UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOSÉ IVAN MARQUES DE MEDEIROS

IMPACTO DA CIRURGIA BARIÁTRICA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y DE ROUX NA DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA SINVASTATINA

ARARAQUARA, SP
2025

JOSÉ IVAN MARQUES DE MEDEIROS

Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na disposição cinética da sinvastatina

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.
Área de atuação: Toxicologia/farmacologia clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Natália V. de Moraes

Araraquara, SP
2025

Medeiros, José Ivan Marques de.
M488i Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na disposição cinética da sinvastatina / José Ivan Marques de Medeiros. – Araraquara, 2025.
111 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Natália Valadares de Moraes.

1. Derivação gástrica. 2. Metabolismo. 3. RYGB. 4. Farmacocinética. 5. CYP3A4. 6. Glicoproteína-P I. Moraes, Natália Valadares de, orient. II. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Kazumi Tomoyose - CRB 8/10904

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na disposição cinética da sinvastatina

AUTOR: JOSÉ IVAN MARQUES DE MEDEIROS
Orientadora: NATÁLIA VALADARES DE MORES

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, Área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. NATÁLIA VALADARES DE MORES (Participação Virtual)
Depto of Pharmaceutics / University of Florida

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participaçao Virtual) Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciencias Farmaceuticas de Araraquara UNESP

Profa. Dra. ANA LEONOR PARDO CAMPOS GODOY (Participaçao Virtual) Departamento de Toxicologia e Análise Toxicológica / Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. WILSON ROBERTO MALFARÁ (Participação Virtual)
Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista – UNIP – Câmpus Ribeirão Preto

Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da Unesp.

Araraquara, 29 de agosto de 2023

Aos meus **Maria e José**, pelo amor, confiança, apoio em todos os momentos da minha vida, e mesmo sem entenderem, o para que tanto estudo, se mantiveram firme ao meu lado.

A minha avó **Maria da Conceição**, que infelizmente não está mais aqui para dividir essa conquista comigo, mas que foi uma das minhas maiores incentivadora e apoio, minha segunda mãe. Saudades!

Aos meus irmãos, **Jonas, Eurimar, Ivanildo, Cicero, Lúcia, Jucileno, Rosenilda e Antônio** que de forma incondicional estiveram e estão aos meus lados independe do caminho que eu escolher.

Às minhas amigas **Ariane Teixeira, Samara Alves e Fernanda Santos,** que estiveram muito presentes no decorrer destes anos, e me ajudaram a passar por inúmeras dificuldades, dividiram comigo suas conquistas e compartilharam risos, quando eu mais precisava. Hoje são pessoas que considero da minha família.

AGRADECIMENTOS

Á minha orientadora **Prof. Dra. Natália Valadares de Moraes**, por me oportunizar o meu desenvolvimento profissional e pessoal, pela paciência e apoio, e por acreditar na minha capacidade nestes 4 anos de convivência, a qual tenho muita estima e admiração.

Ao grupo de pesquisa do Centro de Análises Toxicológicas e Farmacometria: **Bianca Marques dos Santos, Priscila Yamamoto** e ao técnico **Vinicius Paschoalini** pelo apoio no decorrer desta caminhada.

A **Unidade de Clínica Pesquisa Clínica – UPC** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão - Preto – USP, pelo acolhimento e profissionalismo durante o desenvolvimento do protocolo clínico.

Ao **Corpo Clínico do Ambulatório de Cirurgia Bariátrica e Metabólica**, em especial aos **professores Dr. Wilson Salgado Júnior, José Sebastião dos Santos, Rafael Kemp e Ajith Kumar Sankarankutty.**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Aos **prof. Dr. Silvana Maria Zucolotto e Sócrates Egito**, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Gree do Norte –UFRN. Que foram as primeiras pessoas a acreditarem e me acolher na caminha acadêmica.

Á **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo fomento ao projeto de pesquisa, que permitiu a execução do mesmo.

RESUMO

A obesidade é uma epidemia de alcance global, frequentemente associada a uma diminuição na qualidade de vida e à presença de comorbidades como diabetes, hipertensão e distúrbios lipídicos. A cirurgia bariátrica do tipo derivação gastrojejunal em Y de Roux (RYGB) demonstrou ser altamente eficaz na promoção de perda de peso sustentada e na redução das comorbidades associadas. No entanto, as modificações anatômicas realizadas durante o procedimento cirúrgico e a consequente perda de peso podem alterar a biodisponibilidade oral, a distribuição e a eliminação de fármacos. Foi realizado um estudo clínico com o objetivo de investigar a disposição cinética da sinvastatina (SV) em pacientes com obesidade mórbida e pacientes submetidos à cirurgia de bypass gástrico. A SV é uma estatina usada para tratar a hipercolesterolemia. Ela é administrada oralmente em doses de 5 a 80 mg na forma inativa e é convertida em sua forma ativa, sinvastatina hidroxiácida (SVA), no corpo. O estudo incluiu o total de 26 participantes, sendo 12 participantes com obesidade (índice de massa corporal – IMC > 30 kg/m^2) e 14 participantes submetidos previamente a cirurgia bariátrica tipo RYGB. Todos os participantes receberam dose única oral de 40 mg de SV. Amostras seriadas de sangue foram coletadas até 24 horas após a administração para a análise da disposição cinética da SV. A SV e seu metabólito ativo (SVA), foram analisados em amostras de plasma por um método validado usando Cromatografia Líquida acoplado ao espectômetro de Massa (LC-MS/MS). A atividade in vivo da enzima CYP3A4 foi avaliada usando o midazolam como fármaco indicador. Amostras de sangue para quantificação do midazolam em plasma foram coletadas 4h após a administração de midazolam i.v. durante endoscopia digestiva de rotina. Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos a genotipagem para identificar os principais polimorfismos genéticos de *CYP3A5*, *ABCB1, SLCO1B1* e *SLCO2B1*. Os parâmetros farmacocinéticos da SV e SVA foram determinados por análise não compartimental (NCA). A área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) encontrados neste estudo para SV e SVA em pacientes obesos foram semelhantes aos dados observados na literatura para indivíduos saudáveis, sugerindo que a obesidade não afeta de forma significativa o volume de distribuição ou a biodisponibilidade oral da SV. Em pacientes submetidos ao bypass gástrico, houve redução de cerca de duas vezes no C_{max} da SV quando comparado aos participantes com obesidade (obesos: 8,1 µg/L vs. RYGB: 3,6 µg/L, p=0,0156). Entretanto, a exposição sistêmica (AUC) foi similar entre os grupos investigados. Para o metabólito ativo SVA, houve redução significativa de 3 vezes no Cmax (obesos: 4,6 µg/L vs. RYGB: 1,4 µg/L, p=0,0005) e 2 vezes para AUC (obesos: 23 µg*h/L vs. RYGB: 9,6 µg*h/L, p=0,0317). Embora não tenhamos observado diferença na atividade in vivo de CYP3A4 entre os grupos usando o clearance do midazolam como marcador, a atividade in vivo de CYP3A4 foi considerada um importante preditor da exposição tanto para SV como para SVA. Esse resultado reforça a importância da atividade in vivo de CYP3A4 para descrever a variabilidade interindividual na disposição cinética de SV. A genotipagem para os principais polimorfismos de *CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1* e *SLCO2B1* não foi considerada um importante preditor para a disposição cinética da SV ou SVA, provavelmente por causa do tamanho amostral reduzido. Em conclusão, os pacientes submetidos ao bypass gástrico apresentaram exposição reduzida ao metabólito ativo SVA e a administração de doses comumente prescritas em pacientes não operados pode resultar em níveis subterapêuticos. Os resultados aqui gerados servirão como um importante ponto de partida para modelagem e simulação na otimização de regimes de dosagem para essa população especial.

Palavras-chave: derivação gástrica; metabolismo; RYGB; farmacocinética; CYP3A4; glicoproteína-P.

ABSTRACT

Obesity is a global epidemy, often associated with a decrease in quality of life and comorbidities such as diabetes, hypertension, and lipid disorders. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery has been shown to be highly effective in promoting sustained weight loss and reducing associated comorbidities. However, the anatomical modifications resulting from the RYGB procedure and subsequent weight loss may alter the oral drug bioavailability, distribution, and elimination. The SV is a statin used to treat hypercholesterolemia. It is administered orally in doses ranging from 5 to 80 mg in its inactive form and is converted into its active form, simvastatin hydroxyacid (SVA), in the body. A clinical study was conducted with the aim of investigating the kinetic disposition of simvastatin in morbidly obese patients and patients who underwent RYGB surgery. The study included a total of 26 participants, with 12 in the obese group (body mass index – BMI > 30 kg/m^2) and 14 in the RYGB group. All participants received a single oral dose of 40 mg of simvastatin. Serial blood samples were collected up to 24 hours after administration for the pharmacokinetic analysis. Simvastatin lactone (SV) and its active metabolite, simvastatin hydroxy acid (SVA), were analyzed in plasma samples using LC-MS/MS. In vivo activity of the CYP3A4 enzyme was evaluated using midazolam as a probe drug. Blood samples for midazolam quantification were collected 4 hours after intravenous midazolam administration during routine digestive endoscopy to assess the in vivo phenotype of CYP3A4. All individuals included in the study underwent genotyping to identify major genetic polymorphisms of *CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1*, and *SLCO2B1*. Pharmacokinetic parameters of SV and SVA were determined by non-compartmental analysis (NCA). The PK values for the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum plasma concentration (Cmax) found in this study for SV and SVA in obese patients were similar to data observed in the literature for healthy individuals, suggesting that obesity does not significantly affect the volume of distribution or oral bioavailability of SV and SVA. RYGB surgery reduced in 2-fold the Cmax values for SV when compared to obese individuals (obese: 8.1 µg/L vs. RYGB: 3.6 µg/L, p=0.0156). However, systemic exposure (AUC) was similar between the investigated groups. For the active metabolite SVA, there was a significant reduction of 3 times in Cmax (obese: 4.6 µg/L vs. RYGB: 1.4 µg/L, p=0.0005) and 2 times for AUC (obese: 23 µg*h/L vs. RYGB: 9.6 µg*h/L, p=0.0317). Although no difference in CYP3A4 activity between the groups was observed using midazolam clearance as a marker, in vivo CYP3A4 activity was considered an important predictor of exposure for both SV and SVA. This result reinforces the importance of in vivo CYP3A4 activity in describing the interindividual variability in the kinetic disposition of SV. Genotyping for the major polymorphisms of *CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1*, and *SLCO2B1* was not considered an important predictor for the kinetic disposition of SV or SVA, probably due to the small sample size. In conclusion, patients undergoing gastric bypass surgery showed reduced exposure to the active metabolite SVA, and the administration of commonly prescribed doses in non-operated patients may result in subtherapeutic levels. The results generated here will serve as an important starting point for modeling and simulation in optimizing dosing regimens for this special patient population.

Keywords: gastric bypass; metabolism; RYGB; pharmacokinetics; CYP3A4; P-glycoprotein.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure 1. Índice de massa corpórea e classificação do grau de obesidade..... 20

Figura 2. Dados da prevalência da obesidade no Brasil por divisão territorial de estados..... 21

Figura 3. Principais técnica de cirurgia bariátrica..... 27

Figura 4. Infográfico das mudanças fisioanatômicas decorrentes da cirurgia RYGB..... 28

Figura 5. Metabolismo da SV *in vivo*..... 33

Figura 6. Fluxograma tipo CONSORT para a seleção, recrutamento e realização do protocolo clínico do estudo para avaliação da influência da cirurgia bariátrica na disposição da cinética da SV..... 40

Figura 7. Protocolo clínico para estudo farmacocinético da SV em pacientes obesos e pós cirurgia bariátrica..... 41

Figura 8. Estimação da AUC/dose para o midazolam administrado por via oral usando a abordagem tradicional e pela farmacocinética populacional. MAP: *maximum a posteriori estimation*; LME: *maximum likelihood estimation*..... 53

Figura 9. Correlação entre os valores de AUC normalizada pela dose (AUC/dose) pelas abordagens tradicionais (Lin *et al.,* 2001; Miura *et al.,* 2019) e por farmacocinética populacional (Yang *et al.,* 2018) usando estimação da máxima verossimilhança (LME) e estimação máxima a posterior (MAP)..... 53

Figura 10. Influência do peso corpóreo índice de massa corpóreo na atividade de CYP3A4 na população investigada..... 55

Figura 11. Dados de concentração plasmática versus tempos para a SV (azul, ●) e SVA (vermelho, ▲), após administração única oral de dose 40 mg..... 58

Figura 12. Efeito da cirurgia bariátrica na concentração plasmática na disposição cinética da SV (A, C) e SVA (B, D)..... 59

Figura 13. Gráficos quantil-quantil (Q-Q) para os valores originais e valores log-transformados..... 62

Figure 14. Correlação entre AUC da SV (A) ou SVA (B) com a atividade in vivo de CYP3A4 avaliada pela administração intravenosa de midazolam e representada pelo clearance de midazolam (L/h) 65

Figura 15. Correlação entre o clearance total aparente (CL/F) da SV com os níveis de albumina sérica e α1 – glicoproteína ácida no plasma da população deste estudo..... 66

Figura 16. Efeito da cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos da SV administrada em dose única de 40 mg por via oral. Grupo obeso (IMC> 30 kg/m^2) representado em azul e grupo pós-bypass gástrico (RYGB) representado em vermelho. SV: plotes A-E; SVA: plotes F-I..... 67

Figura 17. Influência da fenotipagem para CYP3A5 na concentração plasmática da SV administrada por via oral na única dose de 40 mg..... 69

Figura 18. Influência do polimorfismo OATP1B (*SLCO1B1* - 521TC; *SLCO1B1*-935AG e *SLCO1B1 388AG*) na disposição cinética da SV..... 71

Figura 19. Influência do polimorfismo MDR1 (ABCB1 2677GT) na disposição cinética daSV..... 73

Figura 20. Influência da raça na concentração plasmática da SV administrada por via oral na única dose de 40 mg..... 75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Substratos indutores e inibidores de CYP3A4..... 35

Tabela 2. Dados demográficos e clínicos dos pacientes da pesquisa..... 48

Tabela 3. Caraterísticas demográficas, antropométricas, hábitos sociais, comorbidades e medicamentos nos grupos obeso e pós cirurgia bariátrica (RYGB) 50

Tabela 4. Clearance do midazolam (MDZ) estimado a partir de amostragem única de plasma humano após administração de dose única de intravenosa (2 – 3,5 mg) (n = 40) 56

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos da SV em pacientes obesos (n=9) e pós cirurgia bariátrica (n=14), após administração oral de 40 mg de SV em dose única..... 60

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos da SVA em pacientes obesos (n=9) e pós cirurgia bariátrica (n=14), após administração oral de 40 mg de SV em dose única..... 61

Tabela 7. Teste de Shapiro-Wilk para dados brutos e dados log-transformados.... 63

Tabela 8. Impacto da cirurgia bariátrica tipo bypass gástrico (RYGB) na disposição cinética da SV e SVA. Dados apresentados como média geométrica (intervalo de confiança geométrico 90%) 63

Tabela 9. Influência da fenotipagem para CYP3A5 na disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA..... 68

Tabela 10. Influência do polimorfismo OATP1B (*SLCO1B1* - 521TC); OATP1B1 (*SLCO1B1*- 935AG) e (*SLCO1B1 388AG***)** na disposição cinética da SV e seu metabolito SVA..... 74

Tabela 11. Distribuição genotípica e frequência alélicas para os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) na população deste estudo..... 73

Tabela 12. Influência do polimorfismo MDR1 (*ABCB1 2677GT*) na disposição cinética da SV e seu metabolito..... 74

Tabela 13 Influência da raça na disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA..... 75

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIAÇÕESS

BCRP	Proteína De Esistência Ao Câncer De Mama
HPLC	Cromatografia Líquida De Alta Performance
LC/MS/MS	Cromatografia Líquida/Espectrometria De Massa
LOQ	limite inferior de quantificação
MRP	proteína associada à resistência a múltiplas drogas
OATP	polipeptídio transportador de ânions orgânicos
MDR	proteína multirresistente
NCA	dados não compartimental
OMS	Organização mundial de saúde
SBCBM	Sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica
RYGB	Derivação gástrica em Y de Roux
SV	Sinvastatina lactona
SVA	Sinvastatina hidroxiácida
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
IL- 6	Interleucina
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
IMC	Indice de massa corpórea
SUS	Serviço único de saúde
DRGE	Doença de refluxo gastresofágico
DM	Diabetes mellitus
Vd	Volume de distribuição
TBW	Peso corporal total
LBW	peso corporal normal
IBW	peso corporal ideal

AGP - α1	α1- glicoproteína-ácida
Cl	Clearance
TGF	Filtração glomerular
F.	Biodisponibilidade oral
F_a	Fração absorvida
F_G	Fração que escapa ao metabolismo intestinal
F_H	Fração que escapa ao metabolismo hepático
TGI	Trato gastrointestinal
CYP	Citocromo 450
P-gp	Glicoproteína-P
MDR1	Resistencia a múltiplos fármacos
DRC	Doença renal crônica
PON	Paraoxonases
CV	Coeficiente de variação
FDA	*Food and Drug Administration*
T_{max}	Tempo para atingir concentração máxima
C_{max}	Concentração máxim
TGF	Filtração glomerular
AUC_{0-inf}	Área sobre a curva de xero a infinito
AUC_{0-t}	Área sobre a curva de zero a 24.
USP	Universidade de São Paulo
Unesp	Universidade Estadual Paulista
TLCE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CAAE	Certificado de apresentação de Apreciação de Ética
HC-FMR	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
(i.v)	Via intravenosa
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ESI	Ionização por *electrospray*
EPR	Erro Padrão Relativo
$AUC_{0\text{-}inf}$	Área sobre a curva de xero a infinito
MLE	Estimação da Máxima Verossimilhança
SNPs	Poliformismo de Nucleotídeo Único
CL/F	Clearance total aparente
Vd_z/F	volume aparente de distribuição
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação
(λ_z)	Constante de eliminação de primeira ordem
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
PK	Farmacocinética

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO 19

2. REVISÃO LITERÁRIA **22**

2.1 Obesidade 22

2.2 Farmacocinética em obesos 24

2.3 Tratamentos para obesidade 27

2.4 A cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade 28

2.5 A derivação gastrojejunal em Y de Roux (RYGB) e seu impacto na disposição cinética de fármacos 29

2.6 Sinvastatina como fármaco de escolha para o estudo 33

3. OBJETIVOS **38**

3.1 Objetivos específicos 38

4. METODOLOGIA **40**

4.1 Casuística 40

4.2 Etapa analítica 45

4.2.1. Análise da sinvastatina lactona e sinvastatina hidroxiácida em plasma humano 45

4.2.2. Determinação do midazolam em plasma humano por LC-MS/MS 46

4.3 Determinação da atividade in vivo de CYP3A4 hepático 46

4.4 Genotipagem 47

4.5 Análise farmacocinética não compartimental (NCA) 47

5. RESULTADOS E DISCUSSAO **50**

5.1 Estudo clínico 50

5.2. Avaliação da atividade in vivo de CYP3A4 usando o midazolam como fármaco marcador 54

5.2 Estudo farmacocinético da sinvastatina em pacientes obesos e após bypass gástrico. 60

5.3 Efeito do genótipo de *CYP3A5, SLCO1B1, SLCO2B1* e *ABCB1* na disposição cinética da SV 71

6. CONCLUSÕES.....80

REFERÊNCIAS.....81

ANEXO A – DADOS DE GENOTIPAGEM PARA INDIVÍDUOS.....98

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....99

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – COVID-19.....101

ANEXO D - APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA 102



INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde global com sérias implicações para o bem-estar social, econômico e de saúde. A obesidade está associada com risco aumentado de muitas condições de saúde, incluindo o diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, doenças cardiovasculares, infarto, artrite e até certos tipos de câncer. A prevalência da obesidade é maior em mulheres, atingindo cerca de 42,4% da população nos Estados Unidos (HALES, et al. 2020) e 31,88% no Brasil (OMS 2020; SBCM, 2023). Uma série de alterações fisiológicas associadas a obesidade provavelmente alteram a disposição cinética de fármacos. A porcentagem de gordura por quilograma de peso corpóreo está aumentada em pacientes obesos enquanto o percentual de tecido magro está reduzido. O débito cardíaco está aumentado e o fluxo sanguíneo no tecido adiposo está reduzido nos pacientes com obesidade. Existem algumas incertezas sobre a ligação de fármacos aos lipídeos e proteínas no plasma em pacientes obesos. A obesidade pode desencadear inflamação crônica em baixos níveis no tecido adiposo causada por macrófagos e adipócitos que secretam IL-6 e TNF-α. Esses marcadores inflamatórios e adipocinas podem potencialmente alterar a expressão de enzimas que metabolizam fármacos no médio a longo prazo (ELLULU *et al.,* 2017; KHANNA *et al.,* 2022). De fato, a atividade das enzimas de fase I e II encontram-se alteradas na obesidade. Os pacientes obesos apresentam clearance aumentado para susbtratos de CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19 (BRILL *et al.,* 2012; CHEYMOL, 2000).

Alguns pacientes obesos podem não conseguir perder peso suficiente para melhorar sua saúde ou não conseguem evitar o reganho de peso durante os períodos de emagrecimento. Nesses casos, tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A cirurgia bariátrica geralmente fornece a alternativa mais eficaz para a perda de peso sustentada e melhoria substancial ou remissão de comorbidades relacionadas à obesidade. A cirurgia de bypass gástrico, também conhecida como bypass gástrico de Roux-in Y (RYGB), é um dos tratamentos cirúrgicos mais comuns devido à remissão efetiva de condições associadas à obesidade. Em 2019, foram realizadas 256.000 cirurgias bariátricas nos EUA (ENGLISH *et al.,* 2020) Na RYGB, o estômago é reduzido a uma pequena bolsa e o duodeno e a parte inicial do

jejuno são desviados. O íleo distal é então conectado à bolsa gástrica, resultando em um novo arranjo anatômico que se assemelha à forma da letra Y. Essas alterações no trato gastrointestinal podem resultar em aumento do pH do estômago, tempo de esvaziamento gástrico reduzido e diminuição da área superficial (SEERAS, *et al.,* 2022; HUA, *et al.,* 2022). No entanto, não se sabe se com a perda de peso e a redução do quadro inflamatório crônico alteram a expressão das enzimas que metabolizam fármacos após o bypass gástrico voltando completamente aos níveis observados em indivíduos não obesos ou que nunca foram obesos.

A variabilidade interindividual no metabolismo dos fármacos foi reconhecida e estudada sistematicamente ao longo dos anos. As diferenças entre os pacientes em resposta à terapia medicamentosa são comuns e, portanto, representam um desafio persistente para a prescrição de doses, geralmente levando a atendimento subótimo ao paciente. A abordagem “uma dose para todos” - *one-dose fits all* - tem evoluído para doses estratificada para cada subpopulação e é defendida por diretrizes recentes para melhorar a eficácia do medicamento, reduzir as reações adversas e minimizar o desperdício de medicamentos (SHAHIN *et al.,* 2020; VENKATAKRISHNAN *et al.,* 2020). Portanto, identificar as fontes de variabilidade no metabolismo e disposição cinética em subpopulações, como a população crescente de indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, é considerada uma proposição de grande relevância para programas de desenvolvimento de medicamentos e para a dosagem de precisão.

Diante da importância da cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade no Brasil e no mundo, e da incerteza sobre como ajustar a dose de medicamentos nesses pacientes, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na disposição cinética da SV, um dos medicamentos mais utilizados no mundo no tratamento da hipercolesterolemia. Esse dado será importante para a subsequente etapa de modelagem e simulação para definir o melhor esquema terapêutico após o bypass gástrico.



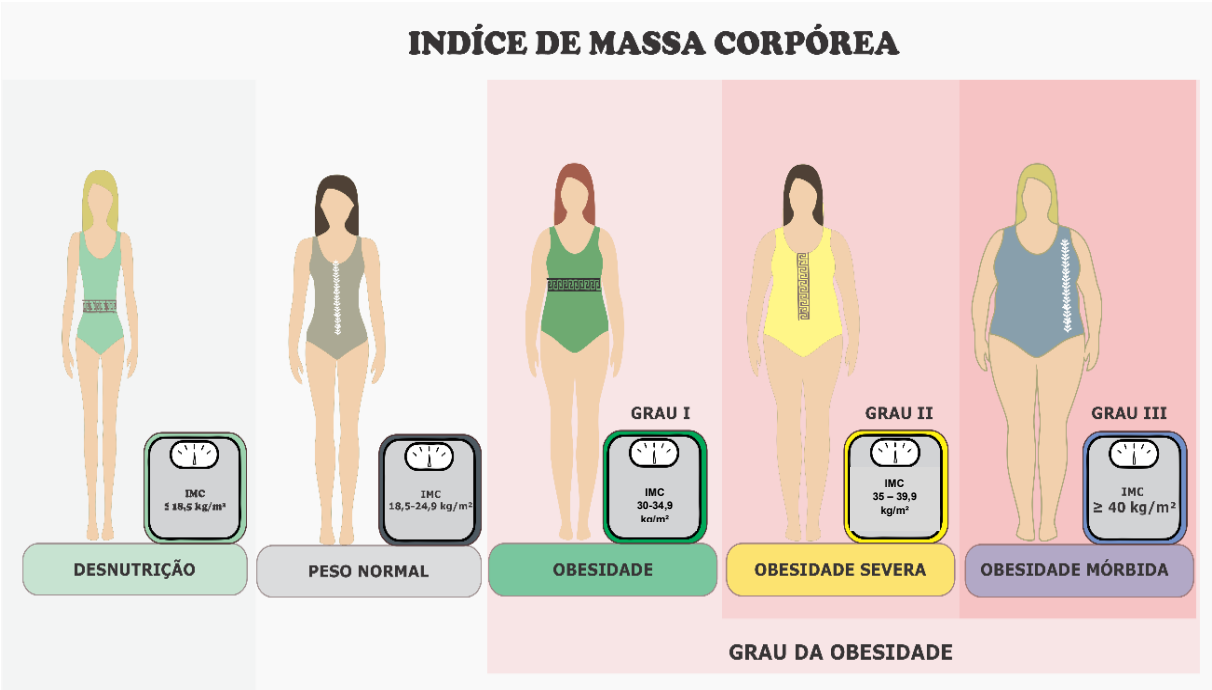
REVISÃO LITERÁRIA

2. REVISÃO LITERÁRIA

2.1 Obesidade

A obesidade, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é um problema de saúde pública de proporções globais que atinge adultos, jovens e crianças. Cerca de 2,8 milhões de pessoas morrem por ano por estarem acima do peso ou obesos (OMS 2020; WHO 2018; 2020). Em 2016, 650 milhões de adultos eram obesos e mais de 1,9 bilhões estavam acima do peso (WHO, 2018). A obesidade pode ser classificada quanto ao índice de massa corpóreo (IMC), sendo dividida em classe I: obeso (IMC: 30-34,9 kg/m^2); II: obesidade severa (IMC: 35-39,9 kg/m^2) e III: obesidade mórbida (IMC: ≥ 40 kg/m^2) (Figura 1) (KISSANE e PRATT 2011; PICOT *et al.,* 2009).

