  : estimativa da proporção de fracasso

$e$  : erro associado à pesquisa

Cálculo para tamanho de amostra com correção para população finita:

$$n = \frac{n_o}{1 + \frac{n_o}{N}}$$

Onde:

$n$  : tamanho de amostra com correção para população finita

$N$ : tamanho da população a ser considerada

Tomando como exemplo uma frequência de 10% ou seja  $\hat{P} = 0,4643$ , a ocorrência de não frequência será de  $\hat{q}$  que é dado por  $1 - \hat{P}$  que no exemplo será  $1 - 0,4643$  fornecendo um valor de 0,5357.

Portanto já temos,  $\hat{P} = 0,4643$  e  $\hat{q} = 0,5357$ .

O próximo passo é considerar uma confiança de 95%, que fornecerá um valor padronizado da distribuição normal de  $z_{\alpha/2} = 1,96$ .

Substituindo na fórmula estes valores teremos:

$$n_o = \frac{z_{\alpha/2}^2 \hat{P} \hat{q}}{e^2} = \frac{1,96^2 \cdot 0,4643 \cdot 0,5357}{0,03^2} = 1062$$

Substituindo o valor encontrado de  $n_o = 1062$  na fórmula e o tamanho da população a ser considerada ( $N = 152$ ), teremos o tamanho final da amostra:

$$n = \frac{n_o}{1 + \frac{n_o}{N}} = \frac{1062}{1 + \frac{1062}{152}} = 133$$

**Tabela 5 – Perspectiva de amostra para região de Uberlândia.**

<b>EST ERR</b>	<b>[ ] TCR &gt; 10%</b>	<b>[ ] TCR &gt; 20%</b>
<b>3%</b>	<b>133</b>	<b>132</b>
<b>4%</b>	<b>121</b>	<b>119</b>
<b>5%</b>	<b>109</b>	<b>106</b>

Fonte: (PELOSO, 2014).

Como perspectiva, para compor uma amostra a ser estudada, se considerarmos aumentos de 10% e 20%, na população “*regional*” de Uberlândia, será entre 106 a 133 sujeitos.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, N. S. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 56, n. 24, p. 2051-2066, 2010.
- ALI, T.; ROBERTS, D. N.; TIERNEY, W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. **The American journal of medicine**, New York, v. 122, n. 10, p. 896-903, 2009.
- ANDERKA, M. et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 94, n. 1, p. 22-30, 2012.
- ANDERSSON, T. et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 36, n. 6, p. 521-530, 1993.
- ARCHITECT SYSTEM TACROLIMUS: reagente. Danielli P. Angelino. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. 2012.
- ARMSTRONG, V. W.; OELLERICH, M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 34, n. 1, p. 9-16, 2001.
- ASCOLI, B. M. **Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e deficiência de magnésio**: um corte transversal. 2012. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/48997?locale=em>>. Acesso em: 19 jul. 2014.
- BARROS, E. et al. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney international**, New York, v. 32, n. 1, p. 19, 1987.
- BEATON, D. E. et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **Spine**, [S.I.], v. 25, n. 24, p. 3186-3191, 2000.
- BELL, A. D. et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. **Canadian Journal of Cardiology**, Oakville, v. 27, n. 3, p. S1-S59, 2011.
- BLUME, H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. **Drug Safety**, Mairangi Bay, v. 29, n. 9, p. 769-784, 2006.
- BOPARAI, V.; RAJAGOPALAN, J.; TRIADAFILOPOULOS, G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. **Drugs**, Auckland, v. 68, n. 7, p. 925-947, 2008.

BRAGA, M. P.; DA SILVA, C. D. B.; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde**, [S.I], v. 37, n. 2, p. 19-32, 2012.

BRASIL. Portaria nº 666, de 17 de julho de 2012. Anexo. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas**: imunossupressão no transplante renal. Brasília, 2012.

CANHOTA, C. **Investigação passo a passo**: perguntas e respostas para investigação clínica: qual a importância do estudo piloto. Lisboa: APMCG, p. 69-72, 2008.

CHRISTIANS, U. et al. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, v. 41, n. 3, p. 187-190, 1996.

CHUN, A. H. et al. Lansoprazole: administration of the contents of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. **Clinical therapeutics**, Belle Mead, v. 18, n. 5, p. 833-842, 1996.

COLLETT, A. et al. Predicting P-glycoprotein effects on oral absorption: correlation of transport in Caco-2 with drug pharmacokinetics in wild-type and mdr1a (-/-) mice in vivo. **Pharmaceutical research**, New York, v. 21, n. 5, p. 819-826, 2004.

DAI, Y. et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. **Drug metabolism and disposition**, Bethesda, v. 34, n. 5, p. 836-847, 2006.

DE GIACOMO, C. et al. Omeprazole treatment of severe peptic disease associated with antral G cell hyperfunction and hyperpepsinogenemia I in an infant. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 6, p. 989-993, 1990.

DE SOMMERS, K. et al. The effects of omeprazole-induced hypochlorhydria on absorption of theophylline from a sustained-release formulation. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 43, n. 2, p. 141-143, 1992.

DI ELLENHORN, J. et al. Activation of human T cells in vivo following treatment of transplant recipients with OKT3. **Transplantation**, Hagerstown, v. 50, n. 4, p. 608-612, 1990.

DUTTA, S.; AHMAD, Y. The efficacy and safety of tacrolimus in rheumatoid arthritis. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, London, p. 1759720X11419038, 2011.

ESPLUGUES, J. V. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. **Drugs**, Auckland, v. 65, n. 1, p. 7-12, 2005.

FRESTON, J. et al. Effects on 24-hour intragastric pH: a comparison of lansoprazole administered nasogastrically in apple juice and pantoprazole administered intravenously. **The American journal of gastroenterology**, London, v. 96, n. 7, p. 2058-2065, 2001.

GABELLO, M. et al. Omeprazole induces gastric transmucosal permeability to the

peptide bradykinin. **World journal of gastroenterology: WJG**, Pleasanton, v. 16, n. 9, p. 1097, 2010.