Figura 1. Índice de massa corpórea e classificação do grau de obesidade**.**

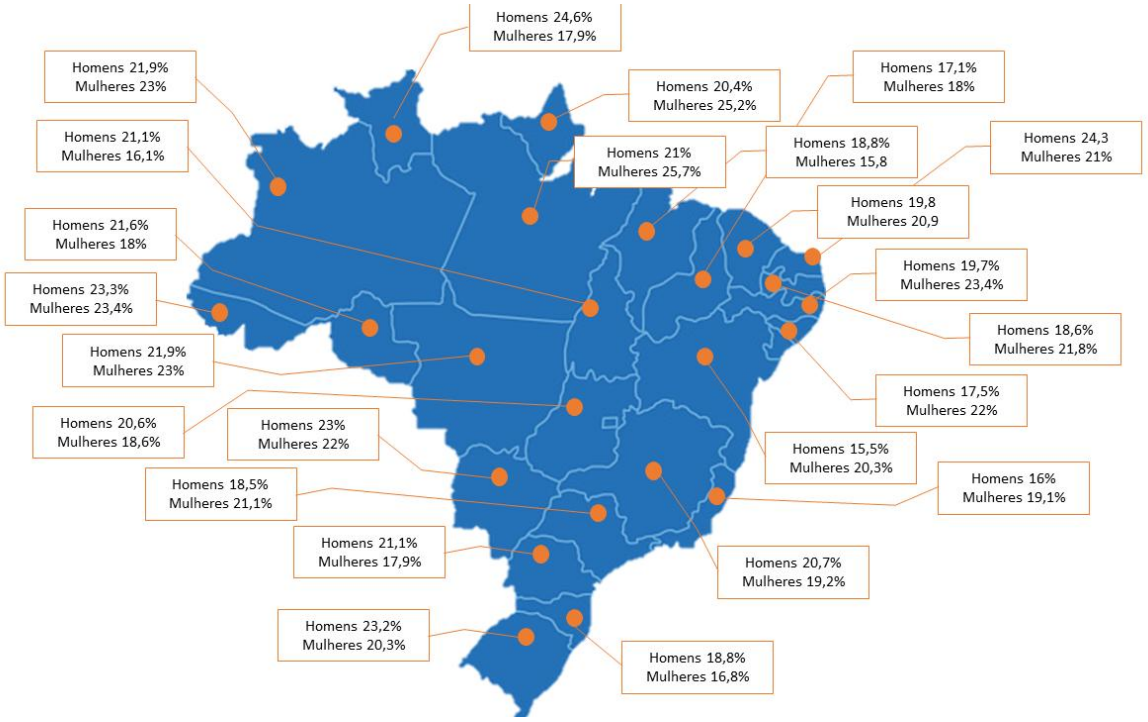


Fonte: Próprio autor. CorelDraw Graphic Suíte 2020.

De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Bariátrica em Metabólica no ano de 2022 a prevalência de indivíduos obesos foi avaliada em cerca de 31,88% da população brasileira, ou seja, aproximadamente 65 milhões de pessoas com IMC acima de 30 kg/m². Esse dado é superior as projeções para taxa de

obesidade global estimados para 2030, em 18% para população adulta no mundo. E de acordo com as projeções da WHO, esse número na população Brasileira vai chegar 41% da população em 2035 (WHO, 2023; SBCBM, 2023)

Figura 2 Dados da prevalência da obesidade no Brasil por divisão territorial de estados. Os pontos destacadosno mapa representam em porcentagens da obesidade para cada estado do país.



Fonte: BRASIL, ABESO, (2019).

A Figura 2 mostra a prevalência da obesidade no Brasil e cada ponto no mapa representa o percentual de obesos em cada estado. Os maiores valores para população de mulheres estão concentrados no estado do Pará (25,7 %), seguido de Amapá (25,2%). Já os estados com melhores índices incluem o Maranhão (15,8 %) e Tocantins (16,1%). A população obesa no país reduziu de 22 % em 2016 para 19,46 % em 2018, e manteve-se em 19,8% em 2019, de acordo com os dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM 2019).

A obesidade é uma condição de saúde associada a várias comorbidades, dislipidemia, hipertensão e doenças coronarianas, devido ao acúmulo de gordura visceral e seus efeitos no sistema circulatório. Além disso, a obesidade está fortemente relacionada ao desenvolvimento do diabetes tipo 2, em razão da desregulação dos níveis de insulina, resultando em desregulação nos níveis glicêmicos. Outras complicações

incluem apneia do sono, problemas ortopédicos (osteoartrite), transtornos mentais e, em casos graves, câncer, que pode levar a complicações fatais (WHO, 2017; JAKOBSEN, *et al.,* 2018; KALARCHIAN *et al.,* 2007). Portanto, é essencial abordar a obesidade como um problema de saúde pública e implementar estratégias efetivas de prevenção e tratamento para reduzir os riscos dessas comorbidades.

2.2 Farmacocinética em obesos

Um dos grandes desafios da Medicina é personalização da terapia farmacológica em populações especiais, como por exemplo em pacientes com obesidade. A Medicina de Precisão busca definir o medicamento correto, para o paciente correto e na dose correta. Em geral, até que se encontre dados de alteração na farmacocinética ou farmacodinâmica em populações especiais, aplica-se a abordagem de uma dose para todos, uma abordagem conhecida no inglês como "*one dose fits all*". Além das alterações conhecidas na composição corpórea em obesos que podem alterar significativamente a distribuição de fármacos, as comorbidades desencadeadas pelo excesso de peso podem influenciar a disposição cinética, como por exemplo as alterações decorrentes do diabetes mellitus. Portanto, a caracterização dos efeitos da obesidade "*per se"*, excluindo-se dos efeitos de comorbidades relacionadas representam um desafio clínico a ser superado pela investigação de grande número de sujeitos e avaliação de covariáveis múltiplas na disposição cinética e na resposta (DE BAERDEMAEKER; MORTIER e STRUYS 2004)

A absorção consiste na passagem do fármaco do sítio de administração até a circulação sistêmica. A absorção de fármacos por via oral pode ser influenciada por fatores relacionados a formulação, alimentos, pH estomacal e intestinal, ou pela coadministração de outros fármacos. Na população obesa a absorção pode ser alterada devido ao aumento do débito cardíaco em obesos, o que resulta em aumento do fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal. Obesos também apresentam redução no tempo esvaziamento gástrico para refeições sólidas em relação a não obesos (WRIGHT *et al.,* 1983), o que pode resultar em redução no tempo de observação da concentração plasmática máxima (GESQUIERE *et al.,* 2016). Além disso, foi relatado aumento na permeabilidade intestinal aparente e redução na atividade de CYP3A4 para descrever o aumento na biodisponibilidade oral do midazolam (SMIT *et al.,* 2018). A enzima CYP3A4 é abundante nos enterócitos, metaboliza muitos fármacos usados

clinicamente e sua atividade é um importante determinante da biodisponibilidade oral de fármacos.

A distribuição de fármacos reflete a extensão da sua distribuição para os tecidos e é avaliada pelo parâmetro farmacocinético volume de distribuição (Vd). O Vd é um dos principais parâmetros farmacocinéticos alterados em pacientes obesos. De modo geral, fármacos lipossolúveis tem maior distribuição para tecidos com elevado conteúdo lipídico como o tecido adiposo. Em razão do aumento do volume de tecido adiposo em obesos, fármacos lipossolúveis em geral tem maior distribuição em pacientes obesos, reduzindo as concentrações encontradas no plasma. Os benzodiazepínicos como diazepam e midazolam são fármacos lipossolúveis e apresentam maior distribuição em obesos se comparado a não obesos (MORRISH; PAI; GREEN, 2011). Por outro lado, para fármacos hidrofílicos observa-se uma redução no Vd em razão do aumento no peso corpóreo sem aumento proporcional na água corporal.

Embora alterações isoladas no volume de distribuição não resultem em alterações na extensão da exposição (área sob a curva concentração plasmática versus tempo), a redução nos níveis encontrados no plasma pode exigir alterações no regime de dosagem para essa população especial, ora por resultar em níveis plasmáticos reduzidos em relação ao intervalo terapêutico, ora por prolongar a meia-vida em razão da distribuição lenta do tecido adiposo para a circulação sistêmica. O ajuste de dose em obesos depende das características do fármaco e pode ser realizado usando diversas métricas corpóreas, como o peso corporal total (TBW), peso corporal magro (LBW) ou pelo peso corporal ideal (IBW). O Vd oral do ibuprofeno foi de 14,9 L em obesos e 10,8 L em indivíduos com peso normal. Após correção pelo peso corporal total, observa-se o Vd de 0,138 L/kg para obesos versus 0,176 L/kg em indivíduos de peso ideal. Esses dados mostram que a distribuição de ibuprofeno para os tecidos que excedem o peso corporal ideal é menor que a distribuição no peso corporal normal (GREENBLATT e GREENBLATT, 2015; MORRISH; PAI e GREEN, 2011)

Diversos fatores podem influenciar a extensão e a velocidade da distribuição de fármacos, como as propriedades físico-químicas do fármaco (lipossolubilidade, grau de ionização e massa molecular), a ligação a proteínas plasmáticas e fatores associados ao organismo como a composição tecidual e perfusão tecidual. Outro fator

que tem forte influência no Vd é a ligação a proteínas plasmáticas como albumina, α1-glicoproteína-ácida (AGP) e lipoproteínas. Os níveis de albumina no sangue reduzem com o aumento do IMC enquanto os níveis de AGP aumentam com o aumento do IMC. Por fim, não existem dados claros sobre o efeito da obesidade na abundância e atividade de transportadores que podem regular a distribuição regional de fármacos em tecidos. Em razão dos efeitos complexos da composição corpórea, débito cardíaco e perfusão, ligação as proteínas plasmáticas na distribuição de fármacos, a modelagem mecanística fisiológica parece ser uma das melhores ferramentas para predizer o volume de distribuição em pacientes com obesidade (DARWICH, *et al.,* 2018; YANG, *et al.,* 2008).

A eliminação de fármacos representa a capacidade de um indivíduo de eliminar ou excretar um fármaco específico e o *clearance* (Cl) é o parâmetro farmacocinético mais adequado para avaliar a eliminação de fármacos (CAMENISCH e UMEHARA, 2012). A obesidade pode afetar o Cl renal por alterações tanto na taxa de filtração glomerular (TFG) quanto na secreção tubular, ou pela combinação dos dois fatores. A obesidade e a hipertensão crônica podem levar a lesão renal, que resulta em inflamação, estresse oxidativo, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e redução gradativa na TFG (SIKORSKA, *et al.,* 2017). O efeito da obesidade foi avaliado na disposição cinética da vancomicina em pacientes com peso corpóreo variando de 60 a 235 kg. Além do efeito do peso corpóreo no volume de distribuição, uma relação linear foi encontrada entre o peso corporal total e o clearance de vancomicina (SMIT *et al.,* 2020)

Pacientes obesos tem redução de atividade das enzimas UGT1 e UGT2, xantina oxidase, N-acetiltransferase e aumento da atividade de CYP2E1. Outras isoformas podem ter atividade aumentada (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6), mas os resultados não são consistentes. A atividade de CYP3A4 parece estar reduzida apenas em casos de obesidade mórbida severa (MAY; MAY, *et al.,* 2020; SMIT *et al.,* 2018). O efeito da obesidade foi avaliado na disposição cinética e metabolismo da clorzoxazona, que é mediado pelo CYP2E1. Os resultados mostraram que a razão da área sob a curva (AUC) de 6-hidroxiclorzoxazona/clorzoxazona aumentou de 0,14 em não obesos para 0,39 em obesos ($p < 0,001$), sugerindo aumento da atividade de CYP2E1 pela obesidade (EMERY, *et al.,* 2003)

As diversas alterações na disposição cinética resultantes da obesidade podem ser somadas as alterações relacionadas a diversas comorbidades associadas a obesidade, como diabetes, insuficiência renal, e doenças hepáticas. Além disso, os pacientes submetidos a cirurgias bariátricas representam uma população especial subestudada (DE BAERDEMAEKER; MORTIER e STRUYS 2004)

2.3 Tratamentos para obesidade

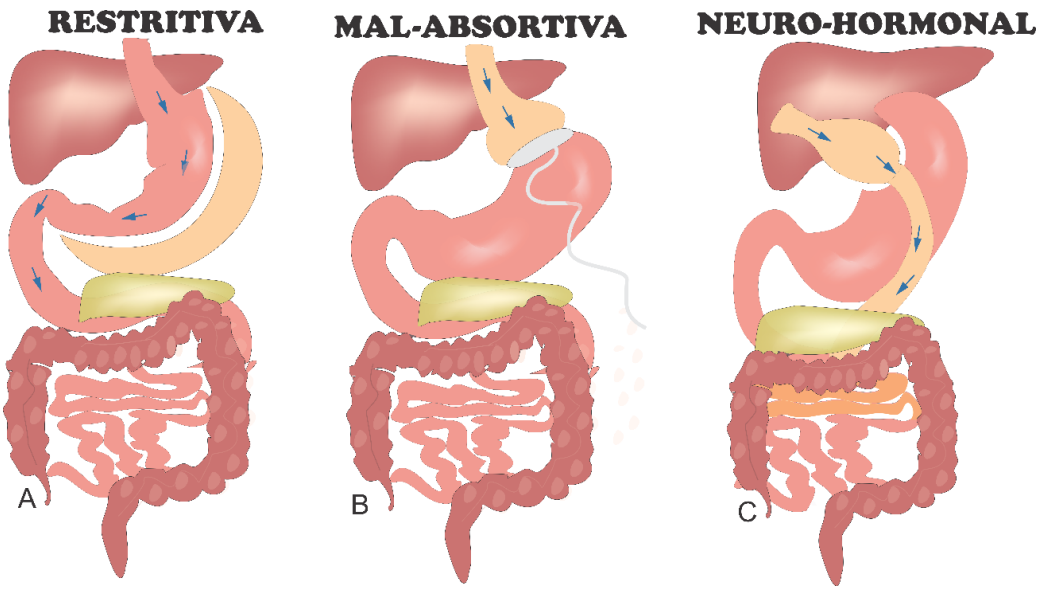
As opções de intervenção para o tratamento da obesidade incluem procedimentos como: a) mudanças no estilo de vida através de novos hábitos alimentares e a prática de atividades físicas; b) farmacoterapia que inclui uma série de medicamentos como a anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate; c) e procedimentos cirúrgicos que alteram a ingesta calórica ou capacidade de absorver os nutrientes (HEYMSFIELD e WADDEN, 2017). Estima-se que o Sistema Único de Saúde – SUS gaste cerca de R$ 3,45 bilhões por ano com o tratamento de doenças relacionadas a obesidade. Dados de 2018 mostram que R$ 2,31 bilhões foram gastos com medicamentos relacionado ao Programa Farmácia Popular e R$ 166 milhões com custos ambulatoriais (NILSON *et al.,* 2020).

A cirurgia bariátrica tem se mostrado o método mais eficiente para perda de peso, redução de comorbidades e promoção da qualidade de vida do paciente com obesidade. No Brasil, foram realizadas 74.738 cirurgias bariátricas em 2022, incluindo as cirurgias realizadas pelos planos de saúde, SUS e particulares. O número de cirurgias bariátricas aumentou 22,9% comparando com 2019 (SBCBM, 2023). As desvantagens do tratamento cirúrgico para a obesidade incluem os altos custos para realização das cirurgias e complicações no pós-cirúrgico, que dependem diretamente da técnica cirúrgica realizada e podem incluir o déficit nutricional de proteínas, vitaminas e minerais e complicações decorrentes da técnica cirúrgica escolhida. Vale ressaltar que a longo prazo, a cirurgia bariátrica pode reduzir os gastos relacionados em razão melhora na qualidade de vida e comorbidades, reduzindo o número de aposentadorias por invalidez e benefícios de desemprego, redução no custo com tratamentos ambulatoriais da própria obesidade e também das duas comorbidades, como o *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, doença de refluxo gastresofágico (DRGE), doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, hipertensão e dislipidemias (XIA *et al.,* 2020).

2.4 A cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade

O tratamento cirúrgico da obesidade pode ser conduzido por diferentes técnicas cirúrgicas. A escolha da técnica mais adequada depende das condições clínicas de cada paciente, da conduta da equipe de cirurgiões e da tecnologia hospitalar disponível. Em geral, os procedimentos cirúrgicos para o tratamento da obesidade podem ser classificados em: a**) restritivo** quando o objetivo é reduzir a capacidade de armazenamento de alimento no estômago, sem interferência de forma direta no processo de digestão. A abordagem restritiva inclui três técnicas cirúrgicas principais: bandagem gástrica; gastrectomia vertical com bandagem, e gastrectomia vertical (Figura 3A); **b) mal-absortivos** quando o procedimento diminui a absorção no trato gastrointestinal. Os procedimentos mal-absortivos/restritivos envolvem um elemento restritivo, que consiste numa bolsa gástrica com pequena saída que distendida pelos alimentos causa a sensação de saciedade e que é combinada com um desvio gastrointestinal como elemento mal absortivo (Figura 3B) (BUCHWALD e BUCHWALD, 2002); **c) neuro-hormonais** quando os níveis hormonais são alterados quer seja por desvios da rota alimentar ou por restrição da área estomacal. O *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB), a gastrectomia vertical e a derivação biliopancreática com *duodenal switch* são técnicas que atuam na redução da obesidade por mecanismo neuro-hormonal (Figura 3C) (ENGLISH; WILLIAMS, 2018)

Figura 3. Principais técnicas de cirurgia bariátrica**.**



(A) técnica restritiva: restrição da capacidade de armazenamento; (B) técnica mal-absortiva: além diminuir o armazenamento, restringe a absorção de nutrientes no TGI;

(C) técnica neuro-hormonal diminui a capacidade de armazenagem, altera rota dos alimentos e diminui absorção por efeito neuro-hormonal. Fonte: Próprio autor. CorelDRAW Graphic Suite 2020.

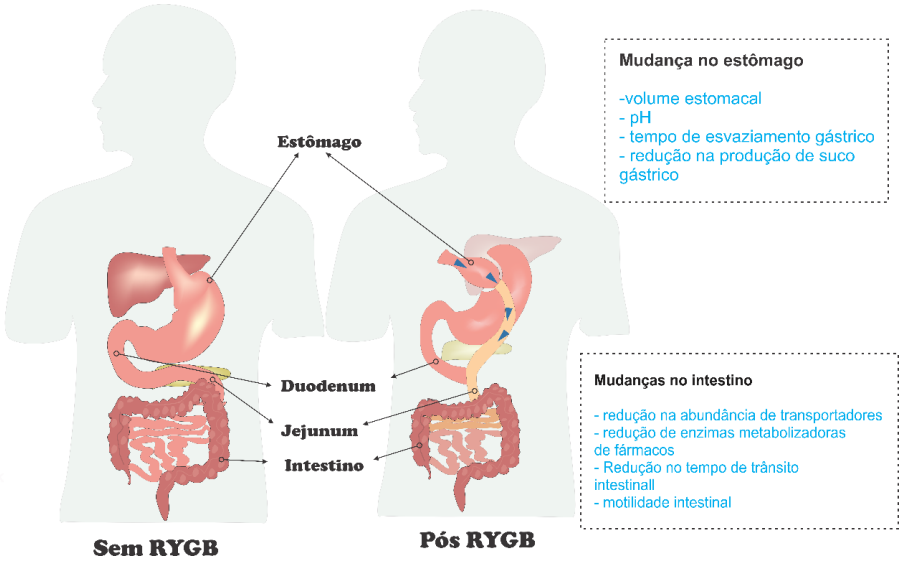
A técnica cirúrgica de escolha para este estudo foi a derivação gastrojejunal em Y de Roux (em inglês, *Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB), também conhecida como bypass gástrico. O bypass gástrico é principal técnica usada no Brasil para o tratamento da obesidade e resulta em melhor efeito a longo prazo em relação a perda de peso sustentada se comparada a outras técnicas. O bypass gástrico restringe a quantidade de alimento consumido (mecanismo restritivo), reduz a área de absorção em razão do bypass no duodeno e região proximal do jejuno (mecanismo mal-absortivo) e apresenta alterações favoráveis nos hormônios que reduzem o apetite (mecanismo neurohormonal). Logo, a notável perda de peso e das comorbidades associadas, incluindo uma melhora na sensibilidade a insulina, se faz em razão da combinação de múltiplos mecanismos. Por outro lado, como qualquer procedimento cirurgico, o bypass gástrico também oferece alguns riscos por envolver um procedimento técnicamente complexo, exige longa estadia hospitalar, está associado a complicações perioperativas e deficiências de vitaminas e minerais a longo prazo (ENGLISH e WILLIAMS, 2018; PICOT *et al.,* 2009).

2.5 A derivação gastrojejunal em Y de Roux (RYGB) e seu impacto na disposição cinética de fármacos

A administração oral de fármacos é rota preferida na terapia farmacológica em função da conveniência, segurança e custo para os pacientes, para os profissionais de saúde e para o sistema público de saúde (BENJAMIN *et al.,* 2012; EEK *et al.,* 2016). Devido às alterações fisiológicas consequentes das mudanças anatômicas (Figura 4), a cirurgia bariátrica do tipo RYGB pode impactar na disposição cinética e a biodisponibilidade oral de fármacos. A pequena bolsa (aproximadamente 15-30 mL) formada restringe a quantidade de alimentos que pode ser ingerida, diferente da gastrectomia vertical, a qual pode dilatar com o tempo levando novamente ao ganho de peso (NGUYEN; VARELA, 2017) (Figuras 3 e 4). A técnica cirúrgica utilizada para a RYGB foi introduzida no final da década de 1960 e evoluiu para um procedimento minimamente invasivo por laparoscopia na década de 1990 (BERBIGLIA; ZOGRAFAKIS; DAN, 2016).

O aumento do pH gástrico e intestinal, a redução da superfície de absorção intestinal, a alteração na abundância de enzimas e transportadores de fármacos entre outras mudanças fisiológicas podem impactar drasticamente a absorção oral de fármacos (AZRAN *et al.,* 2016; GREENBLATT; GREENBLATT, 2015; HACHON *et al.,* 2017; QUERCIA *et al.,* 2014; SCHLATTER, 2017).

Figura 4 Infográfico das mudanças fisioanatômicas decorrentes da cirurgia RYGB



. Fonte: Próprio autor. CorelDraw Graphics Suite 2020.

O conceito de biodisponibilidade oral (F) pode ser representado pelos seus componentes individuais: fração absorvida (F_a), fração que escapa ao metabolismo intestinal (F_G) e fração que escapa ao metabolismo hepático (F_H) (PETERS *et al.,* 2016). A biodisponibilidade oral de fármacos substratos da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e/ou de transportadores de fármacos (exemplo, glicoproteína-P) expressos no TGI pode ser alterada após a cirurgia bariátrica, pois podem ocorrer mudanças na eliminação pré-sistêmica desses fármacos devido as alterações na abundância e/ou expressão de CYP3A4 e gp-P (HACHON *et al.,* 2017; ZANGER *et al.,* 2013).

As alterações na anatomia e fisiologia gastrointestinal após a RYGB podem impactar consideravelmente a disposição cinética de fármacos, em razão das seguintes alterações:

a) **Redução do estômago e redução da produção de ácido clorídrico estomacal** - A redução do estômago para uma bolsa gástrica de 15 a 30 mL limita consideravelmente a ingesta de alimentos. O pH gástrico aumenta após a RYGB

podendo chegar ao pH 6,4, ou seja, um estado de acloridria, em razão da diminuição da abundância de bombas de prótons. A bolsa gástrica formada com 6 cm de comprimento não contém células parietais suficientes para produzir ácido, como acontecia com o estômago íntegro (MELISSAS *et al.,* 2002; ALTIERI e PRYOR, 2015; KAWAHARA *et al.,* 2012). A produção de ácido gástrico influencia o pH gastrointestinal e essa alteração pode reduzir a absorção de fármacos cuja dissolução é dependente do pH gástrico, como o posaconazol e o carvedilol (DARWICH *et al.,* 2013; GESQUIERE *et al.,* 2016; PORAT *et al.,* 2021; YAMAMOTO *et al.,* 2023)

b) **Bypass duodeno/jejunal** – As regiões do duodeno e jejuno proximal são desviadas após a RYGB de forma a reduzir a superfície de contato intestinal e a área de absorção de nutrientes e fármacos administrados por via oral. Logo, alteram-se também a abundância de enzimas e transportadores que podem limitar ou facilitar a absorção de fármacos e alterar a fração absorvida ou a fração que escada ao metabolismo intestinal (GAVHANE; YADAV 2012; PUIRS *et al.,* 2019). A isoforma CYP3A4 metaboliza cerca de 1/3 dos fármacos disponíveis na clínica e é a principal isoforma expressa nos enterócitos intestinais (33-87% do total de enzimas do CYP) (PETERS *et al.,* 2016). A glicoproteína-P (P-gp), também conhecida como proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1, *multidrug resistance protein* 1), é uma proteína de membrana codificada pelo gene ABCB1 que transporta vários xenobióticos ao organismo para fora das células (KOTLYAROV e KOTLYAROVA, 2022). A expressão de enzimas e transportadores de fármacos varia ao longo do TGI. Portanto, o desvio do duodeno e de pequena porção do jejuno proximal (aproximadamente 50 cm) realizado durante a cirurgia bariátrica do tipo RYGB altera a quantidade de enzimas e transportadores disponíveis para a eliminação de primeira passagem de fármacos (PETERS *et al.,* 2016; SMITH; HENRIKSEN e COHEN, 2011).

c) **Alteração no tempo de esvaziamento gástrico** - O tempo de esvaziamento gástrico após RYGB é variável e pode ser reduzido ou aumentado. Estudos mostram que o tempo de esvaziamento gástrico pode aumentar em um terço se comparado os pacientes que não realizaram a cirurgia (STANO *et al.,* 2017; VARGAS, *et al.,* 2019). Os estudos sugerem que a alteração depende da natureza líquida ou sólida da alimentação (DIRKSEN *et al.,* 2013; HOROWITZ *et al.,* 1982).

d) **Tempo de trânsito intestinal** - O tempo de trânsito intestinal em humanos varia entre os indivíduos, mas em geral se estende por um período de 2 a 15 h. Em razão da importante redução no comprimento do intestino, um menor tempo

de trânsito intestinal é esperado em pacientes pós-RYGB. Entretanto, não está claro que as alterações na motilidade intestinal podem alterar significativamente o tempo de trânsito. Em estudos de modelagem e simulação, dois cenários têm sido propostos: um considerando a motilidade alterada e comprimento alterado e outro com comprimento alterado apenas. Em geral, outros estudos clínicos são necessários para avaliar o efeito da RYGB no tempo de trânsito intestinal (TERRA *et al.,* 2017).

e) **Perda de peso** - A diminuição da massa corporal e alteração na composição corporal podem normalizar após a cirurgia bariátrica. Além disso, a diminuição do peso pode melhorar a sensibilidade à insulina melhorando o quadro geral do paciente quanto a síndrome metabólica (PUIRS *et al.,* 2019). Com a perda de peso, a inflamação crônica de baixo grau pode diminuir, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias que muitas vezes estão associadas a alteração na expressão de enzimas hepáticas (VAN DEN BRINK *et al.,* 2019) .

Em um estudo prospectivo foi comparado a TFGe em pacientes obesos antes e depois da cirurgia bariátrica. O estudo mostrou que a TFGe diminuiu em indivíduos com função renal normal e aumentou em indivíduos com insuficiência renal. Um segundo achado foi que a microalbuminúria diminuiu após a cirurgia, o que pode estar associado a diminuição no consumo de proteínas na dieta (COUPAYE *et al.,* 2017). A obesidade é considerada um fator de risco independente para a doença renal crônica (DRC) em razão da glomerulomegalia decorrente da sobrecarga metabólica. Anormalidades no controle vascular devido a vasodilatação renal aferente e o aumento do fluxo sanguíneo renal levam ao desenvolvimento da hiperfiltração glomerular em pacientes obesos com diabetes (COUPAYE *et al.,* 2017; LI *et al.,* 2016). Em uma metanálise envolvendo 30 estudos observacionais, a cirurgia bariátrica mostrou-se eficaz na prevenção da progressão do declínio na função renal, por reduzir proteinúria e albuminuria e melhorar a hiperfiltração glomerular em obesos com doenças renais (LI *et al.,* 2016) A perda do excesso de peso resultante da cirurgia bariátrica pode melhorar a resistência insulínica, o estresse oxidativo e a inflamação de forma a contribuir para os resultados positivos observados depois da cirurgia em pacientes com doença renal crônica (LI *et al.,* 2016)

Acredita-se que o processo de reabsorção tubular, o qual é dependente do pH da urina, é o menos influenciado pela obesidade. Entretanto, os rins podem ser comprimidos fisicamente em razão do tecido adiposo visceral formado, o que leva a um aumento da pressão intrarrenal e a reabsorção tubular (BROCKS *et al.,* 2012;

COUPAYE *et al.,* 2017). Em um estudo clínico prospectivo, 35 pacientes submetidos a RYGB foram acompanhados durantes 12 meses. Embora uma melhora na função renal tenha sido observada nos pacientes investigados, a função tubular avaliada pela razão de cistatina C urinária/ creatinina urinária permaneceu inalterada no subgrupo de pacientes não diabéticos e piorou nos pacientes com diabetes. Os resultados sugerem que a avaliação dos efeitos da RYGB na eliminação de fármacos deve considerar o diabetes tipo 2 como comorbidade (HUANG *et al.,* 2010)

Em geral, o impacto da cirurgia bariátrica do tipo RYGB na farmacocinética foi estudado para um número limitado de fármacos até o momento. Dentre os estudos descritos na literatura que investigaram a influência da cirurgia bariátrica do tipo RYGB na farmacocinética estão estudos de casos; estudos não cruzados (estudos controlados), nos quais os indivíduos são geralmente pareados em função da idade, sexo e IMC; e estudos cruzados (AZRAN e DAHAN, 2017; HACHON *et al.,* 2017). Uma vez que a variabilidade interindividual na disposição cinética de fármacos pode ser muito elevada (diferenças genéticas, interações entre medicamentos e medicamento-alimento, presença de comorbidades, influência da idade, sexo, hábitos de vida, etc.) estudos que investigam a influência da cirurgia bariátrica e a consequente perda de peso na disposição cinética requerem desenho prospectivo, preferencialmente cruzado ou controlado (LLORET-LINARES, 2017).

Desta forma, estudos que caracterizem a disposição cinética de fármacos de uso crônico nesta população especial são necessários e vem crescendo muito nos últimos anos. No presente projeto, o fármaco de estudo é SV, um fármaco amplamente usado na clínica para redução do risco de eventos cardiovasculares e morte em função da sua efetividade e segurança comprovadas por estudos randomizado controlados por placebo (MCDOWELL *et al.,* 1991; PEDERSEN 1996; ZIEGLER e DROUIN, 1990).

2.6 Sinvastatina como fármaco de escolha para o estudo

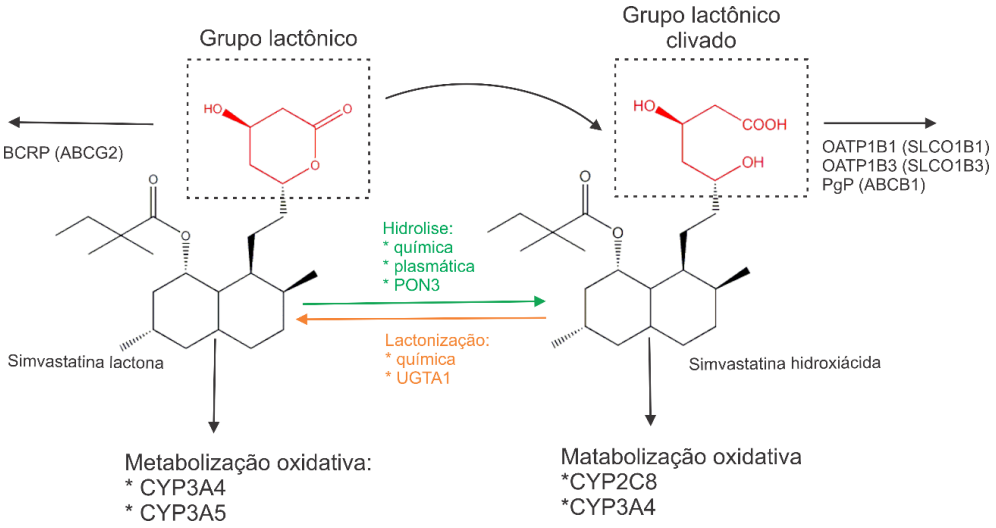
A SV, fármaco da classe das estatinas, é frequentemente utilizada para o tratamento da hipercolesterolemia. É administrado na forma inativa (SV) nas doses 5 a 80 mg por via oral e é metabolizada *in vivo* na sua forma ativa, SVA. A SVA é inibidora da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), enzima que atua na etapa limitante para a formação de colesterol a partir do ácido mevalônico

(PRUEKSARITANONT *et al.,* 2003; ZHANG *et al.,* 2010). A biodisponibilidade oral da SV é limitada a cerca de 5% da dose, em razão da baixa solubilidade no fluido intestinal e ao extenso metabolismo de primeira passagem pelo sistema citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 e 3A5. Em menor contribuição, SV também é metabolizada por CYP2C8 e CYP2C9, no intestino e no fígado, além de metabolismo oxidativo no fígado, mediado por carboxilesterase (1 e 2) e glutationa-S-transferases 1 e 3. (PRUEKSARITANONT *et al.,* 2002).

O processo de biotransformação da SV (fase I) em seu metabólito ativo acontece por hidrólise química ou mediado por enzimas paraoxonases (PON) e carboxilesterases. Após biotransformação, o metabólito ativo SVA inibe a biossíntese do colesterol, através de inibição competitiva com a enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril coa redutase). Nesta etapa a SV se liga ao sítio de ligação do ácido mevalônico no mesmo sítio de ligação do acetil-CoA, impedido assim, que o colesterol seja formado a partir do ácido mevalônico e acetil-CoA (TALREJA; KERNDT e CASSAGNOL 2022).

O complexo metabolismo da SV é caracterizado ainda pela interconversão entre SV e SVA, sendo que a hidrólise de SV em SVA é o processo predominante (Figura 5). A conversão de SV em SVA é mediada por hidrólise química ou hidrólise enzimática por carboxilesterases teciduais ou por paraoxonases no plasma. O processo de lactonização ocorre quando a SVA é convertida a forma lactona (SV), um processo que depende da conjugação com o ácido glicurônico como um intermediário acil-glicuronídeo, seguido de ciclização espontânea ou via coenzima (TEIBER; DRAGANOV e DU, 2003; VICKERS *et al.,* 1990).

Figura 5. Metabolismo da SV *in vivo.*



O processo de hidrólise da SV em hidroxiácida encontra-se representado na cor verde e o processo de lactonização da SVA em SV na cor laranja. Os transportadores de efluxo (BCRP e PgP), transportadores influxos (OATPB1/1B3), enzima citrocromo P450 (CYP3A4, CYP3A5 E CYP2C8) foram descritos como os principais determinantes da disposição cinética da SV. Fonte: próprio autor.

O regime de dose é prescrito de acordo com a severidade da hipercolesterolemia, podendo variar de 10 a 40 mg por dia. Para pacientes pediátricos com idade de 1 a 17 anos recomenda-se a dose de 10 mg/dia. A dose de 80 mg/dia não é mais recomendada em razão do maior risco de desenvolver miopatia e rabdomiólise (EMAMI *et al.,* 2019; TALREJA, KERNDT e CASSAGNOL 2022). Os efeitos adversos mais comum vão desde sintomas leves como dor de cabeça, dor abdominal, constipação e crise respiratórias. Efeitos raros, porém, graves, incluem efeitos cardiovasculares, hepatite colestáticas e insuficiência hepática. A SV é contraindicada para pacientes com doenças hepáticas, gestantes, lactantes ou mulheres que queiram engravidar (EMAMI *et al.,* 2019; PARKIN; PAUL e HERBISON, 2014; TALREJA; KERNDT e CASSAGNOL, 2022)

A enzima CYP3A4 está presente em todos os indivíduos adultos, e apresenta grande variabilidade interindividual. Pode ser encontrada no fígado e ao longo do intestino delgado, pulmões, leucócitos, rins e glândulas pituitária e próstata. Sua expressão é menor nos enterócitos, quando comparado ao conteúdo hepático. A enzima CYP3A4 é responsável por 30% da metabolização de fármacos usados atualmente na terapêutica, e corresponde a 70% da atividade CYP no trato gastrointestinal. Sua elevada atividade no metabolismo intestinal de fármacos pode

ser explicada pela atividade em cooperação com o transportador de efluxo glicoproteína-P (P-gp), que auxilia na eliminação de fármaco e xenobióticos (CANAPARO *et al.,* 2007)

A expressão de CYP3A4 varia por toda extensão do TGI (estômago, jejuno e íleo) e as diferenças mais acentuadas foram vistas quando se compara o estômago com as outras duas porções do TGI, com valor de coeficiente de variação (CV) de 50,3, 134 e 81,0%, respectivamente. A grande variabilidade na atividade de CYP3A4 já foi descrita em termos da expressão e atividade (CANAPARO *et al.,* 2007; PAINE *et al.,* 2006). Interações fármaco-fármaco envolvendo CYP3A4 são frequentes e de grande relevância clínica (Tabela 1). As interações podem variar de fracas, moderadas ou potentes dependendo do fármaco inibidor, mecanismo de inibição e doses utilizadas (FDA, 2022).

Tabela 1: Substratos indutores e inibidores de CYP3A4

CYP3A4					
INIBIDORES			INDUTORES		
Fracos	**Moderados**	**Fortes**	**Fracos**	**Moderados**	**Fortes**
Clorzoxazona; cilostazol; cimatidina; clotrimazol; fosaprepitante; istradefilina; ivacaftor; lomitapida; ranitidina; ranolazina; ticagrelor	Aprepitante; ciprofloxacina; conivaptan; crizotinibe; ciclospirina; diltiazem; dronedarona; eritromicina; fluconazol; fluvoxamina; imatibibe; isavuconazol; tofisopam; verapamil; amiodarona; aprepitante; lefamulina netupitante nilotipe; amidorona;	cobicistate; danoprevir; ritonavir; elvitegravir; indinavir; itraconazol; cetoconazol; lopinavir; paritraprevir; posoconazol; telitromicina; voriconazol; troleeomicina; nelfinavir; ceritinibe; claritromicina; nefazodona; idelalisibe; atazanavir; ceritinibe; mifazodona	Armodafinil; elagolix; mobocertinib; modafinil; rufinamida; vermurafenib; zanubrutinib	Bosentana; cenobamato; dabrafenibe; efavirenz; etravirina; lorlatinibe; pexidartinibe; fenobarbital; primidona; sotorasibe	Apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; ivosidenib; lumacaftor; mitotano; fenitoína; ritampicina; Fosfenitoínas Lumacaftor

Fonte: FDA, 2022.

O polipeptídio transportador de ânions orgânicos (OATB)1B1, codificado pelo gene *SLCO1B1,* é um transportador de captação de fármacos expresso principalmente na membrana sinusoidal dos hepatócitos. Tem papel de capturar fármacos e compostos endógenos do sangue para o meio intracelular, incluindo as estatinas. Interações fármaco-fármaco mediadas por OATP1B1 e polimorfismos genéticos de OATP1B1 tem se mostrado relevantes clinicamente para a disposição cinética de estatinas (NEUVONEN; NIEMI; BACKMAN, 2006; OGUNGBEMI *et al.,* 2019). O polimorfismo genético *SLCO1B1* 521C>T (rs4149056), está associado ao desenvolvimento de miopatia em pacientes que fazem uso de SV (BRUNHAM *et al.,* 2012; SEARCH COLLABORATIVE GROUPE LINK, 2008)

Considerando que a obesidade e a síndrome metabólica associada estão diretamente ligadas a doenças cardiovasculares, e que a cirurgia bariátrica tipo RYGB é uma das formas mais seguras e eficaz para perda de peso sustentada, se faz necessário um estudo para avaliar a disposição cinética da SV nessa população especial. Um estudo clínico prospectivo, caso-controle, pareado em termos de idade e sexo foi conduzido para descrever a disposição cinética da SVem pacientes obesos e em pacientes após a cirurgia bariátrica tipo RYGB. Uma vez que a SV e seu metabólito ativo SVA são substratos de CYP3A4, o midazolam foi usado para a avaliação da atividade in vivo desta isoforma. Para isso, nos favorecemos do uso do midazolam durante procedimento de endoscopia digestiva, um exame realizado rotineiramente nos pacientes com indicação para realizar a cirurgia bariátrica e nos pacientes que já realizaram a cirurgia. Ainda, uma vez que a variabilidade na disposição cinética das estatinas pode estar relacionada a variantes genéticas com efeito na farmacocinética ou na farmacodinâmica, os pacientes do estudo foram genotipados para os principais polimorfismos de CYP3A5, glicoproteína-P e OATP1B1.

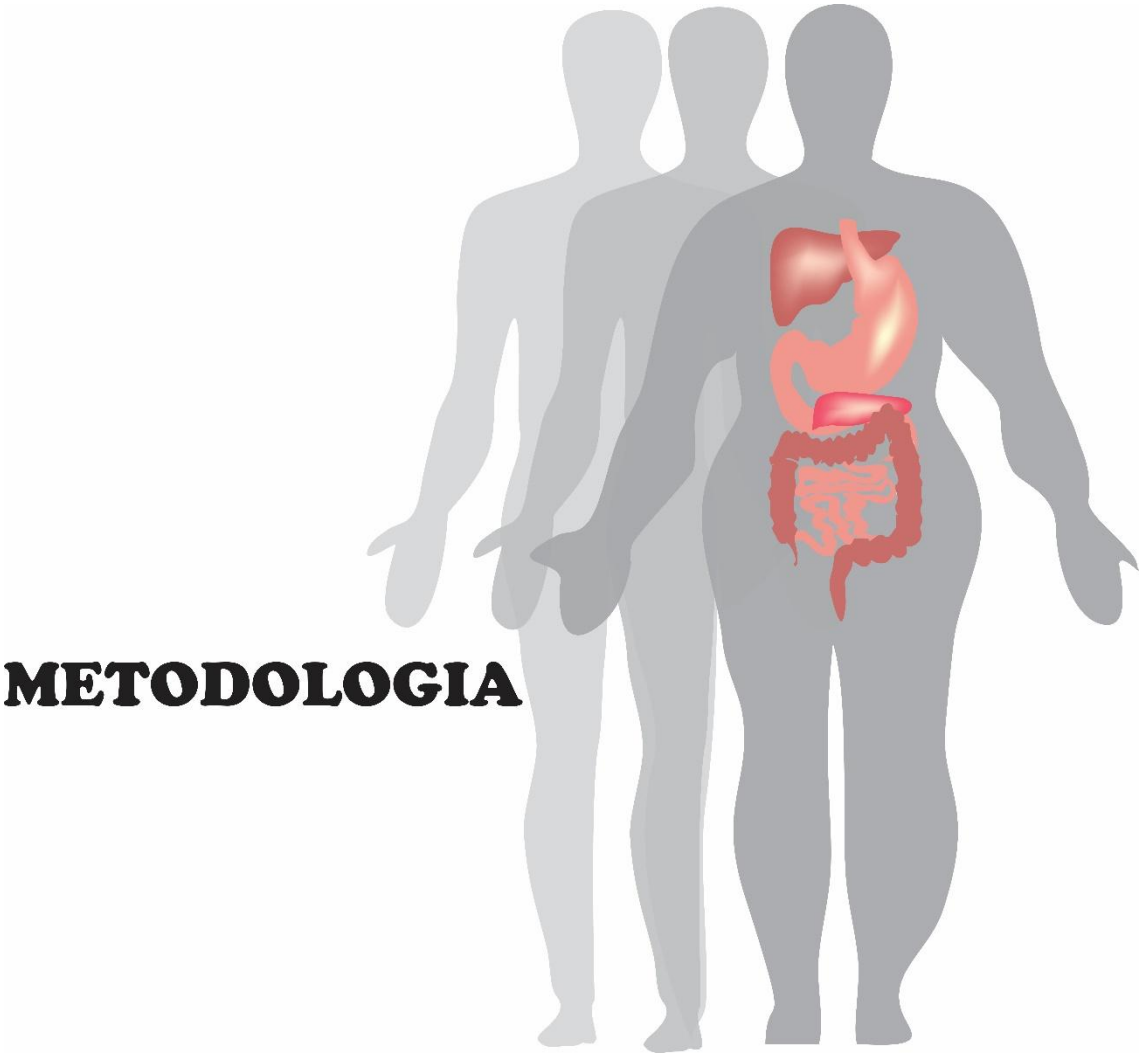
Os dados de disposição cinética aqui gerados serão utilizados para aprimorar modelos PBPK para a predição da disposição cinética da SV nessa população especial. A base de dados aqui gerada será ainda de grande valia para futura análise populacional farmacocinética para caracterizar de forma mecanística as discrepâncias na disposição cinética da SV e SVA e simular novos regimes terapêuticos em pacientes submetidos ao bypass gástrico.

3. OBJETIVOS

Este projeto teve como objetivo avaliar o efeito do bypass gástrico na disposição cinética da SV após administração oral em dose única.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar a farmacocinética da SV em pacientes obesos e pacientes que passaram por cirurgia do tipo bypass gástrico (RYGB);
- Avaliar a atividade in vivo de CYP3A4 hepática antes e pós-cirurgia usando o midazolam como fármaco marcador;



METODOLOGIA

4. **METODOLOGIA**

Um estudo prospectivo, intervencionista e controlado foi realizado em participantes com obesidade mórbida que realizaram cirurgia bariátrica de derivação gastrojejunal (*bypass*) em Y de Roux (RYGB) na Unidade de Pesquisa Clínica e no Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Os coordenadores da etapa clínica do estudo foram os Profs. Drs. José Sebastião dos Santos e Wilson Salgado Júnior, ambos da FMRP-USP. Os participantes elegíveis foram incluídos na investigação após receberem informações sobre o protocolo clínico, assim como, os seus possíveis riscos, e após concordarem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE e protocolo clínico foram redigidos segundo a Resolução do MS Nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP (CAAE: 94756418.0.0000.5426) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HC-FMRP (CAAE: 94756418.0.3001.5440). O estudo clínico fez parte de um projeto realizado com auxílio financeiro da FAPESP (Processo 18/06569-9) e foi cadastrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador: NCT04049786.

4.1 Casuística

Foram incluídas mulheres adultas com idade variando de 18 a 65 anos para a avaliação da disposição cinética da SV. Os critérios de inclusão usados para o recrutamento de participantes de pesquisa foram os seguintes:

- **Grupo RYGB:** mulheres que tenham realizado a cirurgia bariátrica do tipo RYGB há pelo menos 6 meses;
- **Grupo OBESO:** mulheres com IMC > 30 kg/m^2 e indicação para a realização de cirurgia bariátrica do tipo RYGB. As participantes de pesquisa incluídas neste grupo foram pareadas em termos de idade as pacientes do grupo RYGB;

Foram excluídos do protocolo clínico os seguintes participantes: mulheres grávidas ou amamentando; participantes com história de alteração na coagulação documentada; pacientes com histórico de câncer no último ano; pacientes com histórico de hipersensibilidade aos fármacos do estudo; creatinina sérica > 1,5 mg/dl;

pacientes em uso de qualquer anticoagulante (heparina, heparinas de baixo peso molecular; aspirina, antiinflamatórios não esteroidais).

Uma vez que a SV é substrato de CYP3A4 e que essa enzima é altamente expressa na região do trato gastrointestinal aonde ocorre o bypass, a atividade de CYP3A4 foi avaliada nos pacientes com indicação para realizar biópsias intestinais coletadas durante endoscopia pré-cirúrgica (no caso de pacientes obesos) e no pós-cirúrgico (no caso de pacientes do grupo RYGB). A atividade de CYP3A4 *in vivo* foi realizada pela determinação da concentração de midazolam 4 horas após a administração do fármaco por via intravenosa (i.v.).

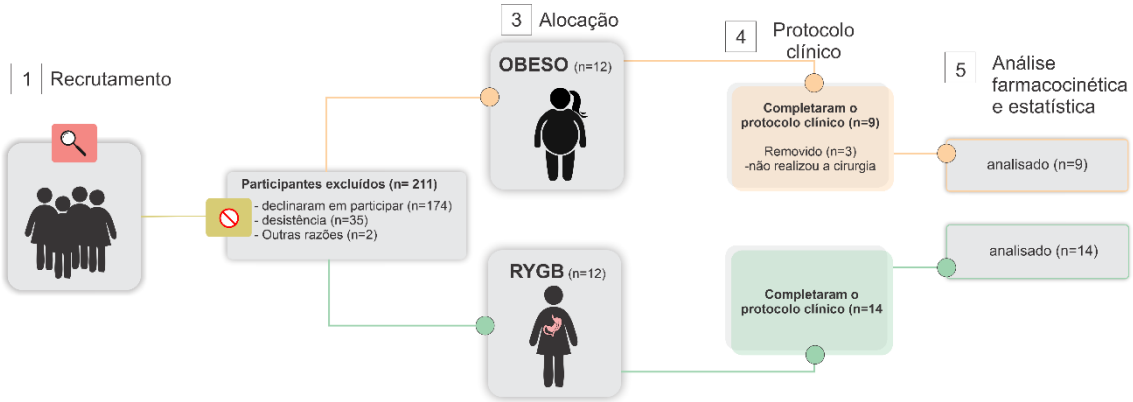
Para essa análise, nos favorecemos da administração de midazolam i.v. durante exame endoscópico digestivo. Apenas os pacientes atendidos no HC-FMRP com indicação médica foram submetidos ao exame endoscópico digestivo de rotina. Este exame faz parte da rotina para pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica e na avaliação pós-cirúrgica dos pacientes. O protocolo de preparo para a realização da endoscopia digestiva, inclui: a) jejum de 8h; b) lidocaína 10% spray (tópica); c) simeticona oral (75 mg/mL, 80 gotas); d) oxigenoterapia a depender do paciente (cateter nasal com O_2 a 3 L/min); e) midazolam na dose de 2 – 3 mg (0,02 a 0,03 mg/kg); f) meperidina em doses de 25 a 50 mg.