GAN, K. et al. Effect of omeprazole 40 mg once daily on intraduodenal and intragastric pH in *H. pylori*-negative healthy subjects. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 42, n. 11, p. 2304-2309, 1997.

GARCIA, S. C. et al. Cyclosporine A and tacrolimus: a review. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.I], v. 40, n. 6, p. 393-401, 2004.

GORTAZAR C. et al. Crossing the Interspecies Barrier: Opening the Door to Zoonotic Pathogens. **PLoS Pathog**, San Francisco, v.10, n. 6, p. e1004129, 2014.

GRIMER, M. Pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors. **Nephrology**, Carlton, v. 12, n. s1, p. S98-S105, 2007.

GUPTA, A.; ADAMIAK, A.; CHOW, M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 100-114, 2002.

HANIFIN, J. M. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 53, n. 2, p. S186-S194, 2005.

HANSEN, K. E. et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? **Journal of Bone and Mineral Research**, Washington, v. 25, n. 12, p. 2786-2795, 2010.

HASEGAWA, T. et al. Oral administration of tacrolimus in the presence of jejunostomy after liver transplantation. **Pediatric transplantation**, Copenhagen, v. 5, n. 3, p. 204-209, 2001.

HASHIDA, T. et al. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. **Clinical pharmacology and therapeutics-st louis-**, New York, v. 69, n. 5, p. 308-316, 2001.

HEBERT, M. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, Amsterdam, v. 27, n. 2, p. 201-214, 1997.

HOMMA, M. et al. Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. **Transplantation**, Hagerstown, v. 73, n. 2, p. 303-304, 2002.

HOSOHATA, K. et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. **Drug Metabolism and Disposition**, Bethesda, v. 37, n. 4, p. 821-826, 2009.

\_\_\_\_\_. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, Tokyo, v. 23, n. 2, p. 134-138, 2008.

- HUTCHINSON, C. et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. **Gut**, London, v. 56, n. 9, p. 1291-1295, 2007.
- ITOH, S.; NAVIA, M. A. Structure comparison of native and mutant human recombinant FKBP12 complexes with the immunosuppressant drug FK506 (tacrolimus). **Protein Science**, Woodbury, v. 4, n. 11, p. 2261-2268, 1995.
- JAGER, C. D. et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 36, n. 10, p. 941-949, 2012.
- JONES, D. et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. **Gut**, London, v. 28, n. 9, p. 1120-1127, 1987.
- KAGAYAMA, A. et al. Oral absorption of FK506 in rats. **Pharmaceutical research**, New York, v. 10, n. 10, p. 1446-1450, 1993.
- KAINZ, A. et al. Review of the Course and Outcome of 100 Pregnancies in 84 Women Treated With Tacrolimus. **Transplantation**, Hagerstown, v. 70, n. 12, p. 1718-1721, 2000.
- KATSAKIORI, P. F. et al. Investigation of clinical interaction between omeprazole and tacrolimus in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. **Therapeutics and clinical risk management**, Albany, v. 6, p. 265, 2010.
- KATZ, P. O.; FRISSORA, C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors. **Current gastroenterology reports**, Philadelphia, v. 4, n. 6, p. 459-462, 2002.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hil, 2001.
- KAUR, S. et al. Acidic duodenal pH alters gene expression in the cystic fibrosis mouse pancreas. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 287, n. 2, p. G480-G490, 2004.
- KINO, T. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. **The Journal of antibiotics**, London, v. 40, n. 9, p. 1249-1255, 1987.
- KLOK, R. et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 17, n. 10, p. 1237-1245, 2003.
- KLOTZ, U.; SCHWAB, M.; TREIBER, G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. **Pharmacology & Toxicology**, Oxford, v. 95, n. 1, p. 2-8, 2004.
- KNOLL, G. A.; BELL, R. C. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. **Bmj**, London, v. 318, n.

7191, p. 1104-1107, 1999.

KROMER, W. Similarities and differences in the properties of substituted benzimidazoles: a comparison between pantoprazole and related compounds. **Digestion**, Basel, v. 56, n. 6, p. 443-454, 1995.

KUMAR, R. et al. Pharmacokinetics of omeprazole in patients with liver cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, New York, v. 25, n. 8, p. 625-630, 2003.

LABENZ, J. et al. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. **Gut**, London, v. 40, n. 1, p. 36-41, 1997.

LACY, C. **Drug information handbook**. Hudson: Lexi-Comp, 2012.

LAMPEN, A. et al. Metabolism of the macrolide immunosuppressant, tacrolimus, by the pig gut mucosa in the Ussing chamber. **British journal of pharmacology**, London, v. 117, n. 8, p. 1730-1734, 1996.

LI, W. et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. **Therapeutics and clinical risk management**, Albany, v. 9, p. 259, 2013.

LODATO, F. et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S.I], v. 24, n. 2, p. 193-201, 2010.

LUTZ, J. D.; ISOHERRANEN, N. Prediction of relative in vivo metabolite exposure from in vitro data using two model drugs: dextromethorphan and omeprazole. **Drug Metabolism and Disposition**, Bethesda, v. 40, n. 1, p. 159-168, 2012.

MADANICK, R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, v. 78, n. 1, p. 39-49, 2011.

MAGUIRE, M.; FRANZ, T.; HAINS, D. S. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. **Pediatric transplantation**, Copenhagen, v. 16, n. 6, p. E217-E220, 2011.

MARCHETTI, S. et al. Concise review: clinical relevance of drug–drug and herb–drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). **The oncologist**, Dayton, v. 12, n. 8, p. 927-941, 2007.

MATOK, I. et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 57, n. 3, p. 699-705, 2012.

MATSUDA, H. et al. Interactions of FK506 (tacrolimus) with clinically important drugs. **Research communications in molecular pathology and pharmacology**, Westbury, v. 91, n. 1, p. 57-64, 1996.

MCTAVISH, D.; BUCKLEY, M. M.-T.; HEEL, R. C. Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v. 42, n. 1, p. 138-170, 1991.