O tamanho amostral foi calculado usando o software Power e Sample Calculation versão 3.2.1 (DUPONT; PLUMMER, 1997) com base na variabilidade da disposição cinética da SV avaliado em voluntários sadios. O cálculo do tamanho amostral considerou a média do parâmetro área sob a curva concentração plasmática versus tempo extrapolada até o infinito AUC_{∞} de 34,9 ± 21,29 ng.h/mL observada após administração oral de dose única de 40 mg de SV em voluntários sadios. Foi considerado o poder do teste de pelo menos 80% (0,80), erro tipo I de 0,05 e assumiu-se a diferença entre as fases antes e pós-cirurgia de pelo menos 50 %. Assim, foi calculado um tamanho amostral de 12 participantes em cada grupo. A fim de contemplar uma taxa de 20% de possíveis *dropouts*, foram recrutados 15 sujeitos de pesquisa em cada grupo. Cabe lembrar que este estudo fora inicialmente planejado como um estudo com desenho cruzado, no qual cada paciente seria avaliado em 3 fases, antes da cirurgia bariátrica, após 6 meses e após 12 meses da cirurgia. Com este desenho, cada paciente atuaria como controle dele mesmo, reduzindo o efeito da variabilidade interindividual na atividade de CYP3A4 e na disposição cinética de

SV. Entretanto, em meados de março de 2020, quando o recrutamento dos sujeitos de pesquisa estava iniciando, a agenda de cirurgias bariátricas e outras cirurgias eletivas dos hospitais públicos brasileiros foram em sua maioria canceladas em decorrência da pandemia de COVID-19. A realização das cirurgias foi retomada após quase 2 anos. Logo, a equipe de pesquisa optou por alterar o desenho do estudo para uma abordagem caso-controle para minimizar alterações no cronograma do estudo clínico.

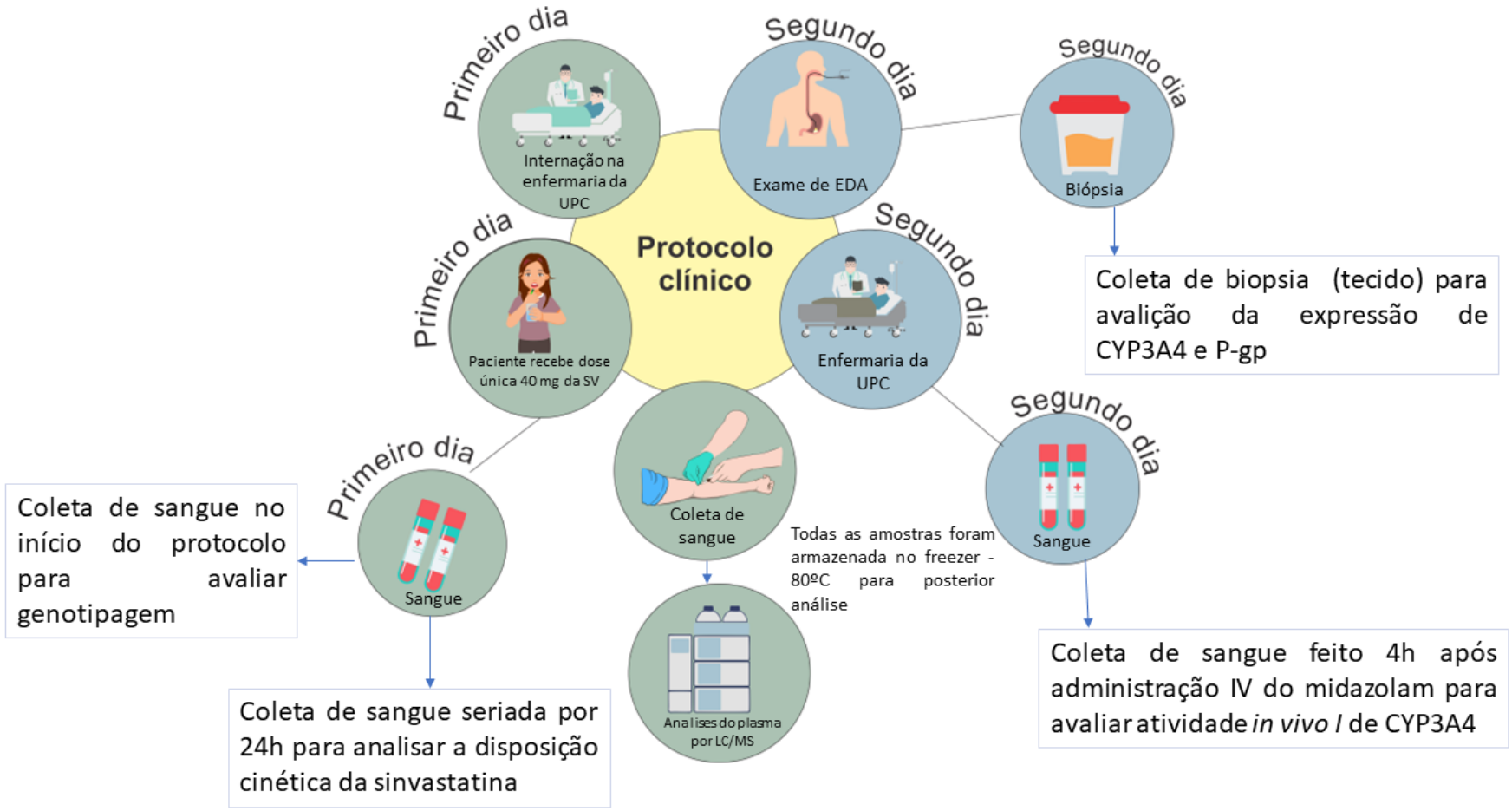
Dentre uma população de 237 sujeitos elegíveis, 26 sujeitos participaram do estudo, sendo 12 no grupo obeso e 14 no grupo RYGB. Dentre os pacientes obesos investigados (n=12), 9 pacientes completaram o protocolo com a etapa para o estudo farmacocinético da SV. No grupo RYGB todos os participantes completaram o protocolo com a etapa para o estudo cinético da SV (Figura 6).

Figura 6. Fluxograma tipo CONSORT para a seleção, recrutamento e realização do protocolo clínico do estudo para avaliação da influência da cirurgia bariátrica na disposição da cinética da SV.



Fonte: próprio autor.

Figura 7. Protocolo clínico para estudo farmacocinético da sinvastatina em obesos e após cirurgia bariátrica. EDA: endoscopia digestiva alta, UPC; unidade de pesquisa clínica



. Fonte: Próprio autor. CorelDRAW Graphics Suite 2020.

A etapa clínica do estudo foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica do HC-FMRP-USP (UPC-HCFMRP-USP). Os participantes que concordam em participar do estudo foram orientados a realizar jejum de 8 a 12 horas para alimentos, café (água era permitida) e comparecer a Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) em torno das 7h00. No primeiro dia do protocolo clínico, os participantes de pesquisa receberam uma dose única de SV (40 mg, Merck) administrada por via oral após jejum de 12 h. Amostras de sangue venoso periférico (8 mL cada) foram coletadas nos tempos 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; e 24 horas após a administração para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da SV e SVA. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas e o plasma foi armazenado a -80 °C até a análise. Também foram coletados 8 mL de sangue em tubo contendo EDTA como anticoagulante para genotipagem de uma série de polimorfismos em enzimas metabolizados de fármacos e transportadores de interesse para a SV incluindo aqueles nos genes CYP3A4, CYP3A5, *SLCO1B1*, SLCO1B3 e glicoproteína-P.

No segundo dia do protocolo clínico, caso o participante tivesse indicação médica, era realizada endoscopia digestiva no HC-FMRP-USP. Os pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica e os pacientes que já fizeram cirurgia bariátrica costumam ter indicação para este exame como parte da rotina de atendimento da equipe de cirurgia bariátrica no HC-FMRP nas etapas pré- e pós-cirúrgica. A endoscopia digestiva é realizada após a administração intravenosa de midazolam como sedativo conforme o protocolo utilizado no HC-FMRP. Após 4 horas da administração do midazolam coleta-se uma amostra de sangue (8 mL) para avaliar a atividade *in vivo* de CYP3A4 avaliada pela concentração de midazolam no plasma (LIN *et al.,*2001; MIURA *et al.,* 2019)

4.2 Etapa analítica

4.2.1. Análise da sinvastatina lactona e sinvastatina hidroxiácida em plasma humano

O método bioanalítico para quantificação da SV e SVA em plasma humano foi desenvolvido e validado em colaboração com a Profa. Dra. Cristiane Massetto de Gaitani, da Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto (FCFRP-USP). Em resumo, as amostras de plasma foram preparadas por extração líquido-líquido utilizando um método otimizado por design experimental. Alíquotas de 490 µL de plasma foram acidificadas com acetato de amônio 10 mM pH 5 (173 µL) e extraídas com acetato de etila (1 mL). Após agitação por 30 min, as amostras foram centrifugadas 15 min, a 5º C, 3000 rpm (1000 × g). A fase orgânica foi separada (600 µL), e evaporada a secura a 45 C em evaporador a vácuo. O resíduo foi reconstituído em 150 µL de metanol, transferido para vials e analisado por LC-MS/MS. Foi utilizada a fluvastatina (2000 ng/mL, em metanol) como padrão interno na concentração final de 40 ng/mL.

As análises cromatográficas foram realizadas em coluna Ascentis Express C18, 150 × 4,6 mm (2,7 µm) acoplada a uma coluna de guarda em um cromatógrafo líquido modelo Prominence (Shimadzu, Kyoto, Japão). A fase móvel foi composta por uma mistura de metanol: 0,2% de ácido fórmico em água (90:10, v/v). A coluna foi mantida a 40º C e a vazão da fase móvel foi 0,7 mL/min. A detecção foi realizada utilizando o espectrômetro de massas triplo-quadrupolo API 3200 (AB Sciex, Toronto, Canada) equipado com fonte de ionização por *electrospray* (ESI) Turbo Spray. Foram monitoradas as transições m/z 441→325 e 412→266 no modo íon positivo (ESI+), para SV e o PI. No modo íon negativo (ESI-), foram monitoradas as transições m/z 435→315 e 410→210 para SVA e para o PI. O método se mostrou linear no intervalo de 0,3 a 40 ng/mL para a SV e SVA. O limite inferior de quantificação foi de 0,3 ng/mL para SV e SVA. A precisão, avaliada como coeficiente de variação (CV%), foi inferior a 15% e a exatidão, avaliada como erro padrão relativo (EPR%), foi inferior a ± 15%. O método bioanalítico foi completamente validado de acordo com o guia de validação bioanalítico (ICH M10) da agência de medicamentos européia (*European Medicines Agency*) e considerando os parâmetros seletividade, efeito

residual (*carry-over*), efeito matriz, curva de calibração, precisão, exatidão, e estabilidade em diferentes condições de armazenamento.

4.2.2. Determinação do midazolam em plasma humano por LC-MS/MS

Alíquotas de 500 µL de plasma foram enriquecidas com 25 µL de diazepam (0,1 µg/mL, PI) e 50 µL de hidróxido de sódio 0,1 M. A mistura de tolueno:álcool isoamílico (100:1, v/v, 2 mL) foi utilizada para extração líquido-líquido. As amostras foram agitadas em mesa reciprocante por 30 min e centrifugadas a 2000 rpm por 5 min. A fase orgânica (1,6 mL) foi evaporada a secura, o resíduo foi dissolvido em 100 µL de fase móvel e 20 µL forma injetados no sistema LC-MS/MS.

Para a separação cromatográfica foi utilizada a coluna Purospher® RP18 (4,6 × 150 mm; 5 µm; Merck) com coluna de guarda LiChrospher® 100 RP 18-e (4 × 4 mm; 5 µm; Merck) e fase móvel composta por acetonitrila:acetato de amônio 10 mmol/L (50:50, v/v), a 27 ºC com fluxo de 0,7 mL/min. A detecção foi realizada em modo ESI positivo, e as transições m/z monitoradas foram 326 > 291 e 301 > 259 para o midazolam e diazepam, respectivamente.

4.3 Determinação da atividade in vivo de CYP3A4 hepático

O midazolam é considerado fármaco marcador para avaliação da atividade *in vivo* de CYP3A4 (YANG *et al.,* 2018; LINS, *et al.,* 2021; MIURA, 2019) A concentração de midazolam foi determinada 4 h após a administração intravenosa do fármaco. O midazolam foi utilizado como sedativo durante endoscopia digestiva realizada como parte do cuidado do paciente a ser submetido a cirurgia bariátrica ou que já realizou a cirurgia no HC-FMRP-USP.

A concentração de midazolam no plasma 4h após a administração de dose intravenosa foi utilizada para avaliar a atividade de CYP3A4 hepática (YANG *et al.,* 2018). A exposição sistêmica ao midazolam foi estimada pela abordagem farmacocinética populacional utilizando o software Monolix (MonolixSuite versão 2020R1, Lixoft, Antony, França). Os parâmetros farmacocinéticos do modelo populacional descrito na literatura (YANG *et al.,* 2018) foram fixados e o clearance individual foi estimado tanto por estimação

Bayesiana (estimação *Maximum A Posteriori*) como por estimação da máxima verossimilhança (MLE).

4.4 Genotipagem

O DNA genômico foi extraído a partir de amostras de sangue total de acordo com as instruções do fabricante do kit *QIAamp® DSP DNA Blood Mini* (QIAGEN, Hilden, Alemanha). Os participantes foram genotipados seguindo o protocolo do kit *Axiom™ Precision Medicine Diversity Array Plus* (PMDA; Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA). Este ensaio é capaz de genotipar mais de 5.000 variantes em mais de 1.100 genes, incluindo os genes das enzimas e transportadores de interesse na farmacocinética da SV, incluindo *CYP3A4, CYP3A5 e OATP1B1*. A genotipagem foi realizada no *Interdisciplinary Center for Biotechnology Research* da *University of Florida.* As variantes genéticas foram caracterizadas conforme as instruções do fabricante e os dados foram analisados pelo software Axiom Analysis Suite versão 6.0. Os critérios para controle de qualidade foram: a) SNPs com frequência acima de 5% e b) genótipos em consonância com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE).

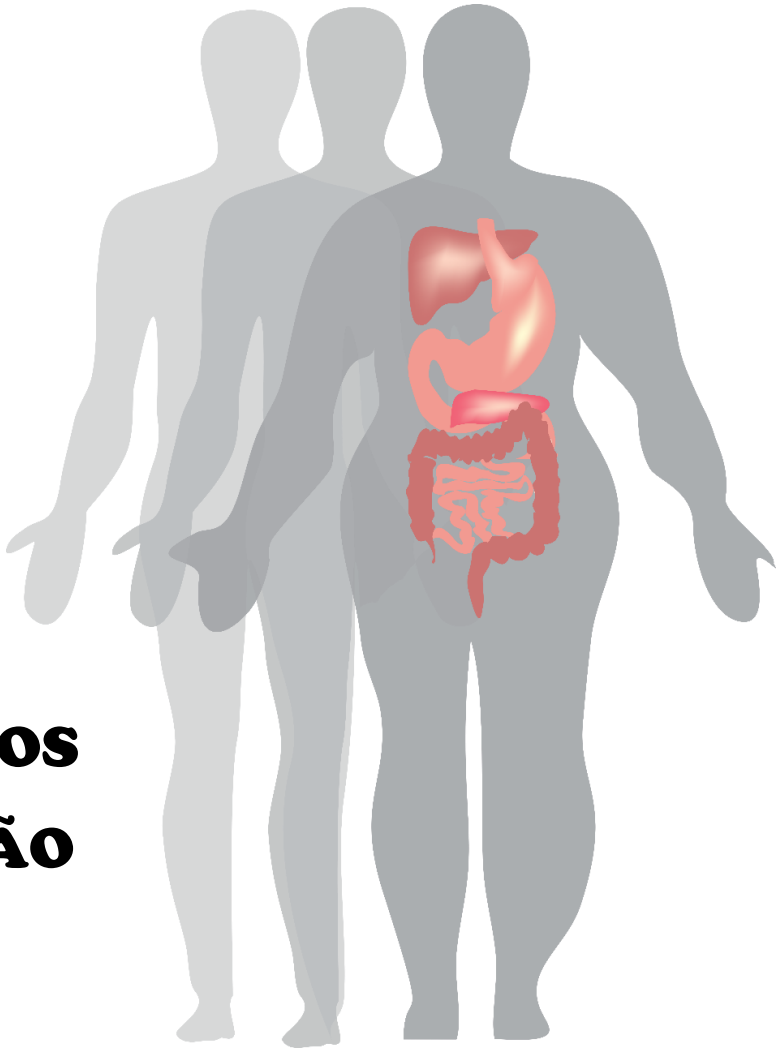
4.5 Análise farmacocinética não compartimental (NCA)

A NCA foi realizada utilizando o software Phoenix 64 WinNonlin v.8.3.4.295 (Certara, Princeton, NJ) e usando o método de cálculo trapezoidal com interpolação linear *up*-log *down.* Os parâmetros avaliados foram concentração plasmática máxima (C_{max}); tempo para atingir C_{max} (T_{max}); meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$); área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC), clearance total aparente (CL/F) e volume aparente de distribuição (Vd_z/F). A $t_{1/2}$ foi calculada a partir da constante de eliminação de primeira ordem (λ_z) que é derivada da inclinação terminal da curva de concentração no plasma versus tempo. A área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC) no intervalo de 0 até o último tempo amostrado (AUC_{0-t}) foi calculada utilizando o método linear/log trapezoidal. A AUC_{∞} foi calculada adicionando AUC_{0-t} à razão da última concentração medida (C_{last})/λ_z. O volume de distribuição associado a

fase terminal aparente (Vd_z/F) foi calculado como dose/($\lambda_z \times$ AUC). O clearance total aparente (Cl/F) foi calculado como a razão da dose de SV pela AUC_∞.

4.6 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk e a inspeção visual dos histogramas de densidade de probabilidade e gráficos quantil-quantil (Q-Q) foram utilizados para avaliar se os parâmetros farmacocinéticos seguiam distribuição normal, log-normal ou não paramétrica. As diferenças entre os grupos independentes foram avaliadas pelo teste t quando as variáveis dependentes contínuas apresentaram distribuição normal ou log-normal (dados log-transformados). A comparação entre grupos independentes com variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal (dados não paramétricos) foi realizada pelos testes de Mann-Whitney ou Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn para comparações múltiplas entre grupos. O p-valor < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSAO

5.1 Estudo clínico

Foram inclusos no estudo clínico 26 participantes no total, sendo 12 participantes no grupo OBESO e 14 do grupo RYGB. Os dados antropométricos incluindo peso corporal, altura, índice de massa corpórea (IMC), as caraterísticas demográficas como idade, sexo, raça/cor, e os dados clínicos estão descritos nas (Tabelas 2 e 3). Foram incluídos no estudo apenas pacientes com o esquema vacinal completo para COVID-19 até a segunda dose. Durante a pandemia, foi incluído e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP, um termo de consentimento adicional (TCLE) para esclarecer os riscos de contaminação por COVID-19 em decorrência do protocolo clínico realizado no ambiente hospitalar (Anexo 6.3).

Todos os participantes incluídos no estudo foram do sexo feminino, com idades variando entre 26 e 58 anos. As participantes do grupo obeso apresentaram peso corporal na faixa de 69,2 a 180 kg e IMC na faixa de 30,1 a 63 kg/m^2. Destaca-se que 75% dos participantes do grupo obeso têm obesidade grau III (obesidade mórbida), com IMC acima de 40 kg/m², o que mostra a severidade da doença no grupo investigado. A obesidade de grau III está associada ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares, riscos de fraturas, diabetes e distúrbios musculoesqueléticos. As participantes do grupo RYGB apresentaram peso corporal na faixa de 61,6 a 98 kg e IMC na faixa de 24,2 a 31,9 kg/m^2. O IMC médio no grupo RYGB foi de 27,99 kg/m², e a maior parte dos pacientes incluídos nesse grupo apresenta sobrepeso. A perda de peso é mais intensa após o primeiro ano da cirurgia de bypass gástrico. Foram calculados para cada participante do estudo o peso ideal e o peso ideal ajustado (Tabela 2). As métricas de tamanho corpóreo são utilizadas para fim nutricional e como métricas para ajuste de dose e serão investigadas em abordagem populacional como potenciais covariáveis para a disposição cinética da SV.

A creatinina sérica é um importante marcador da função renal e encontra-se dentro dos padrões da normalidade em ambos os grupos com valores médios de 0,74 mg/dL e 0,66 mg/dL em obesos e pós-RYGB,

respectivamente. Todos os sujeitos apresentaram ureia sérica e creatinina sérica dentro dos limites da normalidade ou *borderline*, sugerindo função renal normal.

Tabela 2. Dados demográficos e clínicos dos pacientes da pesquisa (n=26)

	Obeso (n = 12)			Pós-RYGB (n = 14)		
	Média (DV%)	**Min.**	**Max**	**Média (DV%)**	**Min**	**Max**
Idade (anos)	36,92 ± 9,70	26	58	45,07±6,01	37	54
Sexo (% de mulheres)	100	-	-	100	-	-
Raça [n (%)] **Branco** **Preto** **Pardo**	 50,00 8,33 41,66			 92,30 - 7,69		
Peso corporal (kg)	120,71 ± 28,59	69,20	180,01	71,89 ± 10,99	61,60	98,00
Altura (m)	1,61 ± 0,07	1,50	1,73	1,59 ± 0,07	1,50	1,74
IMC (kg/m²)	47,33 ± 7,60	30,10	63,02	27,99 ± 2,54	24,18	31,86
Peso ideal (kg)	53,14 ± 6,67	43,33	64,15	51,75 ± 3,82	45,14	55,10
Peso corpóreo ajustado (kg)	80,17 ± 14,79	55,31	108,32	59,55 ± 4,87	52,81	66,92
Creatinina sérica (mg/dL)	0,74 ± 0,08	0,63	0,87	0,66 ± 0,06	0,53	0,74
eTFG (mL/min/1.73 m²) [a]	109,59 ± 8,22	99,56	123,55	109,83 ± 5,14	104,95	119,82
Ureia(mg/dL)	27,69 ± 9,47	17,51	49,93	24,37 ± 4,60	18,85	30,73
AST (U/L)	30,26 ± 35,88	12,92	125,43	25,70 ± 11,54	10,53	48,62
ALT (U/L)	46,20 ± 77,14	14,78	251,58	29,96 ± 22	8,09	79,90
Albumina sérica (g/dL)	4,18 ± 0,15	3,87	4,41	4,07 ± 0,28	3,72	4,68
Proteínas totais (g/dL)	6,75 ± 0,58	5,98	7,74	6,63 ± 0,30	6,23	7,22
α1-glicoproteina ácida (mg/dL)	73,05 ± 38,49	6,94	105,79	79,43 ± 17,93	46,52	100,97
Glicemia de jejum (mg/dL)	113,06 ± 60,36	73,84	259,57	78,75 ± 8,78	68,00	94,75

eTFG: Taxa de Filtração Glomerular estimada; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; glicemia de jejum; MN: metabolizador normal; PM: metabolizador lento. Dados apresentados como média ± desvio padrão (mínimo-máximo). Valores de referência: creatinina sérica: 0,55-1,02 mg/dL; eTFG ≥ 90 mL/min/1,73 m² (normal ou alta), 60-89 mL/min/1,73 m2 (levemente diminuída), 45-59 mL/min/1,73 m² (leve a moderadamente diminuída), 30 -44 mL/min/1,73 m² (diminuição moderada a grave), 15-29 mL/min/1,73 m2 (diminuição grave), <15 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal); ureia: 19-49 mg/dL; AST: 0-32 U/L; ALT: 10-49 U/L; albumina sérica: 3,2-4,8 g/dL; proteína total: 5,7-8,2 g/dL; α-1-ácido-glicoproteína: 58,2-154,8 mg/dL; Glicemia: 70-99 mg/dL; eTFG Fonte próprio autor.

A taxa de filtração glomerular, calculada pela equação CKD-EPI (2021), encontra-se acima de 90 mL/min/1.73 m^2 para todos os sujeitos incluídos neste estudo. A glicemia de jejum encontra-se discretamente elevada nos participantes do grupo obeso em relação ao grupo RYGB em razão da síndrome metabólica associada a obesidade (Tabela 2). É sabido que a obesidade aumenta o risco de doenças cardiovasculares e diabetes e, neste estudo, 26,9 % dos

participantes apresentam como comorbidade a hipertensão arterial sistêmica e 19,2% apresentam diabetes (Tabela 3). Entre os medicamentos concomitantes, o mais frequente foi a metformina (26,9%), em razão da síndrome metabólica associada (Tabela 3).

Alguns dos sujeitos investigados apresentam níveis de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) elevados apesar do acompanhamos nutricional, clínico e farmacológico realizado no HCFMRP. As alterações encontradas podem ser decorrentes da doença hepática gordurosa não alcóolica, uma complicação comumente associada a obesidade. Logo, os sujeitos com níveis de AST e ALT aumentados não foram excluídos da investigação.

Os níveis de proteínas totais, α1-glicoproteína ácida e albumina séricos foram determinados. Esses marcadores são relevantes para a disposição cinética de fármacos, uma vez que os fármacos podem se ligar de forma reversível no sangue, principalmente a albumina e α1-glicoproteína ácida. A albumina comumente reduz com a obesidade enquanto a α1-glicoproteína ácida aumenta (DARWICH *et al.,* 2010).