MERTZ-NIELSEN, A. et al. Omeprazole promotes proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in humans. **Gut**, London, v. 38, n. 1, p. 6-10, 1996.

MINER, P. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. **The American journal of gastroenterology**, London, v. 98, n. 12, p. 2616-2620, 2003.

MIURA, M. et al. Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients. **Biopharmaceutics & drug disposition**, Chichester, v. 28, n. 4, p. 167-175, 2007.

MOREAU, C. et al. Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient. **Transplantation**, Hagerstown, v. 81, n. 3, p. 487-488, 2006.

MULLIN, J. et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 11-12, p. 1317-1325, 2008.

MULLIN, J. M. et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. **Drug discovery today**, Oxford, v. 14, n. 13, p. 647-660, 2009.

NAKAMURA, T. et al. Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. **Clinical therapeutics**, Belle Mead, v. 17, n. 3, p. 448-459, 1995.

OELLERICH, M. et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. **Clinical biochemistry**, Tarrytown, v. 31, n. 5, p. 309-316, 1998.

OIRY, C. et al. L-365,260 inhibits in vitro acid secretion by interacting with a PKA pathway. **British journal of pharmacology**, London, v. 127, n. 1, p. 259-267, 1999.

PAIN, M. F. et al. Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 283, n. 3, p. 1552-1562, 1997.

PASCUAL, J. et al. Interaction between omeprazole and tacrolimus in renal allograft recipients: a clinical-analytical study. **Transplantation proceedings**, New York, v. 37, p. 3752-3753, 2005.

PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 22, p. 2114-2123, 2010.

- PATEL, P. et al. Formulation strategies for drug delivery of tacrolimus: An overview. **International journal of pharmaceutical investigation**, Mumbai, v. 2, n. 4, p. 169, 2012.
- PAULI-MAGNUS, C. et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, Berlin, v. 364, n. 6, p. 551-557, 2001.
- PEARCE, R. E. et al. Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 277, n. 2, p. 805-816, 1996.
- PELOSO, L. J. **A concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de omeprazol:** um estudo piloto. 2014. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2014.
- PETERS, D. H. et al. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. **Drugs**, Auckland, v. 46, n. 4, p. 746-794, 1993.
- PINHEIRO, J. I. D. et al. **Probabilidade e estatística:** quantificando a incerteza. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- PIRSCH, J. et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: pharmacokinetics and tolerability. **The Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 527-532, 2000.
- PREISSNER, S. et al. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. **Nucleic acids research**, Oxford, v. 38, n. suppl 1, p. D237-D243, 2010.
- PRICHARD, P. J. et al. Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 88, n. 1, p. 64-69, 1985.
- QUERCIA, R. A. et al. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **Am J Health-Syst Pharm**, Bethesda, v. 54, p. 1833-6, 1997.
- RENBERG, L.; SIMONSSON, R.; HOFFMANN, K. Identification of two main urinary metabolites of [14C] omeprazole in humans. **Drug metabolism and disposition**, Bethesda, v. 17, n. 1, p. 69-76, 1989.
- RENDERS, L. et al. CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 81, n. 2, p. 228-234, 2006.
- ROBINSON, M.; HORN, J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors What the Practising Physician Needs to Know. **Drugs**, Auckland, v. 63, n. 24, p. 2739-2754, 2003.

ROBINSON, M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. **International journal of clinical practice**, Oxford, v. 59, n. 6, p. 709-715, 2005.

RÖHSS, K.; HASSELGREN, G.; HEDENSTRÖM, H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 47, n. 5, p. 954-958, 2002.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HOWDEN, C. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 23, n. s2, p. 2-8, 2006.

SAEKI, T. et al. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 268, n. 9, p. 6077-6080, 1993.

SHEEN, E.; TRIADAFILOPOULOS, G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 56, n. 4, p. 931-950, 2011.

SHI, S.; KLOTZ, U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 64, n. 10, p. 935-951, 2008.

SMITH, S. L. Site Editor and Program Director for Medscape Transplantation and Medscape Surgery, **WebMD Medscape Health Network**, 2002. Disponível em: <[http://www.medscape.com/viewarticle/437182\\_11](http://www.medscape.com/viewarticle/437182_11)>. Acesso em 19 jul. 2014..

STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. **Clinical pharmacokinetics**, Auckland, v. 43, n. 10, p. 623-653, 2004.

TAKAHASHI, K. et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, Tokyo, v. 22, n. 6, p. 441-444, 2007.

THOMSON, A. et al. Inhibitory potency of twice-a-day omeprazole on gastric acidity is enhanced by eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer patients. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 48, n. 10, p. 2045-2056, 2003.

TRISSEL, L. A. **Trissel's stability of compounded formulations**. American Pharmacists Association Washington, DC, 2005.

TSUCHIYA, N. et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. **Transplantation**, Hagerstown, v. 78, n. 8, p. 1182-1187, 2004.

TULEU, C. et al. 'Poppy seeds' in stomach aspirates: is oral omeprazole extemporaneous dispersion bioavailable? **European journal of pediatrics**, Berlin, v. 167, n. 7, p. 823-825, 2008.

UPTODATE, 2014. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/tacrolimus-systemic-drug-information>>. Acesso em 14 set. 2014.

VENKATARAMANAN et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. **Transplantation proceedings**, New York, v. 23, n. 6, p. 2736–2740, 1991.

\_\_\_\_\_. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. **Clinical pharmacokinetics**, [S.I], v. 29, n. 6, p. 404-430, 1995.

VICARI-CHRISTENSEN, M. et al. Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. **Progress in Transplantation**, [S.I], v. 19, n. 3, p. 277-284, 2009.

WAGNER, S. et al. Confounding factors for variation of clozapine plasma levels: drug interactions with proton pump inhibitor or infectious etiologies? **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 67, n. 5, p. 533-534, 2011.

WANDEL, C. et al. P-glycoprotein and cytochrome P-450 3A inhibition: dissociation of inhibitory potencies. **Cancer research**, Baltimore, v. 59, n. 16, p. 3944-3948, 1999.

WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados**, Brasília, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2004.

WARD, R. M.; KEARNS, G. L. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. **Pediatric Drugs**, Auckland, v. 15, n. 2, p. 119-131, 2013.

WELAGE, L. S. Pharmacologic features of proton pump inhibitors and their potential relevance to clinical practice. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 32, n. 3, p. S25-S35, 2003.

WONG, S. H. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. **Clinica Chimica Acta**, [S.I], v. 313, n. 1, p. 241-253, 2001.

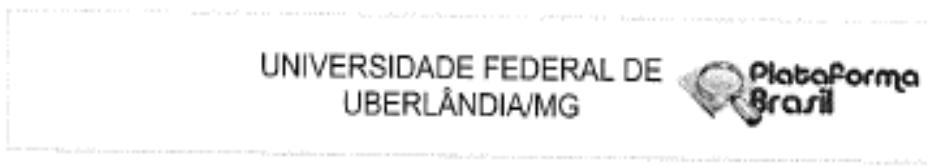
YASUDA, S. et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 58, n. 2, p. 143-154, 1995.

ZHAO, W. et al. Pharmacogenetic determinant of the drug interaction between tacrolimus and omeprazole. **Therapeutic drug monitoring**, Hagerstown, v. 34, n. 6, p. 739-741, 2012.

ZHENG, S. et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. **Therapeutic drug monitoring**, [S.I], v. 34, n. 6, p. 660, 2012.

## ANEXOS

### Anexo A: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Titúlo da Pesquisa:** O horário de ingestão do omeprazol pode alterar o nível sérico de tacrolimus?

**Pesquisador:** Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 08407612.0.0000.5162

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número de Parecer:** 192.588

**Data da Relatoria:** 01/02/2013

##### Apresentação do Projeto:

Considerando que as drogas tacrolimus e omeprazol são utilizadas rotineiramente para imunossupressão e profilaxia da ulcerção gastrointestinal, respectivamente, em pacientes submetidos a transplante renal; Considerando que o uso concomitante das referidas drogas produz interação farmacocinética, por meio da qual o omeprazol pode aumentar a concentração sérica de tacrolimus e consequentemente de sua toxicidade; Considerando que geralmente o omeprazol é ingerido às 6 horas e o tacrolimus às 8 e às 20 horas, e que o

omeprazol atinge efeito máximo em 2 horas, coincidindo com o primeiro horário do tacrolimus. É possível que a alteração do horário de administração do omeprazol (de 6h para 10h) irá reduzir a concentração de tacrolimus sérico nos pacientes tratados, uma vez que seu pico de ação irá acontecer 4 horas após a ingestão do tacrolimus, ou seja, teoricamente haverá menos interação entre os medicamentos.

##### Objetivo da Pesquisa:

Verificar a interação medicamentosa entre omeprazol e tacrolimus em relação ao horário de ingestão do omeprazol.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Para o risco de identificação do sujeito, os pesquisadores asseguraram confidencialidade dos dados. Além disso, foi considerado que para realização do estudo duas amostras de sangue serão

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila, 2121 - Bloco "IA", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

*Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho*  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
 Comitê de Ética em Pesquisa  
 Profº Drº Sérgio Teixeira de Faria Filho  
 Coordenador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



coletadas, no entanto, esta prática não confere risco adicional por se tratar de uma rotina do serviço para testar níveis séricos de tacrolimus. A demonstração de que a mudança da ingestão de omeprazol para as 10 horas diminui a inibição do metabolismo do tacrolimus, produzirá benefícios diretos e indiretos visto à diminuição de risco de toxicidade.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um ensaio clínico triplo cego, com a inclusão de 30 pacientes (Cálculo amostral apresentado em resposta à pendência) submetidos a transplante renal, em acompanhamento no HCU, onde serão recrutados durante consultas para seguimento pós transplante, em tratamento ou não com omeprazol e tacrolimus. As drogas para o estudo, custeadas pelo pesquisador, serão produzidas em uma farmácia de manipulação e serão acondicionadas em frascos de cor azul (placebo) e de cor laranja (omeprazol). Dois lotes de omeprazol/placebo serão formados, sendo o Lote A constituído por omeprazol a ser administrado às 8:00 horas e placebo às 10:00 horas. O Lote B terá omeprazol para ser ingerido às 10h e placebo às 8h. Cada sujeito receberá dois frascos de cores diferentes. Inicialmente, receberão o Lote A, constituído por um frasco de omeprazol 8h e outro do placebo 10h. Após 4 dias de uso será coletada uma amostra de sangue (5ml) às 10 horas para quantificar o tacrolimus por meio de imunoensaio quimioluminescente de microparticulas. Neste momento, um segundo lote (Lote B) será entregue e uma nova coleta de sangue será realizada após 4 dias no mesmo horário. Além do sangue, na sua participação, os pacientes também deverão responder um questionário que contempla questões sobre dados pessoais, doença e comorbidades, tratamento clínico, medicamentos em uso, inclusive aqueles de venda livre (OCT), história de tabagismo (crônico ou eventual), tabagismo (crônico ou eventual), drogas ilícitas, café, chás e ervas medicinais. O custeio, com financiamento próprio, ficará na ordem de R\$ 1327,00, onde inclui gastos com transporte para os sujeitos. Os gastos com imunoensaio (R\$ 2900,00) inicialmente não foram incluídos por considerar que este exame faz parte da rotina de monitoramento de medicamentos em pacientes. No entanto, em resposta à pendência, foi considerado que o pesquisador irá custear tal valor, caso o laboratório que "prometeu" dar o kit não o faça.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

o modelo do TCOE apresentado na respectiva versão sob a forma de convite e segue o formato requisitado pelo CEP/UFU. Também considerando a versão 2, foi apresentado documento quanto ao Local de estudo assinado pelo coordenador do ambulatório de Nefrologia, o qual não faz parte da equipe executora.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram atendidas.