Tabela 3. Caraterísticas demográficas, antropométricas, hábitos sociais, comorbidades e medicamentos nos grupos obeso e pós cirurgia bariátrica (RYGB)

ID	Grupo	Idade (anos)	Peso corporal (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m^2)	Raça/cor	TBG	ETL	Comorbidades	Medicamentos concomitantes
1	obeso	31	124,8	1,6	48,7	mulata	-	-	Obesidade; apneia do sono; HAS; DMNID	Metformina, metildopa
2	obeso	58	89,5	1,52	48,7	branca	-	-	HAS; DM 2; fibromialgia;	Fluoxetina, metformina; atenolol
3	obeso	51	95,4	1,5	42,4	branca	-	-	Ansiedade; hipotiroidismo; HAS	Omeprazol, sertralina, levotiroxina
4	obeso	31	136,1	1,73	45,5	branca	-	-	-	-
5	obeso	36	128,5	1,61	49,6	branca	-	-	Transtorno de ansiedade; insuficiência venosa MMII	Sertralina, amitriptilina, metformina, espironolactona
6	obeso	33	129,36	1,61	50,39	parda	-	-	-	-
7	obeso	33	180,01	1,69	63,02	preta	-	-	-	-
8	obeso	31	146	1,68	51,73	parda	-	-	-	-
9	obeso	40	117,5	1,68	44,22	branca	Raramente	-	Diabetes; cálculos renais	Metformina, vildagliptina; gliclazida, alopurinol, citrato de potássio, bupropiona, nalfrestona
10	obeso	26	69,2	1,53	30,1	parda	-	-	-	-
11	obeso	43	124	1,58	49,67	branca	-	-	Transtorno de estresse pós-traumático	glibenclamida, sertralina, clonazepam
12	obeso	30	108,2	1,57	43,9	parda	-	-	Enxaqueca	-
13	RYGB	42	70,5	1,62	26,86	branca	-	-	Nenhuma	pantoprazol, domperidona
14	RYGB	50	62,7	1,61	24,18	branca	-	-	DM2	Metformina, omeprazol, $CaCO_3$, domperidona
15	RYGB	47	63,6	1,54	26,82	parda	-	-	DM2	carbonato de cálcio, omeprazol, metformina
16	RYGB	39	61,6	1,54	26,82	branca	-	-	HAS; hipotiroidismo	Levotiroxina, omeprazol, $CaCO_3$,
17	RYGB	54	69,6	1,62	26,52	branca	-	-	HAS; hipotiroidismo	Omeprazol; fluoxetina
18	RYGB	39	74,3	1,61	26,52	branca	-	-	DM, HAS, Hiperucemia, Osteatose	carbonato de cálcio
19	RYGB	45	70,01	1,52	30,3	branca	-	-	Declarou não ter	metformina
20	RYGB	53	73	1,61	28,16	branca		-	Declarou não ter	
21	RYGB	40	82,61	1,63	31,86	branca	3x/semana	-	Hipertiroidismo	Levotiroxina, desvenlafaxina,
22	RYGB	39	84,65	1,63	31,86	branca	-	-	Declarou não ter	-
23	RYGB	51	62,4	1,5	71,95	branca	-	-	Ansiedade; hipotiroidismo; HAS	Omeprazol; sertralina levotiroxina
24	RYGB	37	76,55	1,68	27,54	branca	-	-	Declarou não ter	-
25	RYGB	43	98	1,74	32,37	branca	-	-	Declarou não ter	
26	RYGB	52	57	1,55	23,73	branca	Ex*	-	hipertensão	Losartana

IMC: índice de massa corpórea; F: feminino; TGB: tabagista; ETL: etilista; CPAP: equipamento de pressão positiva contínua nas vias aéreas; DMNID: diabetes mellitus não insulino-dependente; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MMII: membros inferiores; OA: osteoartrose; DRGE: doença do refluxo gastresofágico. *Ex-tabagista Fonte próprio autor.

4.2. Avaliação da atividade in vivo de CYP3A4 usando o midazolam como fármaco marcador

O método de análise do midazolam em plasma por LC-MS foi padronizado conforme descrito previamente (JABOR *et al.,* 2005) com pequenas modificações. O método mostrou-se linear no intervalo de 0,5 a 40 ng/mL em plasma, uma vez que os desvios em relação as concentrações nominais foram inferiores a 15% para todos os padrões de calibração. Em conformidade com o guia da ANVISA (RDC 27/12), o método se mostrou preciso e exato na avaliação intraensaios, uma vez que os valores de CV e EPR se mostraram a 15%, respectivamente (ANVISA, 2012)

O midazolam foi usado como fármaco marcador da atividade de CYP3A4 no presente estudo. Dentre as principais razões para a escolha do midazolam como fármaco marcador, podemos citar: i) o midazolam é metabolizado principalmente por CYP3A4, com contribuição mínima de outras enzimas; ii) A exposição ao midazolam é sensível a variações na atividade de CYP3A4, seja por inibição da atividade de CYP3A4 ou por indução (YANG *et al.,* 2018; SHIN, *et al.,* 2013; ABDULJALIL, *et al.,* 2020) ; iii) o midazolam apresenta propriedades farmacocinéticas favoráveis para avaliação como fármaco marcador – quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido e serve como fármaco marcador da atividade intestinal e hepática de CYP3A4 e quando administrado por via intravenosa, é marcador da atividade de CYP3A4 hepático apenas. Além disso, o midazolam é rapidamente eliminado e seu metabolismo é bem caracterizado na literatura. Por fim, a segurança no uso do midazolam também contribui para o seu uso como fármaco marcador, uma vez que é amplamente usado como fármaco sedativo ou agente ansiolítico e seu perfil de segurança é bem conhecido (ABDULJALIL, *et al.,* 2020; TRIANTAFILLIDI *et al.,* 2013; CHAUDHARY, *et al.,* 2014)

Portanto, as amostras de sangue coletadas 4 horas após a administração IV de midazolam foram usadas para avaliação da atividade in vivo de CYP3A4. Nesta análise, iremos apresentar os dados obtidos pelo grupo de pesquisa não apenas deste estudo (n=13), mas também do estudo paralelo do nosso grupo (n=27) que também avaliou a atividade de CYP3A4

em pacientes obesos e pós RYGB. Logo, o tamanho amostral dessa análise foi de 22 sujeitos obesos e 18 sujeitos avaliados após o bypass gástrico.

Para obtenção dos parâmetros farmacocinéticos do MDZ optamos por duas abordagens que foram chamadas de I) tradicional e II) farmacocinética populacional. Na abordagem tradicional, a AUC foi obtida a partir de correlações previamente estabelecidas com dados de concentração única avaliada após administração intravenosa usando a Equação (1) (LIN *et al.,* 2001) ou a Equação (2) (MIURA *et al.,* 2019):

$$AUC_{iv} = 9{,}91 + 12{,}2 \times concentração\ IV\ 4h \qquad \text{Equação (1)}$$

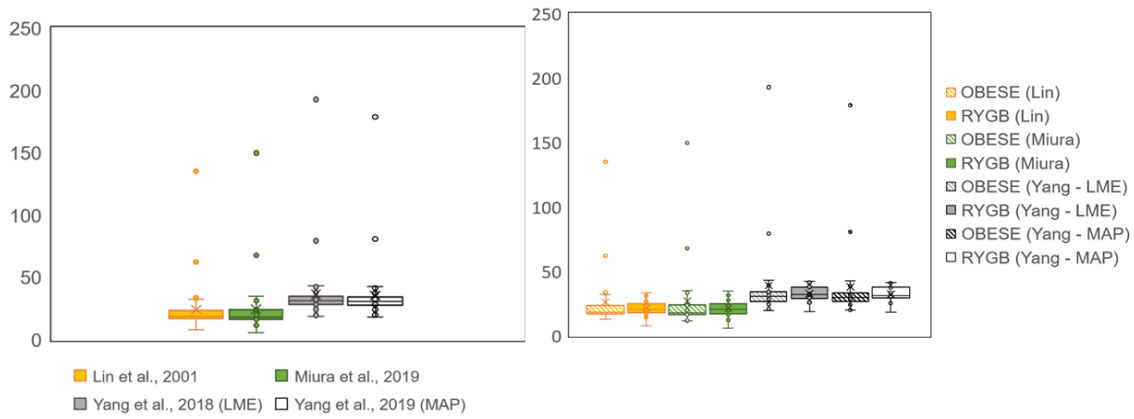
$$AUC_{iv} = 2{,}67 + 7{,}09 \times concentração\ IV\ 4h \qquad \text{Equação (2)}$$

A primeira equação baseia-se em análise retrospectiva com 17 estudos farmacocinéticos, com o total 224 voluntários saudáveis que receberam MDZ por via oral e intravenosa. O estudo propõe a coleta de amostra única no tempo de 4h após administração para determinar a AUC do MDZ a partir da correlação entre AUC e concentração na amostra única (LIN *et al.,* 2001). Em abordagem similar, Miura e colaboradores (2019) investigaram 19 voluntários saudáveis que receberam MDZ por via oral e intravenosa. Os autores propuseram também a determinação da AUC e clearance de midazolam a partir de concentração única no plasma (MIURA *et al.,* 2019).

Para a abordagem populacional, o parâmetro clearance foi estimado usando a estimação bayesiana também conhecida como estimação máxima a posteriori (MAP) e por estimação da máxima verossimilhança (MLE), usando o software Monolix para modelagem não linear de efeitos mistos. O modelo proposto por Yang e colaboradores (2018) de 2 compartimentos, eliminação de primeira-ordem, efeitos randômicos em volume e clearance, erro proporcional e idade e sexo como covariáveis no volume do compartimento central foi utilizado como base. Uma vez que a população investigada por Yang e colaboradores foi de 152 sujeitos e incluiu conjuntos de 10 estudos clínicos diferentes, todos os parâmetros sistêmicos foram fixados conforme os valores estimados por

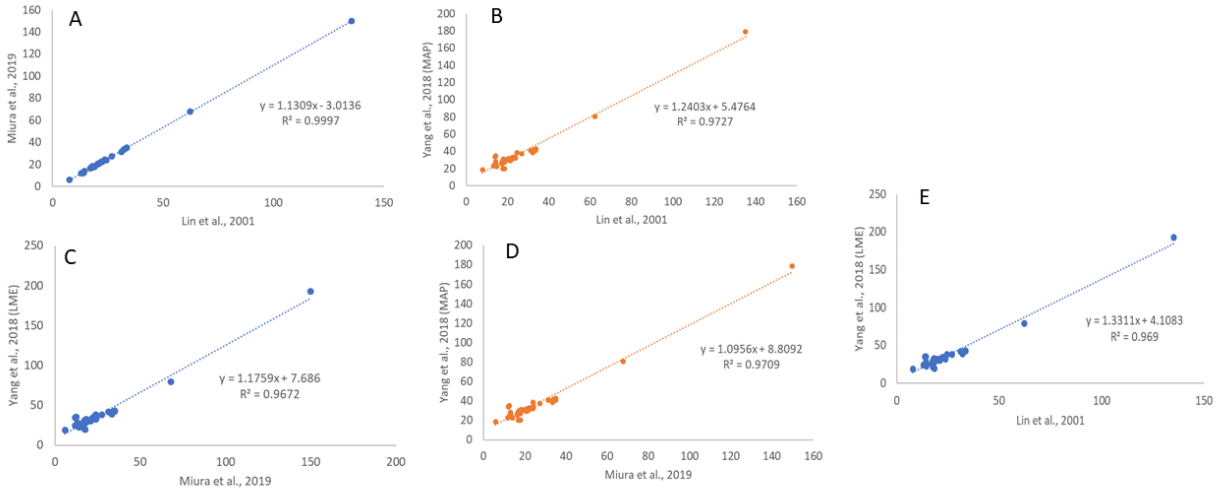
Yang, exceto o parâmetro clearance (CL). O clearance foi estimado por MAP e por MLE para os sujeitos deste estudo e os valores foram comparados com aqueles calculados pela abordagem tradicional.

Figura 8. Estimação da AUC/dose para o midazolam administrado por via intravenosa.



Para esses dados foi feito abordagem tradicional baseada nas correlações descritas por Miura et al (2019) e por Lin et al (2001) e pela farmacocinética populacional (Yang et al. (2018). MAP: *maximum a posteriori estimation*; LME: *maximum likelihood estimation*. Fonte próprio autor.

Figura 9. Correlação entre os valores de AUC normalizada pela dose (AUC/dose).



Para esses dados foi pelas uma abordagem tradicional (LIN *et al.,* 2001; MIURA *et al.,* 2019) e por farmacocinética populacional (YANG *et al.,* 2018) usando estimação da máxima verossimilhança (LME) e estimação máxima a posterior (MAP). Fonte próprio autor.

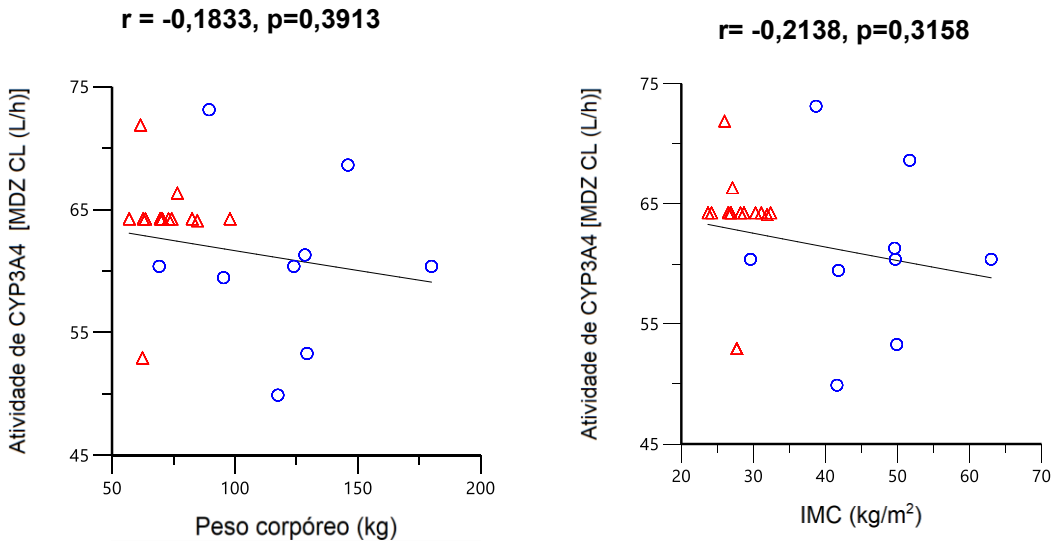
Uma grande variabilidade na atividade de CYP3A4 foi observada entre os grupos obeso e RYGB (Figura 8). Em geral, os valores estimados pela abordagem tradicional mostraram elevada correlação entre si e elevada correlação com os valores estimados por PopPK, usando tanto MAP ou LME. A

AUC normalizada pela dose (AUC/dose) foi comparada entre as abordagens tradicionais e a abordagem populacional (Figura 9). Os dados de concentração plasmática do midazolam após dose única por via intravenosa e coletadas 4h após a administração são considerados excelentes preditores da exposição ao midazolam, e, consequentemente, do clearance de midazolam, parâmetro considerado o padrão ouro para avaliação da atividade in vivo de CYP3A4/5 hepático (MIURA *et al.,* 2019). A abordagem populacional incorpora variações no tempo de amostragem de sangue na estimação dos parâmetros. Também inclui o efeito da idade e do sexo como covariáveis na farmacocinética do midazolam. Está análise exploratória sugeriu que a atividade hepática do CYP3A4 não é alterada após a perda de peso em pacientes pós-RYGB, com observação de clearance médio do midazolam IV de 23,06 L/h em obesos e 22,88 L/h no grupo pós-RYGB (Tabela 4, p =0,230041). Além disso, não foi observada correlação entre peso corpóreo total ou índice de massa corpóreo e a atividade de CYP3A4 (Figura 10). Entretanto, esses dados devem ser interpretados com cautela em razão do baixo número de sujeitos investigados e em razão do desenho do estudo ser caso-controle e não um estudo cruzado.

Trabalhos anteriores investigaram o efeito da cirurgia bariátrica na atividade de CYP3A4, mas os dados são contraditórios e inconclusivos. Um estudo realizado em pacientes obesos em acompanhamento preparatório para RYGB, um grupo tratado com dieta para perda de peso e um grupo controle foi avaliado quanto as alterações na biodisponibilidade absoluta de midazolam e clearance. Em geral, a biodisponibilidade de midazolam se manteve similar entre os grupos dieta e RYGB, mas superiores em relação ao grupo controle. Não foi observada diferença no clearance entre os grupos ou em função do tempo (KVITNE *et al.,* 2022). Em outro estudo independente, a influência da cirurgia bariátrica e obesidade mórbida foi avaliada na atividade de CYP2D6 (dextrometorfano), CYP3A4 (dextrofano), CYP2C9 (losartana) e CYP1A2 (cafeína) usando fármacos marcadores. A atividade de CYP3A4, mas não das outras isoformas, apresentou correlação moderada (r=0,44) significativa (p=0,001) com o índice de massa corpóreo (IMC), mostrando que a perda de peso após a cirurgia implica em recuperação da atividade de CYP3A4 (RODRÍGUEZ-MORATO, *et al.,* 2019).

Além disso, em outro estudo do nosso grupo de pesquisa, no qual a razão omeprazol sulfona/omeprazol tem sido usada como marcadora da atividade de CYP3A4, foi observado um efeito significativo da cirurgia bariátrica tipo RYGB na atividade de CYP3A4 (dados ainda não publicados). Este estudo clínico foi conduzido a partir dos dados clínicos descritos por Mitrov-Wilkomen e colaboradores (2016).

Figura 10. Influência do peso corpóreo e índice de massa corpóreo na atividade de CYP3A4 na população investigada.



A correlação dos dados foi avaliada por correlação de pearson com p-valor fixado em 5%. Azul obesos e RYGB Vermelho. Fonte próprio autor.

Tabela 4 Clearance do midazolam (MDZ) estimado a partir de amostragem única de plasma humano após administração de dose única de intravenosa (2 – 3,5 mg) (n = 40).

ID	CL MDZ (L/h)
Grupo Obeso	
2	24,50
3	22,09
6	29,25
7	17,61
8	26,05
10	22,02
13	14,25
17	26,31
20	13,37
26	26,18
32	22,62
37	25,96
38	27,74
43	12,50
46	23,83
1	28,27
2	26,45
4	21,62
5	22,14
6	26,81
9	26,75
10	29,35
Média ± DP	23,44 ± 4,98
Mediana (Percentil 25- 75)	25,23 (22,03 - 26,67)
Grupo RYGB	
1	0,78
2	27,06
4	26,03
11	24,15
18	25,02
19	18,42
21	34,78
24	20,44
27	23,72
28	21,28
29	27,91
35	25,77
41	25,49
42	26,40
44	16,99
12	23,20
13	21,42
Média ± DP	22,88 ± 6,99
Mediana (Percentil 25- 75)	24,15 (21,28- 26,03)

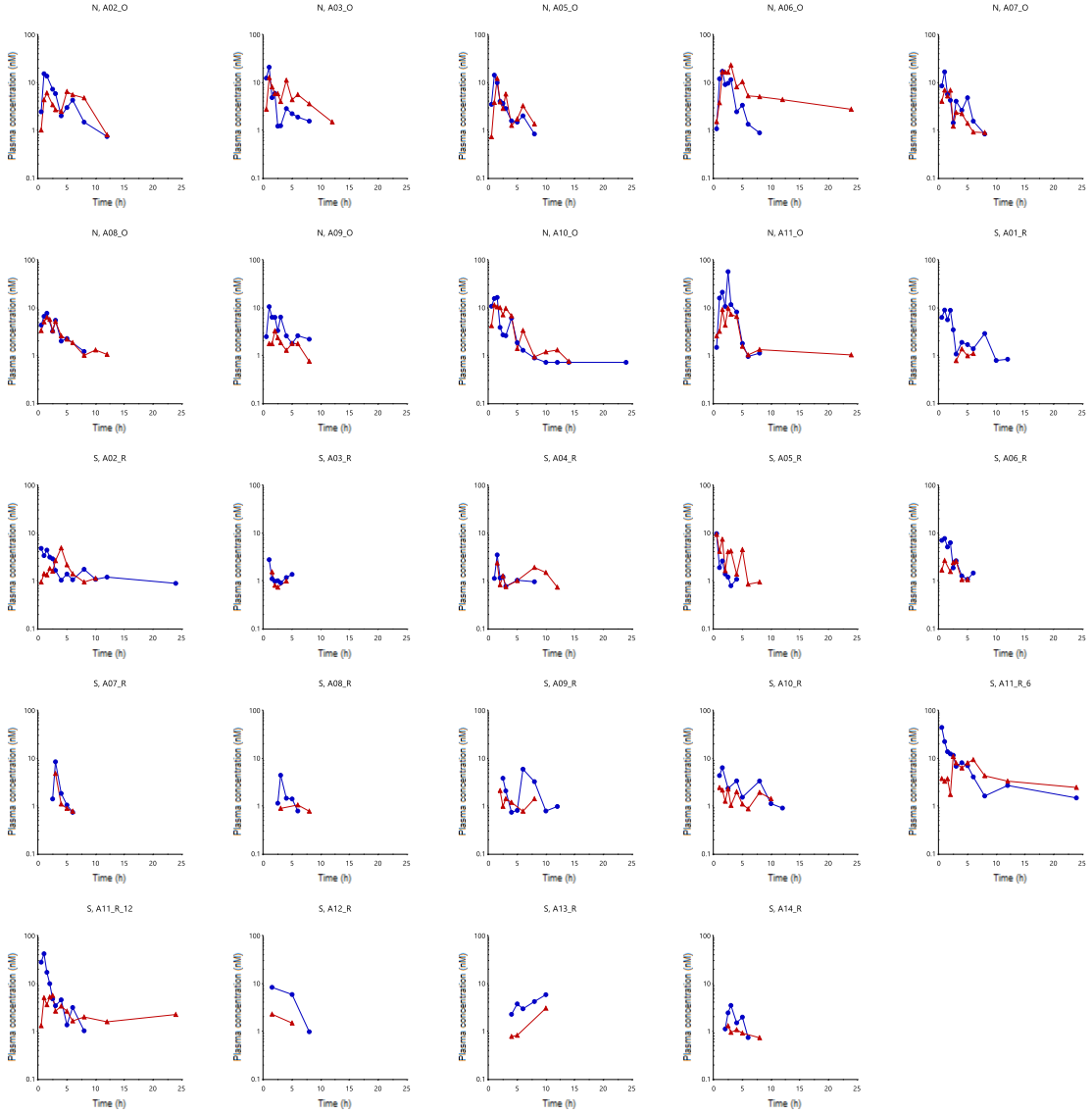
Está análise incluiu dados de sujeitos de pesquisa oriundos de projeto correlato do nosso grupo de pesquisa no qual foi avaliado o impacto do bypass gástrico na disposição cinética do carvedilol. O midazolam foi usado como fármaco marcados da atividade de CYP3A4 nos dois projetos do nosso grupo de pesquisa. Fonte próprio autor.

5.2 Estudo farmacocinético da sinvastatina em pacientes obesos e após bypass gástrico.

A disposição cinética da SV e SVA foi avaliada por análise não compartimental (NCA) após administração de dose única em pacientes obesos e pós-RYGB. Os parâmetros farmacocinéticos T_{max}, C_{max}, CL/F, $T_{½}$, Vd_z/F, AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ foram calculados (Tabela 5 e 6). Não foi possível calcular os parâmetros PK por NCA para os indivíduos 15 e 25 do grupo de pacientes investigado após cirurgia bariátrica (RYGB), uma vez que o decaimento terminal das concentrações no plasma não ficou evidenciado para estes pacientes. Portanto, esses pacientes foram excluídos na análise PK considerando os parâmetros derivados do decaimento terminal (lambda z).

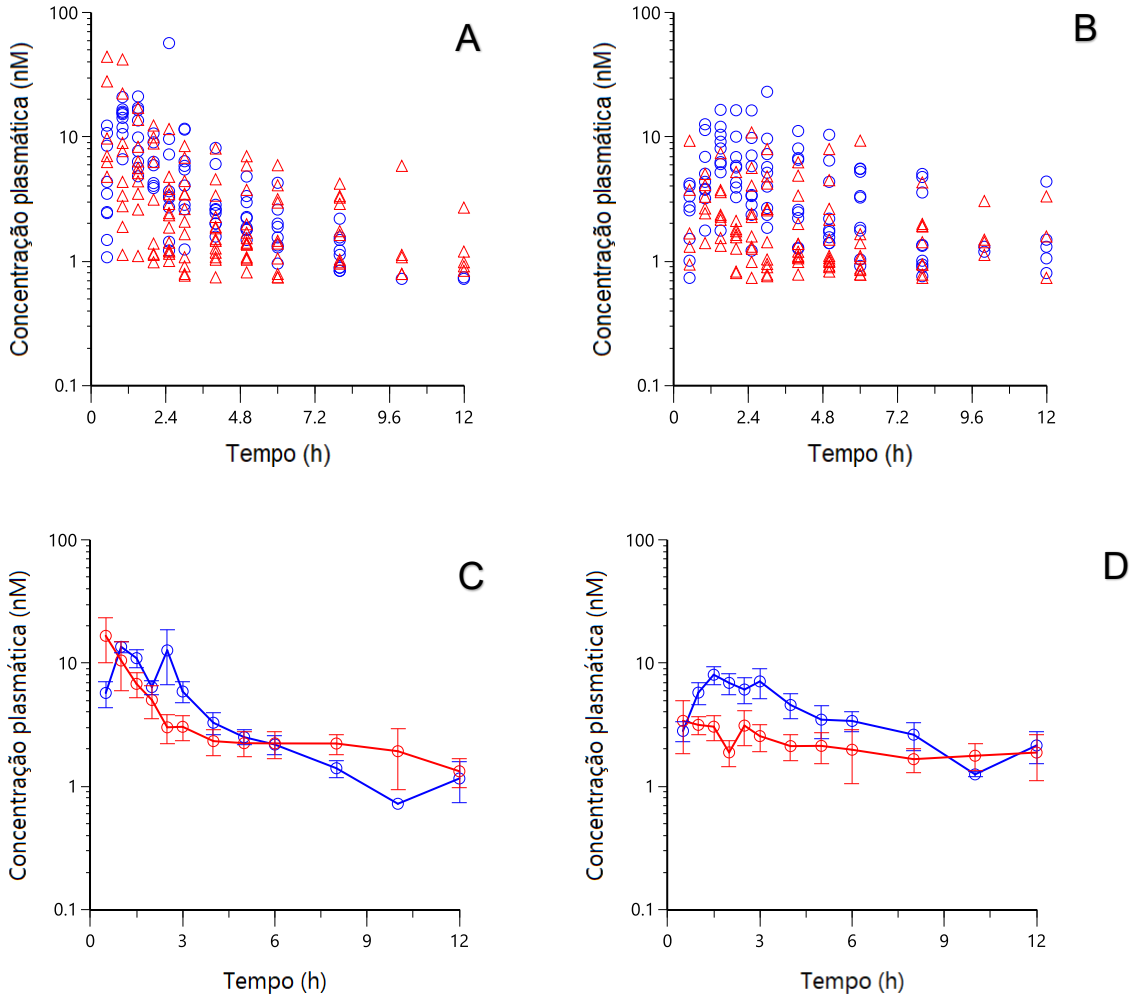
Em uma análise exploratória dos dados, é possível verificar que as concentrações plasmáticas de SV são baixas em ambos os grupos, resultado da baixa biodisponibilidade oral do fármaco. É possível verificar ainda que as concentrações plasmáticas da SVA parecem reduzidas após o bypass gástrico (Figura 12C e 12D) se comparado aos sujeitos obesos. A disposição cinética da SV é caracterizada por múltiplos picos observados que podem ser atribuídos a diversos fatores: a) processo de absorção multissegmentado no trato gastrointestinal (JIN el al., 2014; MURATA *et al.,* 1987) b) recirculação enterohepática (HORKOVICS-KOVATS e ZLATOS, 2006); ou a processo de interconversão entre SV e SVA (PRUEKSARITANONT *et al.,* 2005; TAHA *et al.,* 2016).