Endereço: Av. João Neves de Ávila, 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.403-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4396 E-mail: cep@prop.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof. Dr. Sandro Teixeira da Fátima Pecetto  
Coordenadora

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do Relatório Final: abril de 2013.

**OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.**

**Orientações ao pesquisador:**

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na Integra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) juntamente com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de

Endereço: Av. João Naves de Ávila, 2121- Bloco "IA", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santo Antônio CEP: 38.400-544  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4326 Email: cep@propp.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof. Dr. Sérgio Terezinha de Faria Portela  
Coordenador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega do relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

UBERLÂNDIA, 03 de Fevereiro de 2013

Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Assinador por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado  
(Coordenador)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
Comissão de Ética em Pesquisa  
Prof. Dr. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Coordenadora

Endereço: Av. Júlio Naves de Andrade, 2121- Bloco "IA", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3230-4131 Fax: (34)3230-4333 E-mail: cep@ceppp.ufu.br

**Anexo B: E-MAIL CONFIRMANDO O ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NA TRANSPLANTATION.**

Fwd: Transplantation - Decision on Manuscript ID TPA-2014-0550 

---

 Sebastião Ferreira-Filho <sebahferreira@gmail.com>  
para mim 

 inglês  português  Traduzir mensagem 

Begin forwarded message:

**From:** [dl642@columbia.edu](mailto:dl642@columbia.edu)  
**Subject:** Transplantation - Decision on Manuscript ID TPA-2014-0550  
**Date:** June 4, 2014 at 8:42:23 PM GMT-3  
**To:** [sebahferreira@gmail.com](mailto:sebahferreira@gmail.com)

04-Jun-2014

RE: TPA-2014-0550 The serum concentration of Tacrolimus after ingesting Omeprazole: a pilot study

Dear Dr. Ferreira-Filho:

I am pleased to inform you that your submission is accepted for publication in Transplantation as a Letter to the Editor.

Congratulations. On behalf of the Editors of Transplantation we look forward to your continued contributions to the journal.

Attached please find instructions for preparing and submitting the final production-ready version of your manuscript.

Sincerely,

Mark A. Hardy, M.D.  
Editor  
Transplantation

## Anexo C: ARTIGO PUBLICADO.

© 2014 Lippincott Williams & Wilkins

Letters to the Editor

e63

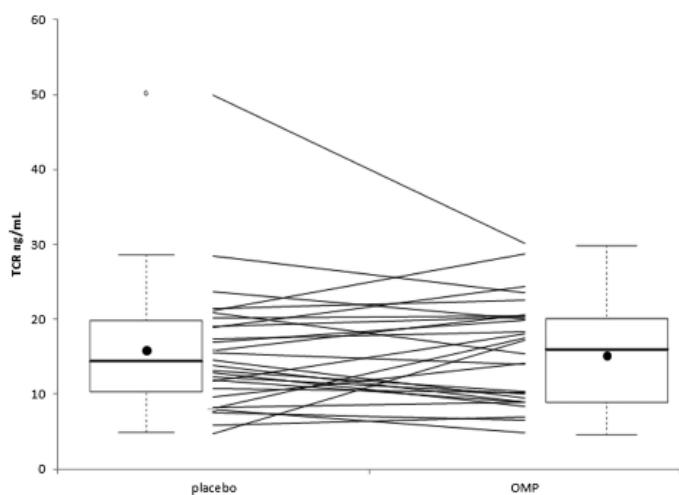
### The Serum Concentration of Tacrolimus After Ingesting Omeprazole: A Pilot Study

Tacrolimus (TCR) is an immunosuppressant drug widely used in posttransplant organ recipients (1). Its absorption occurs principally in the duodenum and ileum (2, 3), its peak serum concentration is reached between 0.5 and 4 hr after ingestion (average 2 hr), and its absorption may be facilitated by an alkaline medium (4). Omeprazole (OMP) is a proton pump inhibitor in the parietal cells of the stomach that reaches maximum concentration between 0.5 and 3.5 hr after ingestion (average 2 hr), and because it reduces gastric acidity, it is capable of releasing more alkaline content into the duodenum (5). Pharmacologic interactions between TCR and OMP are always described primarily with respect to the common metabolic pathway (CYP3A4 and P-gp) used by both medications (6, 7), which may result in elevations of the TCR plasma concentration. However, the aim of this study was to test if the possible changes in gastric acidity induced by OMP increase the serum concentration of TCR in the short term and to determine the prevalence of such increases.

To that end, a double blind, placebo-controlled pilot study was performed in 28 postrenal transplant patients regularly using TCR (mean,  $0.08 \pm 0.05$  mg/kg/day)

and OMP (20 mg/day). The OMP or a placebo was ingested every morning at 6 A.M. after fasting, and TCR was ingested 2 hr later at the doses reported

above. Blood samples were taken 2 hr after the ingestion of TCR over 4 consecutive days under both the OMP and placebo regimes. Serum concentrations



**FIGURE 1.** Box plots (mean, median, upper and lower quartiles, outlier and range) showing the tacrolimus serum concentration after ingesting placebo or omeprazole, demonstrating no significant difference ( $P > 0.05$ ) between placebo and omeprazole. The individual behavior of tacrolimus concentration was also showed by dispersion graphic.

e64 | www.transplantjournal.com

Transplantation • Volume 98, Number 6, September 27, 2014

of TCR were obtained using the chemiluminescent microparticle in human whole blood immunoassay method (CMIA, Abbott Lab, Brazil) after the patients fasted for 3.5 hr.

Of the patients evaluated, 64.3% were men, and 35.7% were women. In total, 28.6% of patients received living donor kidneys, and 71.4% of patients received deceased donor kidneys. The mean age of the patients was  $43 \pm 13$  years, and the average time since transplant was  $41 \pm 32$  months. The mean serum creatinine and urea levels were  $1.6 \pm 0.5$  mg/dL and  $59 \pm 27$  mg/dL, respectively, and the mean hemoglobin level was  $13.7 \pm 1.9$  g/dL. We found no significant difference in the mean serum TCR concentrations measured under the placebo or OMP regime ( $15.8 \pm 8.7$  ng/mL vs.  $15.7 \pm 6.8$  ng/mL, respectively,  $P = 0.92$ ) (Fig. 1). Compared with the placebo period, there was an increase in the serum TCR concentration greater than 10% in 13 patients and greater than 20% in 10 patients, which corresponded, respectively, to 46.4% and 35.7% of the studied patients.