Figura 11. Efeito da cirurgia bariátrica na concentração plasmática na disposição cinética da SV (A, C) e SVA (B, D).



Fonte: prórpio autor

Figura 12. Dados de concentração plasmática versus tempos para a SV (azul, ●) e SVA (vermelho, ▲), após administração única oral de dose 40 mg.



Os voluntários de pesquisa obesos (representados em azul) e pacientes submetidos a cirurgia bariátrica (vermelho) receberam dose única de SV de 40 mg por via oral. Dados apresentados como valores individuais (A, B) e como média e erro padrão da média (C, D). Fonte: prórpio autor

Os valores médios de AUC_{0-t} foram superiores a 80% da $AUC_{0-\infty}$, mostrando que o desenho do estudo para avaliação da disposição cinética foi realizado de forma adequada e sugerindo que a NCA é um método adequado para cálculo dos parâmetros PK (Tabela 5 e 6). Vale ressaltar que o método analítico para análise de SV e SVA por LC-MS/MS apresentou limite inferior de quantificação (LLOQ) de 0,3 ng/mL para SV e SVA. Vários pacientes apresentaram concentrações plasmáticas abaixo do LLOQ, principalmente nas amostras coletadas 24 horas após a administração. A observação de grande

número de dados de concentração censurados não inviabilizou a análise PK, considerando o critério de AUC extrapolada de no máximo 20% da AUC_{inf}.

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos da SV em pacientes obesos (n=9) e pós cirurgia bariátrica (n=14), após administração oral de 40 mg de SV em dose única.

ID	T_{max} (h)	C_{max} (µg/L)	Cl/F (L/h)	AUC_{∞} (µg*h/L)	AUC_{0-t} (µg*h/L)	Vz_F (L)
Grupo obeso (n=9)						
2	1	6,4	818,2	20,5	20,4	2972,6
3	1	8,8	916,7	18,3	17,8	6275,3
5	1	6,0	1323,7	12,6	12,6	5543,6
6	1,5	7,2	915,3	18,3	18,3	2047,7
7	1	7,0	1196,0	14,0	14,0	2200,0
8	1,5	3,2	1289,6	13,0	12,9	5154,1
9	1	4,4	957,1	17,5	16,9	5238,9
10	1,5	6,9	749,3	22,3	20,6	4419,1
11	2,5	23,9	522,1	32,1	32,0	996,8
Média (DP)	**1,3 (0,5)**	**8,1 (6)**	**965 (619)**	**18,7 (6)**	**18,3 (5)**	**3872 (4576)**
Mediana	**1**	**6,8**	**916**	**18,2**	**17,7**	**4419**
Percentil 25-75	**1-1,5**	**5-7**	**783-1242**	**13-21**	**13-20**	**2123-5391**
Grupo RYGB (n=14)						
13	1	3,7	1096,1	15,3	14,9	6865,7
14	0,5	2,0	646,0	25,9	14,2	20542,1
15	1	1,2	-	-	-	-
16	1,5	1,5	2249,2	7,4	6,5	21319,5
17	0,5	4,1	3488,5	4,8	4,8	6294,0
18	1	3,2	1689,3	9,9	9,8	5389,5
19	3	3,5	3159,6	5,3	5,3	4017,0
20	3	1,8	4077,1	4,1	4,1	7833,3
21	6	2,5	1348,5	12,4	12,3	3957,1
22	1,5	2,7	1229,9	13,6	13,6	3772,6
23	1	17,6	587,2	28,5	28,5	1611,1
24	1,5	3,5	898,4	18,6	18,7	2780,5
25	10	2,4	-	-	-	-
26	3	1,5	3576,2	4,7	4,7	10085,8
Média (DP)	**2,4 (2)**	**3,6 (4,1)***	**1717 (1366)**	**10,75 (13)**	**9,8 (8,8)**	**6747 (6)**
Mediana	**1,5**	**2,5**	**1289**	**8,6**	**8,1**	**4703**
Percentil 25-75	**1-3**	**1-3,5**	**631-3241**	**4,5-16**	**4,5-14**	**2488-8396**
p-valor	**0,6689**	**0,0156**	**0,0542**	**0,1236**	**0,0780**	**0,1275**

Parâmetros farmacocinéticos apresentados como média (desvio padrão), mediana e percentil 25˚-75˚. Análise estatística: Teste t para dados não pareados paramétricos; Teste de Mann-Whitney para dados independentes não

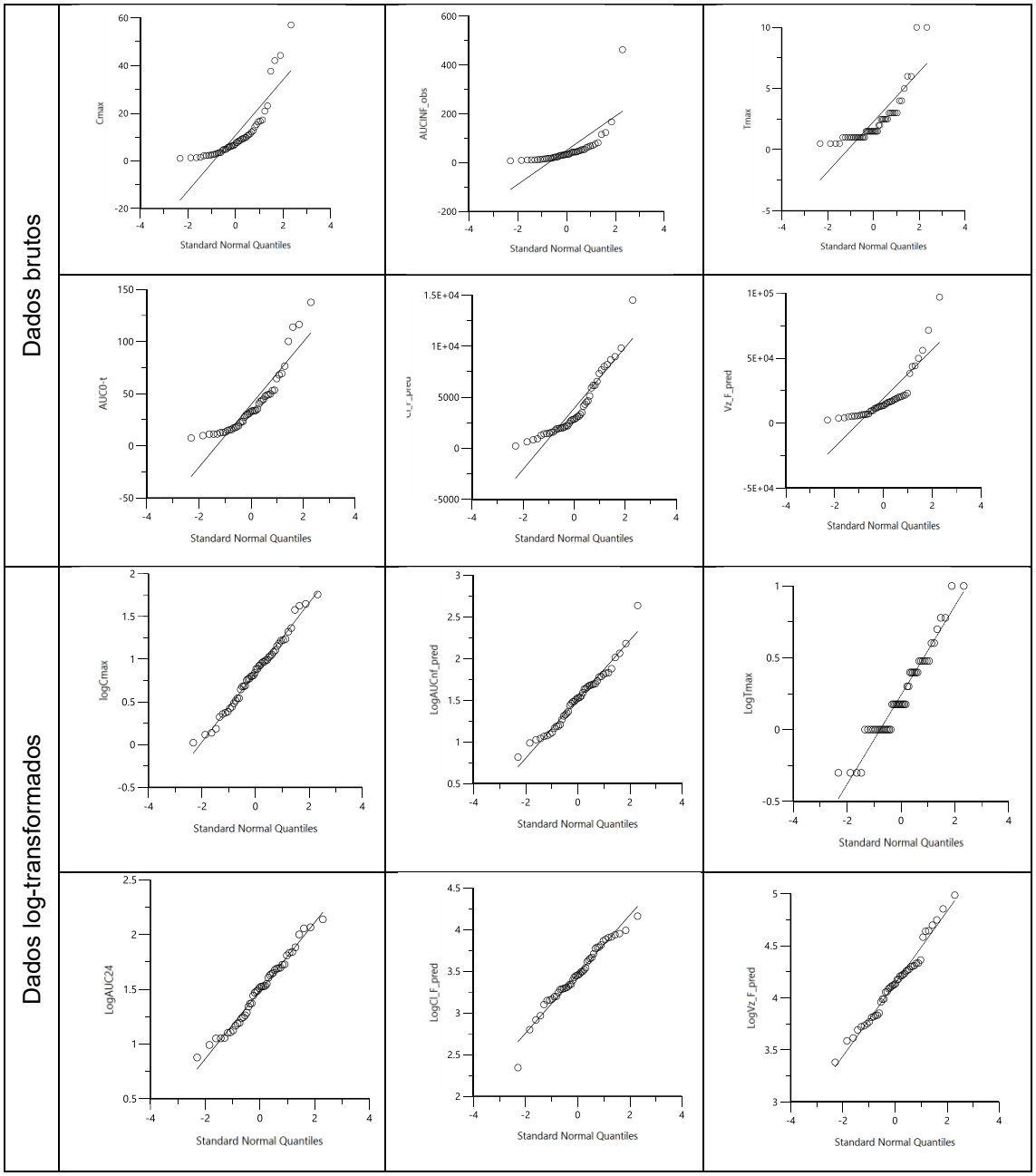
paramétricos (tmax). *p-valor<0,05; **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001 e ****p-valor<0,0001; Fonte próprio autor

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos da SVA em pacientes obesos (n=9) e pós cirurgia bariátrica (n=14), após administração oral de 40 mg de SV em dose única.

ID	T_{max} (h)	C_{max} (µg/L)	AUC_{∞} (µg*h/L)	AUC_{0-t} (µg*h/L)
Grupo obeso (n=9)				
2	5	2,7	19,9	19,9
3	1	5,3	27,2	27,0
5	1,5	5,1	14,2	14,0
6	3	9,7	70,0	57,6
7	1	2,9	10,0	9,9
8	1,5	2,6	14,8	14,2
9	2	1,4	6,4	6,4
10	1	4,8	22,8	22,4
11	2,5	4,1	22,1	20,9
Média (DP)	**2 (1,31)**	**4,6 (2)**	**23 (18)**	**16,3 (15)**
Mediana	**1,5**	**4,4**	**21,9**	**14,9**
Percentil 25-75	**1-2,7**	**2,8-5,6**	**13,-27**	**11-21**
Grupo RYGB (n=14)				
13	4	1,7	3,3	3,2
14	4	1,7	9,5	9,2
15	1,5	0,6	0,0	0,0
16	1,5	0,6	7,7	7,7
19	3	1,3	5,6	5,6
20	6	2,5	18,1	7,2
21	2	0,8	7,0	6,2
22	1	0,4	7,8	7,4
23.12	2,5	1,0	34,3	22,2
24	1,5	0,6	8,6	8,1
25	10	4,2	-	-
26	2,5	1,0	6,1	5,4
Média (DP)	**2,9 (2)**	**1,4 (1)******	**9,6 (13)***	**7 (10)****
Mediana	**2,5**	**1**	**7,9**	**5,8**
Percentil 25-75	**1,5-4**	**0,6-2**	**4,7-10,8**	**4,6-9**
p-valor	**0,4484**	**0,0005**	**0,0317**	**0,0141**

Parâmetros farmacocinéticos apresentados como média (desvio padrão), mediana e percentil 25˚-75˚. Teste t para dados não pareados. *p-valor<0,05; **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001 e ****p-valor<0,0001. Fonte: próprio autor.

Figura 13. Gráficos quantil-quantil (Q-Q) para os valores originais e valores log-transformados.



Fonte: próprio autor.

Tabela 7. Teste de Shapiro-Wilk para dados brutos e dados log-transformados

Métricas em PK	Grupo obeso Dados brutos		Grupo RYGB Dados brutos		Grupo obeso Dados log-transformados		Grupo RYGB Dados log-transformados	
	Valor W	Valor p	Valor W	Valor p	Valor W	Valor p	Valor W	Valor p
Sinvastatina								
C_{max}	0,6461	0,0003	0,5714	<0,0001	0,7539	0,0060	0,9357	0,4036
$AUC^{0\text{-}inf}$	0,8685	0,1185	0,8332	0,0101	0,8701	0,1234	0,9298	0,3783
T_{max}	0,7102	0,0019	0,6976	0,0002	0,9317	0,4978	0,9319	0,3239
CL/F	0,9470	0,6567	0,8856	0,1034	0,9317	0,4979	0,9298	0,3783
Vdz/F	0,9249	0,4340	0,7781	0,0053	0,8823	0,1658	0,9603	0,7887
Sinvastatina hidroxiácida								
C_{max}	0,8785	0,1512	0,7894	0,0027	0,9657	0,8553	0,9575	0,6817
$AUC^{0\text{-}inf}$	0,7302	0,0032	0,7278	0,0005	0,9593	0,7913	0,9413	0,5149
T_{max}	0,8169	0,0318	0,7615	0,0012	0,9066	0,2926	0,9858	0,9958

Tabela 8. Impacto da cirurgia bariátrica tipo bypass gástrico (RYGB) na disposição cinética da SV e SVA. Dados apresentados como média geométrica (intervalo de confiança geométrico 90%).

	Grupo Obeso			Grupo RYGB			Grupo RYGB/Obeso	
	n	Média geométrica (IC 90%)	CV geométrico (%)	n	Média geométrica (IC 900%)	CV geométrico (%)	Média geométrica (IC 90%)	Valor P
Sinvastatina								
C_{max} (nM)	10	18.1 (12.9-25.3)	62.9	15	7.52 (5.2-10.8)	95.3	0.41 (0.25-0.69)	<0.0001
$AUC^{0\text{-}inf}$ (nmol*h/L)	10	44.0 (36.8-52.7)	31.6	13	26.9 (18.2-39.8)	93.4	0.61 (0.38-0.96)	<0.0001
T_{max} (h)	10	1.36 (1.09-1.68)	38.5	15	1.54 (1.03-2.32)	110.9	1.14 (0.68-1.9)	0.0316
Sinvastatina hidroxiácida								
C_{max} (nM)	10	9.0 (6.6-12.2)	56.5	15	2.9 (2.1-4.0)	80.1	0.32 (0.21-0.51)	<0.0001
$AUC^{0\text{-}inf}$ (nmol*h/L)	10	54.52 (31.4-94.6)	121.3	13	21.1 (14.5-30.7)	88.3	0.38 (0.21-0.71)	<0.0001
T_{max} (h)	10	1.86 (1.35-2.57)	60.1	15	2.21 (1.57-3.13)	88.1	1.18 (0.73-1.92)	0.0002

IC90%: intervalo de confiança 90%. CV coeficiente de variação. Fonte: próprio autor

Os valores de AUC_{inf} para SV neste estudo (18,7 µg*h/L) para pacientes obesos foram ligeiramente inferiores aos observados em voluntários saudáveis por outros autores, que relataram valores de AUC variando de 23,2 a 32,5 µg*h/L para a SV. Esse dado sugere ou que a obesidade reduz discretamente a exposição ou pela redução na biodisponibilidade oral ou pelo aumento da eliminação da SV. Valores médios de C_{max} de 5,8 a 7,4 µg/L para SV foram observados na literatura para indivíduos saudáveis. O C_{max} observado em obesos neste estudo foi de 8,1 µg/L (KIM *et al.,* 2019; PARK *et al.,* 2016; LILJA; NEUVONEN; NEUVONEN, 2004), sugerindo que a obesidade não altera de forma significativa o volume de distribuição da SV. Para a SVA a exposição sistêmica observada em obesos foi similar aos valores relatados na literatura, que variam de 16,3 a 23,1 µg*h/L após administração de dose de 40 mg oral (KIM *et al.,* 2019; PARK *et al.,* 2016; LILJA; NEUVONEN; NEUVONEN, 2004).

Em razão da distribuição log-normal (exceto para t_{max}; Figura 13, Tabela 7), os parâmetros PK foram avaliados usando o teste t para amostras não pareadas, utilizando os valores log-transformados. A comparação entre grupos para C_{max} foi realizada usando o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. A cirurgia bariátrica do tipo bypass gástrico reduz em cerca de duas vezes o C_{max} da SV quando comparado a pacientes (obesos: 8,1 µg/L vs. RYGB: 3,6 µg/L, p=0,0156) (Tabela 6). O clearance total aparente apresentou aumento marginal no grupo pós-RYGB (1717 L/h) se comparado aos obesos (965 L/h) sugerindo que a cirurgia bariátrica altera o processo de eliminação ou a biodisponibilidade oral da SV (p-valor=0,0542, Tabela 5). Não foi encontrado efeito significativo nos parâmetros T_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}$ ou Vz/Fr (Tabela 5).

O metabólito ativo SVA apresentou redução de 3 vezes no C_{max} após bypass gástrico quando comparado com obesos (1,4 µg/L vs. 4,6 µg/L, p-valor=0,0005). A $AUC_{0\text{-}\infty}$ reduziu 2 vezes (23 µg*h/L vs. 9,6 µg*h/L) após o bypass gástrico, indicando que as alterações na anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal são relevantes para o processo de absorção de SV e formação de SVA. Não houve efeito significativo no T_{max} (Tabela 6).

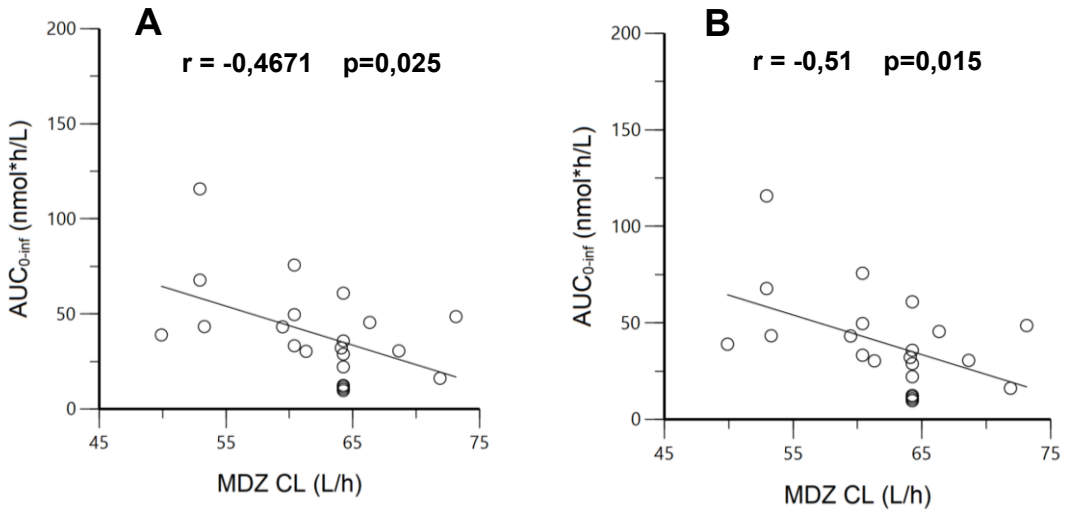
A bioequivalência populacional com desenho paralelo foi usada para avaliar diferenças na biodisponibilidade média e na variabilidade da biodisponibilidade. Os resultados mostram que as populações não apresentam bioequivalência para nenhum dos parâmetros avaliados (AUC, C_{max} e T_{max}) considerando tanto a SV como a SVA (Tabela 8).

A farmacocinética (PK) da SV apresenta grande variabilidade interindividual que pode ser principalmente atribuída à atividade *in vivo* da enzima CYP3A4. Sua disposição sistêmica é caracterizada por biodisponibilidade oral reduzida, resultando em baixas concentrações plasmáticas tanto do fármaco inalterado quanto de seu metabólito ativo, a SVA (TENG, 2012). Uma vez que tanto a SV e SVA são substratos de CYP3A4, e que essa enzima é abundante na região onde ocorre o bypass na cirurgia bariátrica tipo RYGB, a atividade de CYP3A4 foi avaliada *in vivo* usando o midazolam como fármaco marcador.

O impacto da perda de peso na atividade de CYP3A4 foi avaliada pela administração de omeprazol em pacientes obesos que foram submetidos a cirurgia bariátrica tipo RYGB (MITROV-WILKOMEN *et al.,* 2016). A razão

metabólica omeprazol sulfona/omeprazol reflete a atividade *in vivo* de CYP3A4 e os dados sugerem um aumento de 2 vezes na atividade enzimática com a perda de peso. Vale ressaltar, que diferentemente deste estudo, o estudo conduzido por Mitrov-Wilkomen e colaboradores investigou os mesmos sujeitos antes e após a cirurgia bariátrica (estudo cruzado). Logo, o estudo anterior fornece forte evidência de que a perda de peso implica em aumento da atividade de CYP3A4, provavelmente em razão da redução do quadro inflamatório sistêmico associado a obesidade. Esse dado sugere, que embora ocorra uma redução na abundância de CYP3A4 intestinal promovida pelo bypass, a atividade de CYP3A4 hepática aumenta com a perda de forma a compensar a redução no metabolismo intestinal. Vale ressaltar que essa observação é válida para o omeprazol, cuja disposição cinética é pouco sensível a variações na atividade de CYP3A4 intestinal (dados do grupo de pesquisa ainda não publicados).

Figura 14. Correlação entre AUC da SV (A) ou SVA (B) com a atividade in vivo de CYP3A4 avaliada pela administração intravenosa de midazolam e representada pelo clearance de midazolam (L/h).

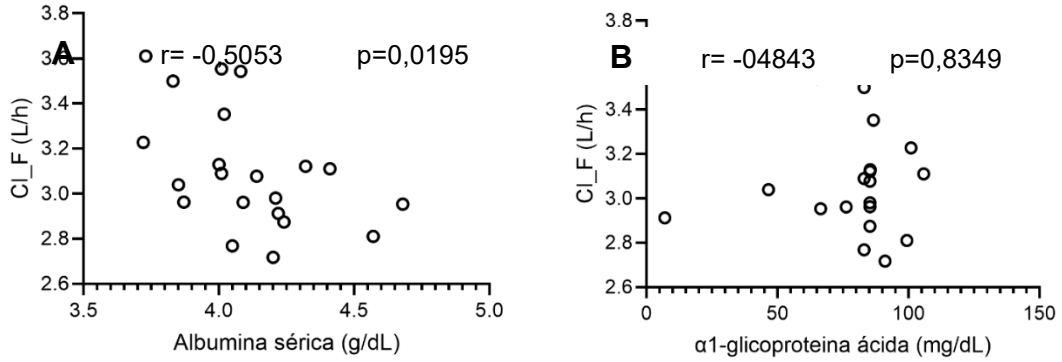


Dados ausentes de clearance de midazolam foram substituídos pelos valores medianos para avaliação da correlação. Fonte: próprio autor.

Uma vez que trabalhos anteriores conduzidos com estudo cruzado mostraram que a atividade de CYP3A4 encontra-se reduzida em obesos se comparada a sujeitos submetidos a RYGB (RODRÍGUEZ-MORATO *et al.,* 2019), podemos inferir que o metabolismo hepático via CYP3A4 aumenta com a perda de peso de forma a reduzir a exposição tanto para SV como para SVA. A

redução em C_{max} e o aumento marginal no CL/F para SV e a redução na AUC e C_{max} para SVA em sujeitos pós-RYGB podem, portanto, ser explicadas pelo aumento da atividade *in vivo* de CYP3A4. Tal observação confirma-se pela correlação negativa moderada encontrada entre o clearance de midazolam, fármaco considerado padrão ouro para avaliação de atividade in vivo de CYP3A4, e a AUC da SV (Spearman correlation, r= -0,4671; p=0,025) ou da SVA (Spearman correlation, r=-0,51; p=0,015) (Figura 14). Além disso, a razão de $AUC_{0\text{-}inf}$ SVA/SV foi calculada como 1,28 para obesos e 1,20 após o bypass gástrico sugerindo que a conversão de SV em SVA não foi alterada após a cirurgia bariátrica.

Figura 15. Correlação entre o clearance total aparente (CL/F) da SV com os níveis de albumina sérica e α1 – glicoproteína ácida no plasma da população deste estudo.



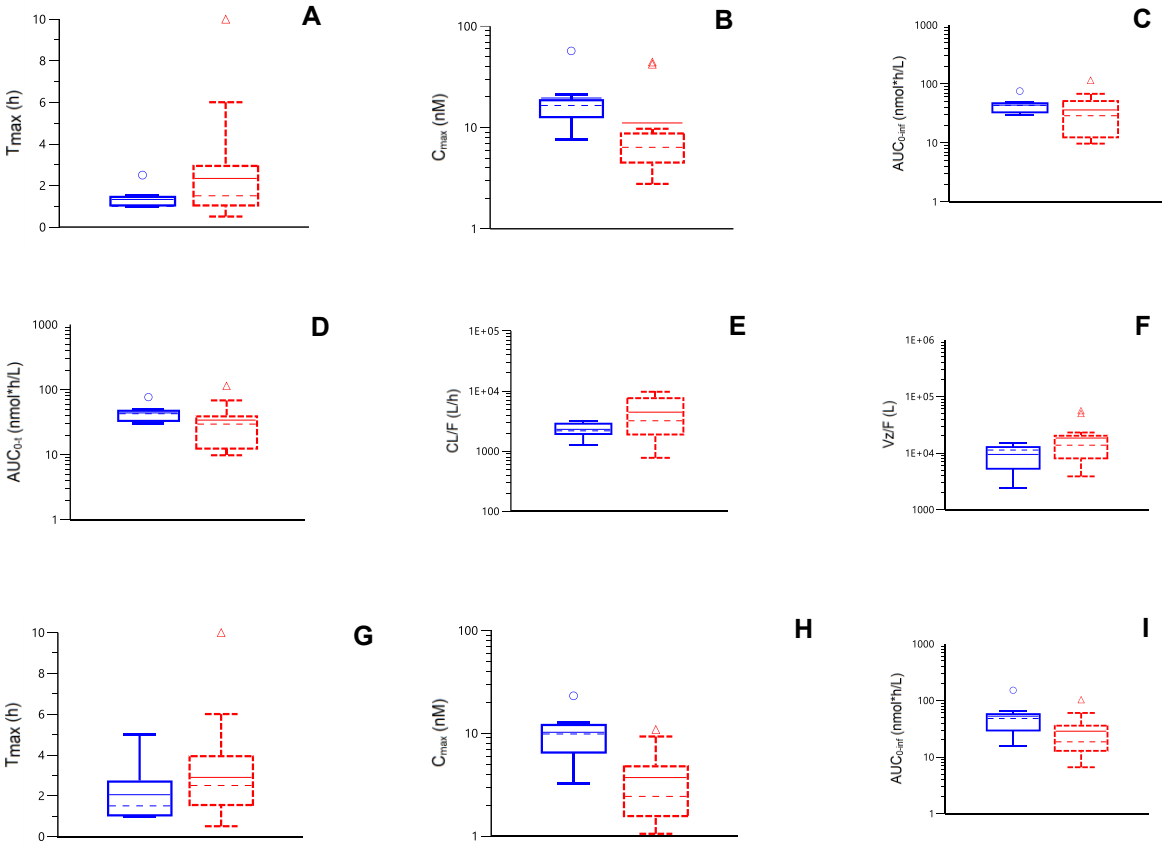
Fonte: próprio autor.

Conforme amplamente descrito, a fração livre da SV no plasma é baixa em (1-5%), devido a sua elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas (95–99%) (BJORKHEM-BERGMAN *et al.,* 2011). Os níveis de albumina sérica (Figura 15A) apresentaram correlação negativa moderada e significativa com o clearance total aparente de SV (r= -0,05053, p= 0,0195). A alfa1-glicoproteína ácida, outra proteína plasmática de grande relevância para a distribuição de fármacos, não mostrou correlação com a eliminação da SV. Os resultados sugerem que níveis elevados da albumina estão associados ao menor clearance hepático da SV. Além disso, uma vez que o clearance de SV mostrou correlação significativa tanto com a atividade in vivo de CYP3A4, como com os níveis séricos de albumina, os resultados aqui sugerem tratar-se de um fármaco de baixa razão de extração hepática. Embora dados de administração intravenosa

de SV em humanos, não estejam disponíveis na literatura, a extrapolação do clearance após administração IV em cães por alometria sugere que o clearance hepático em humanos corresponde a cerca de metade do fluxo sanguíneo hepático, confirmando tratar-se de um fármaco de baixa razão de extração hepática (PRUEKSARITANONT *et al.,* 2005)

Os resultados aqui apresentados caracterizaram o efeito da cirurgia bariátrica na disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA. Os resultados gerados aqui poderão ser confirmados por futuros estudos de modelagem e simulação mecanísticos a serem conduzidos pelo nosso estudo de pesquisa para avaliar como ajustar a dose de SV em pacientes com RYGB de forma a alcançar níveis de SVA associados com o efeito terapêutico.

Figura 16. Efeito da cirurgia bariátrica nos parâmetros farmacocinéticos da SV administrada em dose única de 40 mg por via oral.



Grupo obeso (IMC> 30 kg/m^2) representado em azul e grupo pós-bypass gástrico (RYGB) representado em vermelho. SV: plotes A-E; SVA: plotes F-I. Fonte: próprio autor.

5.3 Efeito do genótipo de *CYP3A5, SLCO1B1, SLCO2B1* e *ABCB1* na disposição cinética da SV

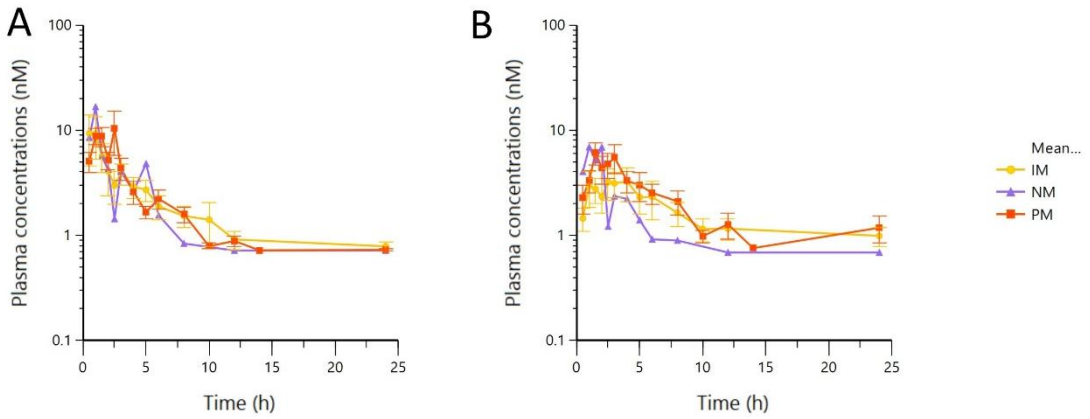
O genótipo de CYP3A5 foi avaliado nos pacientes investigados nesse estudo, sendo que 12 sujeitos foram caracterizados como metabolizadores lentos (PM, *CYP3A5* *3*3) e 10 sujeitos foram caracterizados como metabolizadores intermediários (IM, *CYP3A5* *1*3). Apenas 1 sujeito foi fenotipado como metabolizador normal (NM, *CYP3A5* *1*1). (Tabela 9 e Figura 17). Em uma análise exploratória univariada, avaliamos o efeito do fenótipo de CYP3A5 na disposição cinética de SV e SVA entre PM e IM. A comparação entre os grupos IM e PM, não mostrou diferença, sugerindo que o genótipo de *CYP3A5* não altera a disposição cinética de SV ou SVA. Vale ressaltar que este estudo não foi desenhado com o objetivo primário de avaliação do efeito de CYP3A5 na disposição cinética da SV e SVA e que a presente análise univariada buscou caracterizar outras possíveis fontes de variabilidade interindividual para futura análise populacional da disposição cinética da SV e SVA.

Tabela 9. Influência da fenotipagem para CYP3A5 na disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA.

	AUC_{0-t} (µg*h/L)	AUC_{∞} (µg*h/L)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)
Sinvastatina lactona				
PM (n=12)	14,5 (11-18)	16,3 (11-20)	4,2(3-6)	1(1-1,5)
NM (n= 1)	14	14	7	1
IM (n=10)	12,9(4-16)	12,9(4-17)	2.9(1-3)	1,5(1-3)
Sinvastatina hidroxiácida				
PM (n=12)	11,4(7-21)	11(7-21)	2,5(1-4)	2(1-3)
NM (n=1)	9.8	10.7	3	1
IM (n=1	7,86-17)	8,8(6-17)	12(0,7-2)	2(1,5-2,7)

Dados apresentados como mediana (percentil 25-75). Teste t para dados independentes com distribuição paramétrica. *p-valor<0,05; **p-valor<0,01. Para PM= metabolizador lento; NM metabolizador normal e IM= metabolizador intermediário

Figura 17. Influência da fenotipagem para CYP3A5 na concentração plasmática da SV administrada por via oral na única dose de 40 mg.



Para as figuras A (SV) e B (SVA) observa-se dados da influência da fenotipagem para isoforma CYP3A5, indivíduo categorizados como metabolizadores lentos (PM), normais (NM) e intermediários (IM). Fonte: próprio autor.

Os principais polimorfismos no gene *SLCO1B1* (*solute carrier organic anion transporter 1B1*) foram avaliados uma vez que o transportador codificado por esse gene facilita a captação hepatocelular de SVA e, também de outros fármacos e compostos endógenos. A principal variante desse gene com alteração funcional relevante é c.521T>C (rs4149056) que resulta na substituição de uma valina por uma alanina na posição 174 (p.V174A). O alelo variante C tem frequência de 0,15 em europeus, 0,04 em africanos, 0,12 em asiáticos e 0,14 em latino-americanos (dbSNP database). No presente estudo, a frequência do alelo variante foi 0,09 (Tabela 11) e este dado é similar ao relatado para a população brasileira (0,12) (REFARGEN, 2023). Para variante *SLCO1B1 521 TC,* 14 pacientes foram genotipados como TT, 6 como TC e 2 como CC. Não foi observada diferença estaticamente significativa na disposição cinética da SV ou da SVA entre os genótipos de SLCO1B1 521T>C (Tabela 10 e Figura 18).

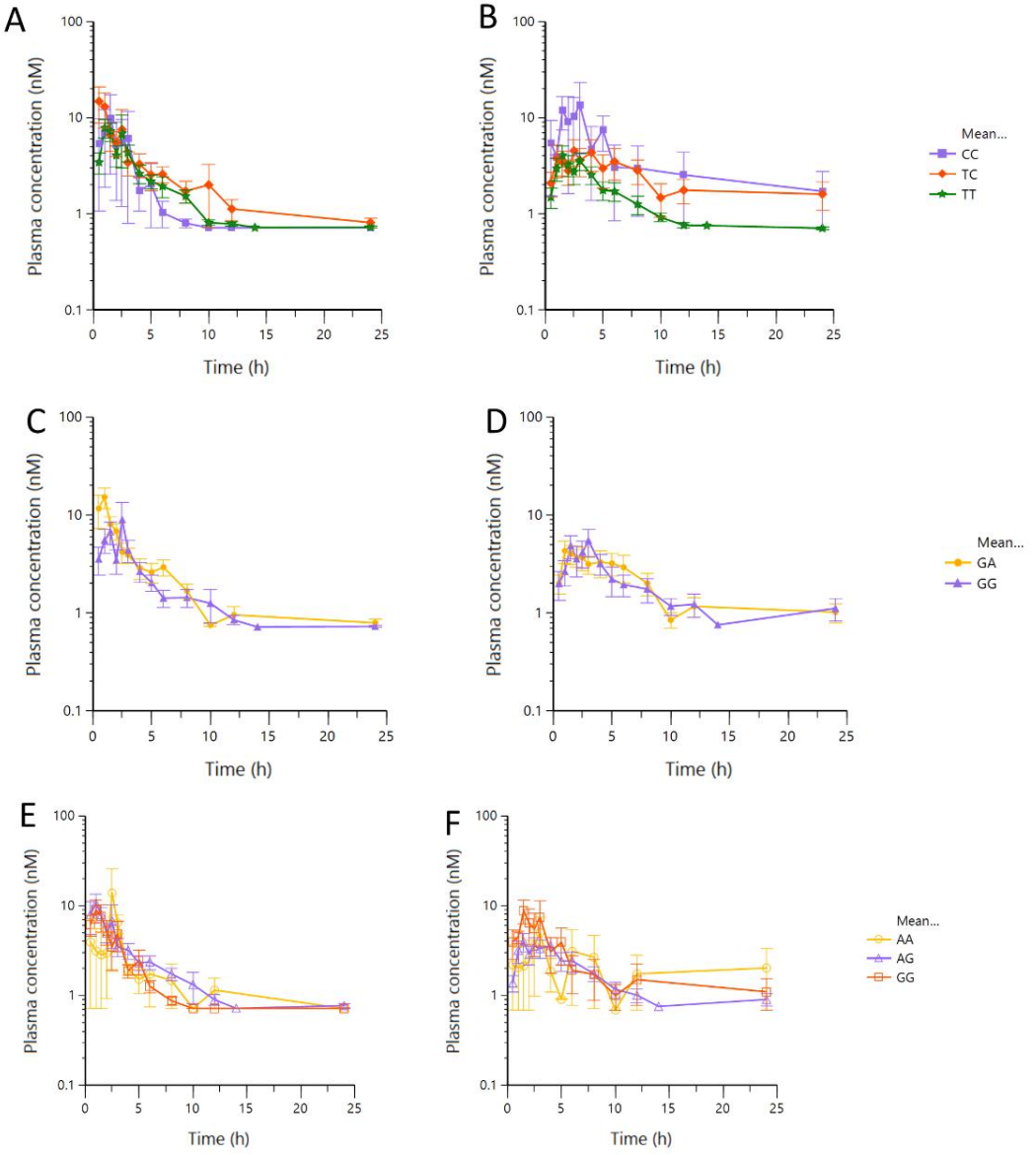
O polimorfismo c.521T>C está associado como redução do transporte hepatocelular *in vitro*, aumento da exposição sistêmica *in vivo* de SVA e aumento do risco de miopatia (COOPER-DEHOFF, *et al.,* 2022). Tal observação é consistente para outras estatinas e reflete em recomendações terapêuticas baseadas em genótipo de acordo com o guia do *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC). Por algumas razões, o mesmo efeito não foi observado neste estudo, provavelmente em decorrência do baixo número de

pacientes investigados para a comparação entre genótipos e a variabilidade na disposição cinética de SV e SVA relacionada a cirurgia bariátrica.

O polimorfismo *SLCO1B1* c.388A>G foi avaliado nos pacientes deste estudo e não apresentou efeito significativo na disposição cinética da SV (Tabela 10 e Figura 18). Embora o polimorfismo c.388A>G tenha resultado em alterações na disposição cinética de outros substratos como o tamoxifeno (ZHANG et al.2015), a variante não apresentou efeito na disposição cinética da SV em estudo independente realizado em 17 voluntários sadios chineses (ZHOU *et al.,* 2013).

O polimorfismo *SLCO2B1 c.935G>A* foi avaliado em todos os participantes deste estudo. Dados da literatura mostraram que essa variante é uma covariável na eliminação da SVA, e está associada a distribuição da SVA em tecidos que expressam OATP2B1 (TSAMANDOURAS *et al.,*2014). Quinze (n=15) sujeitos foram genotipados como *SLCO1B1 935GA* e 10 foram genotipados como *SLCO1B1 935GG* no presente estudo. Entretanto, neste estudo não foram observados efeitos significativos na disposição cinética da SV ou da SVA (Tabela 10 e Figura 18). A frequência da variante alélica A foi de 0,39 neste estudo (Tabela 11) e esse dado coincide com a base de dados dbSNP para latino-americanos (0,3914) (NCBI, 2022).

Figura 18. Influência do polimorfismo na disposição cinética da SV.



Para figuras A (SV) e B (SVA) dados de concentração plasmática sobre a influência do polimorfismo para OATP1B (*SLCO1B1* - 521TC); figuras C (SV), D (SVA), dados da influência do polimorfismo em OATP1B1 (*SLCO1B1*- 935AG) e figura E (SVA) e F (SVA) dados da influência de (*SLCO1B1 388AG*).

Tabela 10. Influência do polimorfismo na disposição cinética da SV e seu metabolito SV.

	AUC_{0-t} (µg*h/L)	AUC_{∞} (µg*h/L)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Sinvastatina lactona						
SLCO2B1 935GA	14,8(12-17)	15(12-18)	4,4(3-6)	1(1-1)	1096 (916-1289)	5154 (2972-5389)
SLCO2B1 935GG	9,5(4,7-17)	10(4,7-18)	3(1-5)	1,5(1-2)	1072 (671-2931)	4218 (2230-7448)
SLCO1B1 388AG	14,8(10-19)	16(11-20)	3,6(2-6)	1,2(1-1,7)	907 (631-1229)	4188 (2488-6422)
SLCO1B1 388GG	12,9(9,7-13)	12,9(9,9-13)	4(3,2-6,9)	1(1-1,5)	1289 (1196-1689)	5154 (2200-5389)
SLCO1B1 388AA	5(4-5)	4,9(4-5)	2,4(1,9-3)	3(3-3)	3367 (3263-3472)	7051 (5534-8568)
SLCO1B1 521TT	13,9(12-19)	13,9(12-17)	3,5(2,5-6)	1,5(1-2)	1096 (783-1306)	4017 (2876-5391)
SLCO1B1 521CC	11,5(8-14,9)	11,5(8-14,8)	5,6(4,8-6)	1(0,7-1,2)	2201 (1558-2845)	4170 (3109-5232)
SLCO1B1 521TC	8(4,7-15,7)	8,6(4,9-16)	2,8(1,9-7,3)	1,2(1-2,6)	916 (455-1969)	5389 (1864-7054)
Sinvastatina hidroxiácida						
SLCO2B1 935GA	9,8(6-19)	10,7(6,9-21)	2,5(1-2)	2(1-2,5)	-	-
SLCO2B1 935GG	8,5(6,4-13)	97(7-18)	1,7(1,5-3)	2(1,5-3)	-	-
SLCO1B1 388AG	8,5(6-20)	9,7(7-22)	1,4(1-3)	2(1,5-4)	-	-
SLCO1B1 388GG	12,6(10,7-16)	12,6(10,7-16)	3(2-4)	1(1-1,5)	-	-
SLCO1B1 388AA	5,9(5,8-5,9)	6,3(6,2-6,5)	1(0,9-1,7)	2,7(2,6-2,8)	-	-
SLCO1B1 521TT	8,7(6,2-14)	9,3(6,8-15)	2,1(0,9-3)	2(1,5-2,7)	-	-
SLCO1B1 521CC	13,3(12,9-13,6)	44(28-60)	7,3(5,7-8,9)	1,7(1-2)	-	-
SLCO1B1 521TC	8(5,7-20)	13(5,9-27)	1,2(1-2)	2(1-5)	-	-

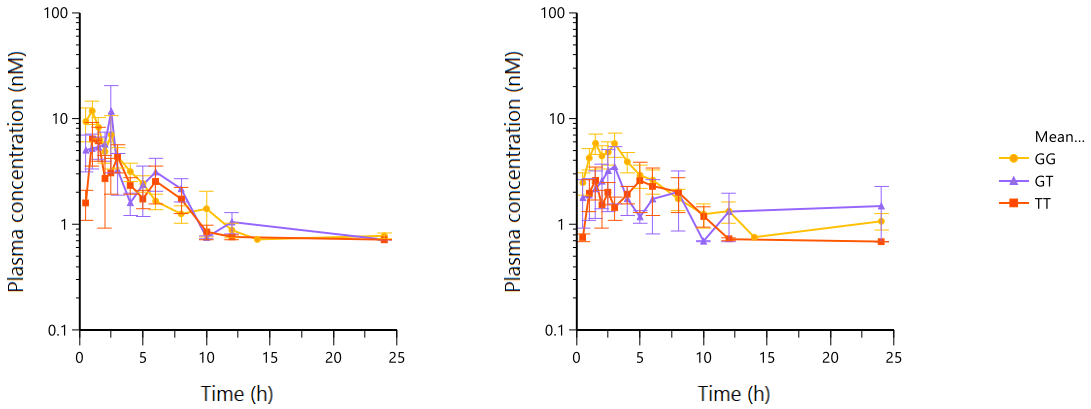
Teste t para dados independentes com distribuição paramétricos p-valor < 0,05.

Tabela 11. Distribuição genotípica e frequência alélicas para os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) na população deste estudo.

SNP	Frequência genotípica (%)	Frequência alélica (%)
OATP1B1		
SLCO1B1 388A>G (rs2306283)	AG: 69,56 AA: 21,73 GG: 8,69	A: 78,26 G: 21,74
SLCO1B1 521 T>C (rs4149056)	TT: 60,86 CC: 8,69 TC: 26,08	T: 90,9 C: 9,1
SLCO2B1 935G>A (rs12422149)	GA: 39,1 GG: 60,8	G: 60.9 A: 39,1
Glicoproteína-P		
ABCB1 2677G>T (rs2032582)	TT: 21,7 GG: 60,8 GT: 17,3	T: 18,8 G: 81,2
CYP3A5		
**1*1*	5,55	*1: 38,87
**1*3*	27,77	*3: 61,13
**3*3*	66,66	

Dados de frequência alélica obtidos a partir da lei de equilíbrio de Hardy- Weinberg. Equação: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$.

Figura 19. Influência do polimorfismo na disposição cinética da SV.



Para figuras A (SV) e B (SVA) dados de concentração plasmática sobre a influência do polimorfismo para MDR1 (ABCB1 2677GT).

Tabela 12. Influência do polimorfismo MDR1 (*ABCB1 c.2677GT*) na disposição cinética da SV e seu metabolito.

	AUC_{0-t} (µg*h/L)	AUC_{∞} (µg*h/L)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Sinvastatina lactona						
ABCB1 2677GG	13,9(5-19)	14(5-24)	5,9(2-7)	1(1-2)	915 (554-1306)	4016 (1829-5909)
ABCB1 2677 TT	13,5(6-16)	13,6(7-17)	2,6(1,8-4)	1,5(1-1,5)	1229 (957-2249)	5238 (3772-7833)
ABCB1 2677GT	13,5(11-15)	13,8(11-16)	3,3(3-3,5)	1,2(1-2,5)	1222 (1046-1433)	4673 (3662-5758)
Sinvastatina hidroxiácida						
ABCB1 2677GG	13,9(7-22)	14,2(7-25)*[a]	2,6(1-4)	2,5(1-2,7)	-	-
ABCB1 2677TT	7,3(7-7,6)	7,7(7-18)	1,3(0,6-2,5)	2(1,5-5)	-	-
ABCB1 2677GT	5,4(4-6)	5,8(4-7)*[a]	0,7(0,5-1)	1,7(1-2,5)	-	-

Dados apresentados como mediana (percentil 25˚-75˚). Teste ANOVA one way para dados independentes paramétricos. * p <0,05. A correlação entre os grupos (GG e GT) representado ([a]).

A genotipagem de *ABCB1* (*MDR1*) c.2677G>T foi avaliada e 14 indivíduos apresentaram o genótipo GG, 5 apresentaram o genótipo TT e 4 sujeitos com genótipo TG (Tabela 12, Figura 19). O efeito dessa variante foi anteriormente avaliado em estudo incluindo 26 voluntários sadios, e C2677G>T não alterou a exposição a SV ou a SVA (JIANG, *et al.,* 2017). O alelo variante G apresentou uma frequência de 0,81 neste estudo (Tabela 11), 0,62 em latino-americanos, 0,55 em europeus, 0,88 em africanos e 0,43 em asiáticos (NCBI, 2022). O efeito desse polimorfismo na disposição cinética do tacrolimus e da ciclosporina apresenta resultados inconsistentes (STAATZ, *et al.,* 2010). Neste estudo, o grupo genotipado como homozigoto para o alelo variante (GG) apresentou aumento significativo da exposição (AUC) a SVA em relação aos heterozigotos (GT), o que sugere menor efluxo em órgãos responsáveis pela eliminação. Entretanto, esses resultados são considerados de relevância limitada, uma vez que não há dados da literatura para confirmar o efeito dessa variante.

Por fim, avaliamos o efeito da raça autodeclarada pelos participantes da pesquisa na disposição cinética da SV e SVA. Dezoito (18) participantes declararam ser brancos, 4 pardos e 1 preto (Tabela 13 Figura 20). Consideramos que o estudo tem amostragem restrita para avaliação do efeito da raça e outros fatores de confusão limitam essa análise quando realizada de forma univariada. Em estudos de análise farmacocinética populacional, no qual o efeito de

múltiplas covariáveis pode ser avaliado simultaneamente, a influência da raça poderá ser avaliada após inserir outras covariáveis de maior relevância, como por exemplo o bypass gástrico, e atividade in vivo de CYP3A4.

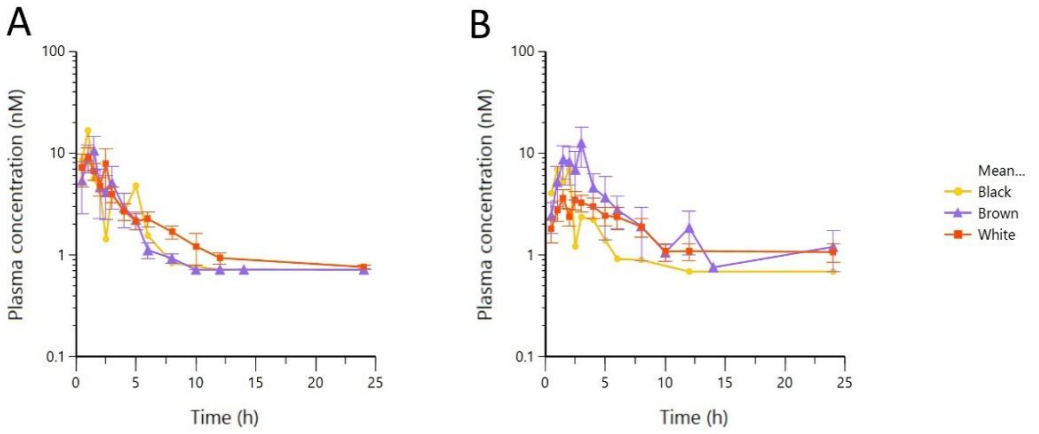


Figura 20. Influência da raça na concentração plasmática da SV administrada por via oral na única dose de 40 mg. Para as figuras A (SV) e B (SVA) observa-se dados da influência da raça.

Tabela 13. Influência da raça na disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA.

	AUC_{0-t} (µg*h/L)	**AUC_{∞} (µg*h/L)**	**C_{max} (µg/L)**	**T_{max} (h)**	**CL/F (L/h)**	**Vz/F (L)**
Sinvastatina lactona						
Branco	13(5-17)	13,13(5-18)	3,51(2-5)	1,2(1-2)	1163 (828-1969)	5314 (3172-)
Preto	14(13-13)	14(14-14)	7(6-6)	1(1-1)	1196 (1196-1196)	2200 (2200-2200)
Pardo	12,9(4-18)	12,90(4-18)	3,25(2-4)	1,5(1-1)	1163 (868-1658)	4017 (2976-5234)
Sinvastatina hidroxiácida						
Branco	8(5-18)	8,8(6-17) **a	1,4(1-2)	2,2(1,5-3,5)	-	-
Preto	10,7(14-14)	10,9(10-10)	3,1(3-3-2)	1(1-1)		
Pardo	14 (14-18)	24,7(20-50) **a	4(2-6)	1,5(1,3-1,8)		

Dados apresentados como mediana (percentil 25˚-75˚). Teste t para dados independentes com distribuição paramétrica com *p-valor<0,05; **p-valor<0,01. Para diferença branco com pardo (a).

O presente estudo apresenta algumas limitações. 1) O estudo clínico que fora inicialmente planejado como um estudo cruzado, no qual os mesmos pacientes seriam avaliados antes e após a cirurgia bariátrica, teve seu desenho alterado para um estudo caso-controle em razão do impacto da pandemia COVID-19 na realização de cirurgias eletivas no período de 2020-2021. Com esta alteração, incorpora-se fatores de confusão relacionados a características interindividuais uma vez que encontrar controles apropriados é um desafio. 2) A farmacocinética descrita por NCA permite avaliar apenas um fator isolado de cada vez e requer amostragem rica de dados de concentração plasmática em função do tempo para descrever os parâmetros PK.

Os dados gerados nesse estudo serão usados em futuros estudos de análise PK populacional para avaliar não apenas a tendência central e caracterizar a variabilidade interindividual, mas também para identificar outras potenciais covariáveis na disposição cinética da SV, como variáveis demográficas, clínicas, dados de genotipagem, ou atividade enzimática. Uma vez que as disparidades na disposição cinética da SV e SVA em pacientes submetidos ao bypass gástrico forem caracterizadas, a abordagem populacional será de grande utilidade para simular regimes de dosagem de forma a alcançar exposição equivalente à de pacientes não operados.