These data suggest that OMP may increase the serum TCR concentration if ingested 2 hr before TCR ingestion, likely through alkalization of the intestinal contents. These prevalence rates should be used to calculate the sample sizes needed for future studies with larger numbers of patients.

Leonardo José Peloso  
Priscila Neves Faria  
Maria Vitória Bossolani  
Heleno Batista de Oliveira  
Sebastião Rodrigues Ferreira Filho  
Nephrology Division  
Internal Medicine Department  
Federal University of Uberlândia  
MG, Brazil

The authors declare no funding or conflicts of interest.

Address correspondence to: Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho, M.D., Ph.D., Federal University of Uberlândia, MG, Brazil.

E-mail: sebah.ferreira@gmail.com

Received 29 May 2014.

Accepted 11 June 2014.

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins  
ISSN: 0041-1337/14/9806-e63  
DOI: 10.1097/TP.0000000000000351

## REFERENCES

- Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E217.
- Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1182.
- Venkataraman R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404.
- Venkataraman R, Jain A, Warty V, et al. Pharmacokinetics of FK 506 following oral administration: a comparison of FK 506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 931.
- Jones D, Howden C, Burget D, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with anti-secretory drugs. *Gut* 1987; 28: 1120.
- Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, et al. Concise review: clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12: 927.
- Homma M, Itagaki F, Yuzawa K, et al. Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. *Transplantation* 2002; 73: 303.

## APÊNDICES

### Apêndice I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



#### UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA FAMED - PGCS



Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “O horário de ingestão do omeprazol pode alterar o nível sérico de tacrolimo?”, sob a responsabilidade dos pesquisadores, Leonardo José Peloso, Héleno Batista de Oliveira, Maria Vitória Bossolani e Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se o horário de ingestão do omeprazol altera a quantidade de tacrolimo no sangue, para realizar esta pesquisa iremos coletar 3 amostras de 5 ml de sangue em um período de 12 dias.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Leonardo José Peloso no Ambulatório de Nefrologia da UFU antes de iniciar a pesquisa.

Na sua participação você irá tomar omeprazol em horário habitual e diferente do que está acostumado e tomará também placebo para não saber em que horário está tomando o omeprazol, será coletado 3 amostras de 5 ml de sangue em 12 dias, responderá um questionário, que contempla questões sobre dados pessoais, patologia em tratamento, tratamento recebido no ambulatório desde o início do tratamento, medicamentos utilizados antes do tratamento, medicamentos utilizados em outras comorbidades e medicamentos de venda livre. Será pesquisado também hábitos de vida tais como: etilismo (crônico ou eventual), tabagismo (crônico ou eventual), usuários de drogas ilícitas, café, chás e ervas medicinais.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa, será fornecido vale transporte e se necessária alimentação caso demore muito a coleta de sangue.

Os riscos consistem em ser identificado, porém serão utilizados todo empenho dos pesquisadores para manter o seu sigilo. Os benefícios serão um melhor controle da toxicidade do tacrolimo, melhorando o seu tratamento com menos efeitos colaterais.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Leonardo José Peloso - Universidade Federal de Uberlândia: Hospital de Clínicas, Farmácia Clínica, Av. Pará s/n, Campus Umuarama, Uberlândia – MG, CEP: 38405-320; fone: 34-32182741. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, ..... de ..... de 20.....

---

#### Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

**Apêndice II – FORMULÁRIO DE SORTEIO DE HORÁRIOS DO OMP E PLACEBO.**

<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA</b> <b>FAMED - PGCS</b>					
Nº	Lote A	Lote B	Nº	Lote A	Lote B
1	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	16	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
2	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	17	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
3	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	18	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
4	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	19	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
5	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	20	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
6	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	21	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
7	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	22	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
8	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	23	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
9	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	24	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
10	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	25	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
11	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	26	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
12	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	27	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
13	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	28	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
14	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	29	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h
15	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	30	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h	( ) OMP às 6 h ( ) OMP às 10 h

Lote A (8 CPS de OMP e 8 CPS de Placebo)

Lote B (4 CPS de OMP e 4 CPS de Placebo)

### **Apêndice III – FORMULÁRIO DE INGESTÃO DO OMEPRAZOL E TACROLIMO.**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FAMED - PGCS**



Código:

Lote: A

Código:

Lote: B

Data	Omeprazol 6 horas/ horário	Omeprazol 10 horas / horário
Data	Tacrolimo manhã/horário (8 h)	Tacrolimo noite/horário (20 h)

## **Apêndice IV – FORMULÁRIO DE COLETA DE RESULTADOS E QUESTIONÁRIO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FAMED - PGCS**



Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Lote de omeprazol/placebo: \_\_\_\_\_

## Medicamentos em uso:

Uso de medicamentos não prescritos pelo médico, plantas medicinais, chás, café, drogas ilícitas?

Lote	Data Coleta	Coleta 10h	Obs.
A (4º dia)			
A (8º dia)			
B (12º dia)			

## Apêndice V – LISTA DE CONCEITOS

**Actinobacteria** - é um filo de bactérias Gram-positivas conhecidas como actinomicetos ou actinobactérias. Estas bactérias têm organização filamentosa, muitas vezes ramificada. Dada sua semelhança com fungos e por produzirem, como estes, cadeias de esporos semelhantes a conídios, os actinomicetos são com frequência erroneamente classificados como tais. Ao contrário dos fungos, porém, são organismos procarióticos em sua grande maioria aeróbios.

**Alelos** - São as formas alternativas do mesmo gene.

**Alogênico** – Com uma constituição genética distinta, mas pertencente à mesma espécie.

**Ansiolíticos** - São drogas, sintéticas ou não, usadas para diminuir a ansiedade e a tensão. Afetam áreas do cérebro que controlam a ansiedade e o estado de alerta relaxando os músculos, p. ex. Diazepam.

**Antagonista**, medicamento – Medicamentos que impedem a estimulação dos receptores. Um medicamento que seja antagonista tem afinidade por um receptor celular e, ao ligar-se a este receptor, a célula fica impedida de responder.

**Antidepressivo** - É uma substância considerada eficaz na remissão de sintomas característicos da síndrome depressiva, p.ex. Fluoxetina.

**Antimicóticos** – Antifúngicos, p.ex. Fluconazol.

**Antiepilético** - Anticonvulsivante, estabilizante de humor é uma classe de fármacos utilizada para a prevenção e tratamento das crises convulsivas e epiléticas, neuralgias e também no tratamento de transtornos de humor, como transtorno bipolar, p. ex. Fenobarbital.

**Antidiarreico** - é um medicamento utilizado a fim de controlar a diarreia, p. ex. Loperamida.

**Antigotoso** - Medicamentos usados para tratar a gota, p. ex. Alopurinol.

**Antitrombóticos** – Antiplaquetários, anticoagulantes são substâncias que dificultam a formação do trombo p. ex. Acido acetil salicílico.

**Antro** – Porção inferior do órgão que facilita o transporte dos alimentos digerido em direção ao intestino delgado.

**ATP** - Adenosina trifosfato, é um nucleotídeo responsável pelo armazenamento de energia em suas ligações químicas.

**Barreira paracelular** – É construída pela junção celular, que são complexos multiproteicos, que proporcionam o contato entre as células vizinhas, ou entre uma célula e a matriz extracelular, controlam o transporte intracelular.

**Benzimidazol** – É um composto orgânico bicíclico que consiste na fusão de benzeno e imidazol.

**Biodisponibilidade** – Na farmacologia, é usada para descrever a fração de uma dose administrada de uma droga não alterada que atinge a circulação sistêmica. Quando uma medicação é administrada intravenosamente, sua biodisponibilidade é de 100%. Entretanto, quando é administrada por outras vias (como a via oral), sua biodisponibilidade diminui (devido à absorção incompleta e ao metabolismo de primeira passagem). Biodisponibilidade é uma medida da extensão de uma droga terapeuticamente ativa que atinge a circulação sistêmica e está disponível no local de ação.

**Biodisponibilidade absoluta** – É a medida que compara a biodisponibilidade de um fármaco administrado por via extra vascular com o mesmo fármaco administrado pela via intravenosa.

**Cisteína** – Aminoácido contendo enxofre, encontrado em muitas proteínas. Valioso por ser fonte de enxofre no metabolismo.

**Citocromo P-450** – Proteína similar à hemoglobina existente nos microssomos das células hepáticas e em órgão como os ovários, glândulas adrenais, testículos, placenta, intestinos etc. O citocromo P-450 é importante na catálise do metabolismo dos hormônios esteroides e ácidos graxos e na destoxificação de uma série de substâncias químicas.

**Clearance de Creatinina:** Depuração de creatinina, é o volume de plasma sanguíneo que é depurado de creatinina por unidade de tempo. Clinicamente, a depuração de creatinina é uma medida útil para estimar a taxa de filtração glomerular dos rins, pode-se usar a fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{Depuração da creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Massa (em quilogramas)}}{72 \times \text{Creatinina plasmática (em mg/dl)}} \times 0,85 \text{ se for mulher}$$

**Corticoide** - Corticosteroide é o nome dado a um grupo de hormônios esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais, ou a derivados sintéticos destas. Possuem importantes efeitos metabólicos, sendo utilizados na prática médica graças aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, p. ex. Prednisona.

**Crônico** – De longa duração. Designa uma doença que exibe pouca mudança ou que é de lenta progressão. O oposto de agudo.

**Desvio padrão** - É a medida que mostra o quanto de variação ou "dispersão" existe em relação à média. Um baixo desvio padrão indica que os dados tendem a estar

próximos da média; um desvio padrão alto indica que os dados estão espalhados por uma gama de valores.

**Dispersão** (química) – Mistura de duas ou mais substâncias, em que a partículas de uma fase – a fase dispersa – se encontram distribuídas no seio da outra – a fase dispersante.

**Diuréticos** - São fármacos que atuam no rim, aumentando o volume do fluxo urinário. São usados no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência renal etc, p. ex. Hidroclorotiazida.

**Duplo-cego** – Diminui tendenciosidade na aplicação da intervenção, acompanhamento e diagnóstico final.

**Efetividade** – É a capacidade de produzir um efeito.

**Eficácia** – A capacidade de causar o efeito ou resultado esperado ou pretendido.

**Efluxo** - consiste na saída de uma determinada substância para o exterior de uma célula.

**Estudo Clínico - Fase Pré-clínica:** Aplicação de nova molécula em animais, após identificada em experimentações *in vitro* como tendo potencial terapêutico; Informações preliminares sobre atividade farmacológica e segurança; Mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase, são eliminadas: não demonstram suficiente atividade farmacológica/terapêutica ou demasiadamente tóxicas em humanos; Atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade aceitável = passam à fase seguinte.

**Estudo Clínico - Fase I:** Avaliação inicial em humanos (20 a 100), Tolerância em voluntários saudáveis; Maior dose tolerável; Menor dose efetiva; Relação dose/efeito; Duração do efeito; Efeitos colaterais.

**Estudo Clínico - Fase II** - (Estudo Terapêutico Piloto); Primeiros estudos controlados em sujeitos (100 a 200), para demonstrar efetividade potencial da medicação; Indicação da eficácia; Confirmação da segurança; Biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações.

**Estudo Clínico - Fase III** - Estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de sujeitos para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800); Conhecimento do produto em doenças de expansão; Estabelecimento do perfil terapêutico (Indicações, dose e via de administração, contraindicações, efeitos colaterais, medidas de precaução); Demonstração de vantagem terapêutica (p. ex: comparação com competidores); Farmacoeconomia e qualidade de vida; Estratégia de publicação e comunicação (p. ex: congressos e workshops).

**Estudo Clínico - Fase IV - Após aprovação para comercialização do produto;** Detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperadas (vigilância pós-comercialização); Estudos de suporte ao marketing; Estudos adicionais comparativos com produtos competidores; Novas formulações (palatabilidade, facilidade de ingestão); Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

**Exon** - Os exons são sequências de bases nitrogenadas no DNA. Sobrevive ao processo de excisão.

**Fenótipo** - São as características observáveis em um organismo como, por exemplo: morfologia, propriedades bioquímicas ou fisiológicas.

**Heterozigótico** - É o indivíduo que tem dois alelos diferentes do mesmo gene.

**Hipolipemiantes** – Hipolipidémicos, são fármacos usados no tratamento das dislipidemias, principalmente no controlo dos níveis colesterol, p. ex. Sinvastatina.

**In vitro** - ("em vidro") é uma expressão que designa todos os processos biológicos que têm lugar fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro.

**Incidência** – Número (proporção) de novos casos surgidos numa determinada população num determinado intervalo de tempo.

**Intervalo de confiança**- Mede o grau de incerteza, é a chance 100- alfa de conter o resultado verdadeiro entre os seus limites. Sendo todas as estimativas iguais, uma pesquisa que resulte num IC pequeno é mais confiável do que uma que resulte num IC maior.

**Intron** - Os introns são sequências de bases nitrogenadas no DNA. É eliminado no processo de excisão.

**Isoenzimas** - São enzimas que diferem na sequência de aminoácidos, mas que catalisam a mesma reação química.

**Ligaçāo a proteínas plasmáticas** - A eficácia de uma droga é afetada pelo grau em que ela se liga a proteínas no plasma sanguíneo. Quanto menos ligante a droga for, mais eficientemente ela pode transpor as membranas celular ou se difundir. As proteínas em que as drogas mais se ligam são a albumina, lipoproteína, glicoproteína e globulinas.

**Lúmen** - É um espaço interno ou cavidade.

**Macrolídeos** – São antibióticos com atividades bactericidas ou bacteriostáticos, dependendo da concentração (Ex.: eritromicina, azitromicina, claritromicina). O TCR tem atividade imunossupressora.

**Meia-vida** – É a quantidade de tempo de um decaimento exponencial. Se a quantidade que decai possui um valor no início do processo, na meia-vida a quantidade terá metade deste valor.

**Metabolismo de primeira passagem** - (também conhecido como metabolismo pré-sistêmico ou efeito de primeira passagem) é um fenômeno do metabolismo da droga no qual a concentração é significantemente reduzida pelas enzimas do lúmen do trato gastrointestinal, enzimas das paredes intestinais, enzimas bacterianas e enzimas hepáticas antes de atingir a circulação sistêmica. Vias de administração alternativas podem ser usadas, como intravenosa, intramuscular, sublingual, transdérmica e via retal. Estas vias evitam o efeito de primeira passagem pois permitem que a droga seja absorvida diretamente na circulação sistêmica.

**Número necessário tratar (NNT)** – É o número necessário de tratar sujeitos no grupo experimental para reduzir o desfecho em relação ao mesmo número no grupo controle. É = 100 dividido por RRA (Redução de risco absoluto).

**Peristaltismo** – É um movimento impulsionado pela musculatura lisa e coordenado pelo sistema nervoso autônomo, para empurrar o bolo alimentar por todo o tubo digestório, iniciando-se no esôfago e terminando no reto.

**Piridina** – É uma substância orgânica com algumas características semelhantes ao benzeno. Sua mais importante propriedade é a possibilidade de mediar reações de oxirredução, formando ligações com hidrogênio.

**Placebo** – Substância inativa administrada para satisfazer a demanda do sujeito por um medicamento. O placebo também é utilizado em estudos controlados de medicamentos.

**Poder estatístico** – Poder detectado.

**Policetídeos** - Metabólitos secundários de bactérias, fungos, plantas e animais.

**Polimorfismo** – Capacidade de aparecer em muitas formas.

**Prevalência** – O número de casos numa população especificada, em determinado lapso de tempo.

**Pró-fármacos** - São fármacos em sua forma inativa, sofrerão uma biotransformação *in vivo*, passando a produzir metabólitos ativos.

**Proteína-quinase** – Em bioquímica, uma quinase, é um tipo de enzima que transfere grupos fosfatos de moléculas doadoras de alta energia (como o ATP) para moléculas-alvo específicas (substratos). O processo tem o nome de fosforilação. As proteínas-quinases pertencem a uma grande família de enzimas que compartilham uma sequência de 290 aminoácidos. Algumas sequências de aminoácidos permitem que as quinases reconheçam grupamentos específicos nas proteínas a serem fosforiladas.

**Randomização** – Minimiza viés de seleção e produz dois grupos homogêneos.

**Razão de risco** (OR – odds ratio) – Aproximação do risco relativo; razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo.

**Risco absoluto** - É o risco observado ou calculado de um acontecimento em toda uma população em estudo.

**Risco relativo** (RR) – É a razão do risco absoluto no grupo experimental pelo risco absoluto no grupo-controle.

**Sulfonamida** - Em química, as sulfonamidas são as amidas de ácidos sulfônicos, de formula geral  $-\text{SO}_2\text{NHR}-$ .

**Vasoprotetores** - Venotônicos, antivaricosos, p. ex. Diosmina.

**Volume de distribuição** - É o volume no qual uma determinada quantidade de droga precisaria ser uniformemente distribuída para produzir a concentração sanguínea observada. O volume de distribuição pode estar aumentado por insuficiência renal (devido a retenção de fluidos) e insuficiência hepática (devido ao fluido corporal alterado e ligação a proteínas plasmáticas). Desta maneira, também pode estar diminuído na desidratação.

**Xenobióticos** - (do grego, *xenos* = estranho) são compostos químicos estranhos a um organismo ou sistema biológico.