6. CONCLUSÕES

A disposição cinética da SV e seu metabólito ativo SVA foi caracterizada em obesos e em pacientes submetidos ao bypass gástrico. A cirurgia bariátrica reduz a concentração plasmática máxima da SV em cerca de 2 vezes. Para a SVA, observou-se redução de 3 vezes em C_{max} e de 2 vezes na AUC, sugerindo que a exposição a doses comumente prescritas pode resultar em níveis subterapêuticos. A atividade in vivo de CYP3A4 foi avaliada usando o midazolam como fármaco marcador. Os resultados aqui observados mostraram ausência de diferença estatística na atividade *in vivo* de CYP3A4 nos pacientes investigados. Entretanto, esse resultado deve ser interpretado com cautela em razão do baixo número de pacientes investigados, do desenho do presente estudo, e dos conflitantes dados publicados na literatura.

A atividade *in vivo* de CYP3A4 avaliada usando o midazolam como fármaco marcador foi considerada um importante preditor da exposição tanto para SV quando para SVA, reforçando a importância dessa via para a eliminação da SV e SVA. Os resultados resultantes deste estudo clínico servirão como um importante ponto de partida para modelagem e simulação na otimização de regimes de dosagem para essa população especial.

REFERÊNCIAS

ABDULJALIL K, PANSARI A, JAMEI M. Prediction of maternal pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic models: assessing the impact of the longitudinal changes in the activity of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 enzymes during pregnancy. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics,** *47*(4), 361-383, 2020.

ABESO - Sociedade Brasileira da obesidade e Síndrome Metabólica. Os últimos números da obesidade no Brasil. 2020. Acessado em janeiro de 2022. Disponível: https://abeso.org.br/os-ultimos-numeros-da-obesidade-no-brasil/. Acesso em: ago. 2022.

ALTIERI MS, PRYOR AD. Gastroesophageal Reflux Disease After Bariatric Procedures. **Surgical Clinics of North America**. 95(3):579-91, 2015.

AOCO - Declaração de Nagoya, 8ª Conferência Ásia-Oceanica sobre Obesidade. IPEA. 2015. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8855/1/Agenda_2030_ods_metas_nac_dos_obj_de_desenv_susten_propos_de_adequa.pdf. Acesso em: dez. 2022.

AZRAN C, WOLK O, ZUR M, FINE-SHAMIR N, SHAKED G, CZEIGER D, SEBBAG G, KISTER O, LANGGUTH P, DAHAN A. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature e clinical recommendations. **Obes. Rev.** Nov;17(11):1050-1066, 2016.

BACKMAN JT, KYRKLUND C, KIVISTÖ KT, WANG JS, NEUVONEN PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil, ***Clinical Pharmacology Ther*.** 68:122-129, 2000.

BENJAMIN L, COTTÉ FE, PHILIPPE C, MERCIER F, BACHELOT T, VIDAL-TRÉCAN G. Physicians' preferences for prescribing oral e intravenous anticancer drugs: a Discrete Choice Experiment. **European Journal Cancer**. 48(6):912-20, 2012.

BERBIGLIA L, ZOGRAFAKIS JG, DAN AG. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: Surgical Technique e Perioperative Care. **Surgical Clinics of North America.** 96(4):773-94, 2016.

BJÖRKHEM-BERGMAN L, LINDH JD, BERGMAN P. What is a relevant statin concentration in cell experiments claiming pleiotropic effects? **Br J Clin Pharmacol**. 72(1):164-5, 2011.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 27 , DE 17 DE MAIO. **Ministério da Saúde - Agência Nacional de**, v. 75, p. 1–10, 2012.

BRASIL. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 124 p. il. 2021.

BRAY GA, KIM KK, WILDING JPH. World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obes Rev.** 18(7):715-723. 2017.

BRILL, M. J. et al. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. **Pharmaceutical Research**, v. 32, n. 12, p. 3927–3936, 2015.

BROCKS DR, BEN-ELTRIKI M, GABR RQ, PADWAL RS. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. Expert **Opin Drug Metab Toxicol**. 8(12):1505-19, 2012.

BRUNHAM LR, LANSBERG PJ, ZHANG L, MIAO F, CARTER C, HOVINGH GK, BURR ML, PHILLIPS KM. Anthropometric norms in the elderly. **British Journal Nutrition** 51(2):165-9. 1984.

BUCHWALD H, BUCHWALD JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. **Obesity Surgery.** 12(5):705-17, 2000.

CAMENISCH G, UMEHARA K. Predicting human hepatic clearance from in vitro drug metabolism and transport data: a scientific and pharmaceutical perspective for assessing drug-drug interactions. **Biopharm Drug Dispos.** 33(4):179-94, 2012.

CANAPARO R, FINNSTRÖM N, SERPE L, NORDMARK A, MUNTONI E, EEI M, RANE A, ZARA GP. Expression of CYP3A isoforms e Pglycoprotein in human stomach, jejunum e ileum. **Clinical e Experimental Pharmacology e Physiology, 34**(11), 1138– 1144, 2007.

CAUFFIEZ C, LO-GUIDICE JM, CHEVALIER D, ALLORGE D, HAMDAN R, LHERMITTE M, LAFITTE JJ, COLOMBEL JF, LIBERSA CE, BROLY F. First report of a genetic polymorphism of the cytochrome P450 3A43 (CYP3A43) gene: Identification of a loss-of-function variant. **Humun. Mutation**., 23: 101-101, 2004.

CHAUDHARY S, JINDAL R, GIROTRA G, SALHOTRA R, RAUTELA RS, SETHI, AK. Is midazolam superior to triclofos and hydroxyzine as premedicant in children? ***Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*.** *30*(1), 53–58, 2014.

CHEN C, MIRELES RJ, CAMPBELL SD, LIN J, MILLS JB, XU JJ, SMOLAREK

CHEN C, MIRELES RJ, CAMPBELL SD, LIN J, MILLS JB, XU JJ, SMOLAREK TA. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase

inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. ***Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*****,** *33*(4), 537–546, 2005.

CHEUNG SYA, RODGERS T, AARONS L, GUEORGUIEVA I, DICKINSON GL, MURBY S, BROWN C, COLLINS B, ROWLE M. Whole body physiologically based modelling of β-blockers in the rat: events in tissues e plasma following an i.v. bolus dose. **British Journal Pharmacology.** 175(1):67-83. 2018.

CHEYMOL G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. **Clin Pharmacokinetics.** 39(3):215-31. 2000.

COOPER-DEHOFF RM, NIEMI M, RAMSEY LB, LUZUM JA, TARKIAINEN EK, STRAKA RJ, GONG L, TUTEJA S, WILKE RA, WADELIUS M, LARSON EA, RODEN DM, KLEIN TE, YEE SW, KRAUSS RM, TURNER RM, PALANIAPPAN L, GAEDIGK A, GIACOMINI KM, CAUDLE KE, VOORA D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. **Clin Pharmacol Ther.** 111(5):1007-1021, 2022.

COUPAYE M, CALABRESE D, SAMI O, MSIKA S, LEDOUX S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. **Surg Obes Relat Dis.**13(4):681-685, 2017.

DARWICH AS, NEUHOFF S, JAMEI M, ROSTAMI-HODJEGAN A. Interplay of metabolism e transport in determining oral drug absorption e gut wall metabolism: a simulation assessment using the "Advanced Dissolution, Absorption, Metabolism (ADAM)" model. **Current Drug Metablism.** 11(9):716-29. 2010.

DARWICH AS, OGUNGBENRO K, VINKS AA, POWELL JR, RENY JL, MARSOUSI N, DAALI Y, FAIRMAN D, COOK J, LESKO LJ, MCCUNE JS, KNIBBE C, DE WILDT SN, LEEDER JS, NEELY M, ZUPPA AF, VICINI P, AARONS L, JOHNSON TN, BOIANI J, ROSTAMI-HODJEGAN A. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past e a roadmap for the future. **Clinical Pharmacology Therapeutics** 101(5):646-656. 2017.

DARWICH AS, PADE D, AMMORI BJ, JAMEI M, ASHCROFT DM, ROSTAMI-HODJEGAN A. A mechanistic pharmacokinetic model to assess modified oral drug bioavailability post bariatric surgery in morbidly obese patients: interplay between CYP3A gut wall metabolism, permeability, and dissolution. J Pharm **Pharmacol.** 64(7):100824. 2012.

DARWICH AS, PADE D, ROWLE-YEO K, JAMEI M, ASBERG A, CHRISTENSEN H, ASHCROFT DM, ROSTAMI-HODJEGAN A. Evaluation of an In Silico PBPK Post-Bariatric Surgery Model through Simulating Oral Drug Bioavailability of Atorvastatin e Cyclosporine. CPT **Pharmacometrics System Pharmacology.** 12; 2 (6): e47. 2013.

DAVID J. GRANDENBLATT, CHRISTOPHER D. BRUNO, JEROLD S. HARMATZ, QINGCHEN ZHANG, CHRISTINA R. CHOW. Drug Disposition in Subjects with Obesity: The Research Work of Darrell R. Abernethy, **The Journal of Clinical Pharmacology**. 62, 11, 1350-1363, 2022.

DAVID RL, QUENZER RW, BOZIGIAN HP, WARNER CW. Pharmacokinetics of ranitidine in morbidly obese women. **The Annals of pharmacotherapy-DICP**. 24(11):1040-3, 1990.

DE BAERDEMAEKER LEC, MORTIER E, STRUYS M. Pharmacokinetics in obese patients, *Continuing Education in Anaesthesia* ***Critical Care & Pain*****.** 4 (5) 152–155, 2004.

DE MORAES NV, LAURETTI GR, COELHO EB, GODOY AL, NEVES DV, LANCHOTE VL. Impact of fraction unbound, CYP3A, and CYP2D6 in vivo activities, and other potential covariates to the clearance of tramadol enantiomers in patients with neuropathic pain. *Fundamental & clinical pharmacology*, *30*(2), 153–161, 2016.

DIRKSEN C, DAMGAARD M, BOJSEN-MØLLER KN, JØRGENSEN NB, KIELGAST U, JACOBSEN SH, NAVER LS, WORM D, HOLST JJ, MADSBAD S, HANSEN DL, MADSEN JL. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, e exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. **Neurogastroenterol Motil**. 25(4):346-e255. 2013.

DOMANSKI TL, FINTA C, HALPERT JR, ZAPHIROPOULOS PG. cDNA cloning e initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. **Mol Pharmacol** 59:386-392. 2001.

DUPONT WD, PLUMMER WD JR. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. **Control Clin Trials.** 1998 Dec;19(6):589-601, 1998.

EEK D, KROHE M, MAZAR I, HORSFIELD A, POMPILUS F, FRIEBE R, SHIELDS AL. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. **Patient Prefer Adherence**. 24; 10:1609-22, 2016.

ELLULU MS, PATIMAH I, KHAZA'AI H, RAHMAT A, ABED Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives of medical science: AMS,** *13*(4), 851–863, 2017.

EL-ZAILIK A, CHEUNG LK, WANG Y, SHERMAN V, CHOW DS. Longitudinal Impacts of Gastric Bypass Surgery on Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Statins. **Obes Surg.** 2019 Aug;29(8):2571-2583, 2019.

EMAMI A, SHOJAEI S, DA SILVA ROSA SC, AGHAEI M, SAMIEI E, VOSOUGHI AR, KALANTARI F, KAWALEC P, THLIVERIS J, SHARMA P, ZEKI AA, AKBARI M, GORDON JW, GHAVAMI S. Mechanisms of simvastatin

myotoxicity: The role of autophagy flux inhibition. **European Journal Pharmacology**. 5; 862:172616. 2019.

ENGLISH WJ, WILLIAMS DB. Metabolic e Bariatric Surgery: An Effective Treatment Option for Obesity e cardiovascular disease**. Progress Cardiovascular Diseases.** 61(2):253-269, 2018.

FDA, Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug. 2022. Disponível: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers. Acesso em: dez. 2022.

GARVEY WT, MECHANICK JI, BRETT EM, GARBER AJ, HURLEY DL, JASTREBOFF AM, NADOLSKY K, PESSAH-POLLACK R, PLODKOWSKI R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. **Endocrine Practice.** 22 Suppl 3:1-203, 2012.

GAVHANE YN, YADAV AV. Loss of orally administered drugs in GI tract. **Saudi Pharmaceutical Journal.** 20(4):331-44, 2012.

GESQUIERE I, HENS B, VAN DER SCHUEREN B, MOLS R, DE HOON J, LANNOO M, MATTHYS C, FOULON V, AUGUSTIJNS P. Drug disposition before e after gastric bypass: fenofibrate e Posaconazole. **British Journal Clinical Pharmacology.** 82(5):1325-1332, 2016.

GLOY VL, BRIEL M, BHATT DL, KASHYAP SR, SCHAUER PR, MINGRONE G, BUCHER HC, NORDMANN AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review e meta-analysis of reomised controlled trials. **British Medical Journal.** 22;347: f5934, 2013.

GRANDENBLATT DJ, BRUNO CD, HARMATZ JS, ZHANG Q, CHOW CR. Drug Disposition in Subjects with Obesity: The Research Work of Darrell R. Abernethy. **J Clin Pharmacol**. 62(11):1350-1363, 2022.

GRANDENBLATT HK, GRANDENBLATT DJ. Altered drug disposition following bariatric surgery: a research challenge. **Clinical Pharmacokinetics**. 54(6):5739, 2015.

GREENBLATT HK, GREENBLATT DJ. Altered drug disposition following bariatric surgery: a research challenge. **Clin Pharmacokinet**. 54(6):573-9, 2015.

HACHON L, DECLÈVES X, FAUCHER P, CARETTE C, LLORET-LINARES C. RYGB e Drug Disposition: How to Do Better? Analysis of Pharmacokinetic Studies e Recommendations for Clinical Practice. **Obes Surg**. 27(4):1076-1090, 2017.

HALES CM, CARROLL MD, FRYAR CD, OGDEN CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. NCHS Data Brief, no 360. Hyattsville, MD: **National Center for Health Statistics.** 2020

HANLEY M.J., ABERNETHY, D.R. & GRANDENBLATT, D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clinical. Pharmacokinetic**s. 49, 71– 87, 2010.

HANLEY MJ, ABERNETHY DR, GRANDENBLATT DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clinical Pharmacokinetics** 49(2):71-87. 2010.

HEYMSFIELD, Steven B.; WADDEN, Thomas A. Mechanisms, pathophysiology, e management of obesity. **New Engle Journal of Medicine**. 376,3,254–266, 2017.

HORKOVICS-KOVATS S, ZLATOS P. Asymptotics and bioavailability in a 17-compartment pharmacokinetic model with enterohepatic circulation and remetabolization. **Math Biosci.** 203(1):19-36, 2006.

HUA S, LYE EC. Impact of gastric and bowel surgery on gastrointestinal drug delivery. **Drug Deliv Transl Res.** 13(1):37-53. 2023.

HUANG CK, YAO SF, LO CH, HOUNG JY, CHEN YS, LEE PH. A novel surgical technique: single-incision transumbilical laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obes Surg.** 20(10):1429-35, 2010.

IBGE- Pesquisa Nacional de Saúde. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada. 2020. Acessado em janeiro de 2022. Disponível: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019. Acesso em: jan. 2023.

JABOR VA, COELHO EB, DOS SANTOS NA, BONATO PS, LANCHOTE VL. A highly sensitive LC-MS-MS assay for analysis of midazolam e its major metabolite in human plasma: applications to drug metabolism. **Journal Chromatography B Analytical.** 5;822,1-2, 27-32, 2005.

JAKOBSEN GS, SMASTUEN MC, SANDBU R, NORDSTRAND N, HOFSO D, LINDBERG M, HERTEL JK, HJELMESAETH, J. Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment with Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. **JAMA**. 319(3):291–301, 2018.

JEMAL M, OUYANG Z. The need for chromatographic e mass resolution in liquid chromatography/teem mass spectrometric methods used for quantitation of lactones e corresponding hydroxy acids in biological samples. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**.14,19,1757–1765, 2000.

JIANG F, CHOI JY, LEE JH, RYU S, PARK ZW, LEE JG, NA HS, LEE SY, OH WY, CHUNG MW, CHOI SE. THE influences of SLCO1B1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics of simvastatin, in relation to CYP3A4 inhibition. **Pharmacogenomics.** 18(5):459-469, 2017.

JIN SJ, BAE KS, CHO SH, JUNG JA, KIM U, CHOE S, GHIM JL, NOH YH, PARK HJ, KIM HS, LIM HS. Population pharmacokinetic analysis of simvastatin and its active metabolite with the characterization of atypical complex absorption kinetics. **Pharm Res.** 31(7):1801-12, 2014.

KALARCHIAN MA, MARCUS MD, LEVINE MD, COURCOULAS AP, PILKONIS PA, RINGHAM RM, SOULAKOVA JN, WEISSFELD LA, ROFEY DL. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. **Am J Psychiatry.**164(2):328-34, 2007.

KAWAHARA NT, ALSTER C, MALUF-FILHO F, POLARA W, CAMPOS GM, POLI-DE-FIGUEIREDO LF. Modified Nissen fundoplication: laparoscopic antireflux surgery after Roux-en-Y gastric bypass for obesity. **Clinics** (Sao Paulo). 67(5):531-3, 2012.

KHANNA D, KHANNA S, KHANNA P, KAHAR P, PATEL BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. ***Cureus*.**14(2):e22711, 2022.

KIM JR, JUNG JA, KIM S, HUH W, GHIM JL, SHIN JG, KO JW. Effect of Cilostazol on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. **Biomed Res Int.** 9; 2019:136-5180. 2019.

KISSANE NA, PRATT JS. Medical and surgical treatment of obesity. Best Pract **Res Clin Anaesthesiol**. Mar;25(1):11-25, 2011.

KOCH I, WEIL R, WOLBOLD R, BROCKMÖLLER J, HUSTERT E, BURK O, NUESSLER A, NEUHAUS P, EICHELBAUM M, ZANGER U, WOJNOWSKI L. Interindividual variability e tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. **Drug Metab Dispo** 30:1109-1114, 2002.

KOTLYAROV S, KOTLYAROVA A. Clinical Significance of Lipid Transport Function of ABC Transporters in the Innate Immune System. **Membranes (Basel).** 31;12(11):1083, 2022.

KOUSOVISTA R, KARALI G, KARALIS V. Modeling the Double Peak Phenomenon in Drug Absorption Kinetics: The Case of Amisulpride. ***BioMedInformatics.*** 3(1):177-192. 2023.

KSICHAYANULA S, CHANG M, LIU X, SHYU WC, GRIFFEN SC, LACRETA P, BOULTON DW. Lack of Pharmacokinetic interactions between dapagliflozin e simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. **Advances Therapy.** 29,163-177. 2012.

KULLAK-UBLICK GA, ISMAIR MG, STIEGER B, LEMANN L, HUBER R, PIZZAGALLI F, FATTINGER K, MEIER PJ, HAGENBUCH B. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) e its functional comparison with three other OATPs of human liver. **Gastroenterology.**120(2):525-33. 2001.

KVITNE KE, ROBERTSEN I, SKOVLUND E, CHRISTENSEN H, KROGSTAD V, WEGLER C, ANGELES PC, WOLLMANN BM, HOLE K, JOHNSON LK, SANDBU R, ARTURSSON P, KARLSSON C, ANDERSSON S, ANDERSSON TB, HJELMESAETH J, JANSSON-LÖFMARK R, ASBERG A. Short- and long-term effects of body weight loss following calorie restriction and gastric bypass on CYP3A-activity - a non-randomized three-armed controlled trial. **Clin Transl Sci.** 15(1):221-233, 2021.

KYLE TK, DHUREHAR EJ, ALLISON DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies e Their Implications. **Endocrinol Metabolism Clinics North America.** 45(3):511-20. 2016.

LACROIX D, SONNIER M, MONCION A, CHERON G, CRESTEIL T. Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 e CYP3A4 occurs immediately after birth. **Eur J Biochem.**15;247(2):625-34, 2017.

LAM NP, PITRAK D, SPERALAKIS R, LAU AH, WILEY TE, LAYDEN TJ. Effect of obesity on pharmacokinetics e biologic effect of interferon-alpha in hepatitis C. **Digestive Diseases e Sciences.** 42(1):178-85. 1997.

LEE HH, HO RH. Interindividual e interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1). **British Journal Clinical Pharmacology**. 83(6):1176-1184. 2017.

LEVY I, GRALNEK IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, e enteroscopy. **Best Practice & Reseach. Clinical Gastroenterolog**y. 30(5):705-718, 2016.

LI H, LAMPE JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, e xenobiotic metabolism. **Arch Biochem Biophys**. 30; 673:108078, 2019.

LI K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, Liu W, Ren Q, Zhang P. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. **PLoS One.** 4;11(10), 2016.

LI Z, ZHANG J, ZHANG Y, ZUO Z. Role of esterase mediated hydrolysis of simvastatin in human and rat blood and its impact on pharmacokinetic profiles of simvastatin and its active metabolite in rat. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,** *168*, 13–22, 2019.

LILJA JJ, KIVISTÖ KT, NEUVONEN PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, e

HMG-CoA reductase inhibitors. **Clinical Pharmacology & Therapeutics.** ;64(5):477-83. 1998.

LILJA JJ, NEUVONEN M, NEUVONEN PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. **Br J Clin Pharmacol**.58(1):56-60. 2004.

LIN YS, LOCKWOOD GF, GRAHAM MA, BRIAN WR, LOI CM, DOBRINSKA MR, SHEN DD, WATKINS PB, WILKINSON GR, KHARASCH ED, THUMMEL KE. In vivo phenotyping for CYP3A by a single-point determination of midazolam plasma concentration. **Pharmacogenetics**. 11(9):781-91.2001.

LINDEKILDE N, GLADSTONE BP, LÜBECK M, NIELSEN J, CLAUSEN L, VACH W, JONES A. The impact of bariatric surgery on quality of life: a systematic review e meta-analysis. **Obes Rev**. 16(8):639-51.2015.

LLORET-LINARES, C. Pharmacokinetic considerations for patients with a history of bariatric surgery. **Expert Opinion on Drug Metabolism e Toxicology**. 13, 4, 493-496, 2017.

HOROWITZ M, COOK DJ, COLLINS PJ, HARDING PE, HOOPER MJ, WALSH JF, SHEARMAN DJ. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. **Br J Surg**. 69(11):655-7, 1982.

MAKARONIDIS JM, BATTERHAM RL. Potential Mechanisms Mediating Sustained Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass e Sleeve Gastrectomy. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 45(3):539-52. 2016.

EMERY MG, FISHER JM, CHIEN JY, KHARASCH ED, DELLINGER EP, KOWDLEY KV, THUMMEL KE. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**. 38(2):428-35, 2003.

MAY M, SCHINDLER C, ENGELI S. Modern pharmacological treatment of obese patients. **Ther Adv Endocrinol Metab**.22;11:2042018819897527. 2020.

MCDOWELL IF, SMYE M, TRINICK T, SHORTT JA, ARCHIBALD MP, TRIMBLE ER, NICHOLLS DP. Simvastatin in severe hypercholesterolaemia: a placebo controlled trial**. Br J Clin Pharmacol.** 1991 Mar;31(3):340-3, 1991.

MELISSAS J, KAMPITAKIS E, SCHORETSANITIS G, MOUZAS J, KOUROUMALIS E, TSIFTSIS DD. Does reduction in gastric acid secretion in bariatric surgery increase diet-induced thermogenesis? **Obes Surg**. 12(3):399403. 2002.

MITROV-WINKELMOLEN L, VAN BUUL-GAST MW, SWANK DJ, OVERDIEK HWPM, VAN SCHAIK RHN, TOUW DJ. The Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients on Pharmacokinetics of

(Acetyl)Salicylic Acid and Omeprazole: the ERY-PAO Study. **Obes Surg.** Sep;26(9):2051-2058, 2016.

MIURA M, UCHIDA S, TANAKA S, INUI N, KAWAKAMI J, WATANABE H, NAMIKI N. The Prediction of the Area under the Curve and Clearance of Midazolam from Single-Point Plasma Concentration and Urinary Excretion in Healthy Volunteers. **Biol Pharm Bull**. 42(9):1590-1595, 2019.

MORRISH GA, PAI MP, GRANDEN B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. **Expert Opin Drug Metab Toxicol.** 7(6):697706.2011.

MURATA K, NODA K, KOHNO K, SAMEJIMA M. Pharmacokinetic analysis of concentration data of drugs with irregular absorption profiles using multi-fraction absorption models. **J Pharm Sci.** 76(2):109-13, 1987.

NCBI, National Library of Medicine. dbSNP Short genetic variations. 2022. Disponível: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12422149 e – https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2032582#frequency_tab. Acesso em: jan. 2023.

NAJIB NM, IDKAIDEK N, ADEL A, ADMOUR I, ASTIGARRAGA RE, NUCCI GD, ALAM SM, DHAM R, QUMARUZAMAN. Pharmacokinetics e bioequivalence evaluation of two simvastatin 40 mg tablets (Simvast Zocor) in healthy human volunteers. **Biopharm Drug Dispos** .24(5):183-9. 2003.

NEUVONEN PJ, NIEMI M, BACKMAN JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms e clinical relevance. **Clin Pharmacol Ther**. 80(6):56581.2006.

NEYLAN CJ, KANNAN U, DEMPSEY DT, WILLIAMS NN, DUMON KR. The surgical management of obesity. **Gastroenterol Clin North Am.** 45(4):689-703. 2016.

NGUYEN NT, VARELA JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2017 Mar;14(3):160-169, 2016.

NILSON EAF, ANDRADE RDCS, DE BRITO DA, DE OLIVEIRA ML. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil. **Rev Panam Salud Publica.** 10;44: e32, 2020.

OGUNGBENRO K, WAGNER JB, ABDEL-RAHMAN S, LEEDER JS, GALETIN A. A population pharmacokinetic model for simvastatin e its metabolites in children e adolescents. **Eur J Clin Pharmacol.** 75(9):1227-1235. 2019.

OMS. Obesity e overweight. 2020. Disponível: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: nov. 2021.

ORTEGA-VÁZQUEZ A, DORADO P, FRICKE-GALINDO I, JUNG-COOK H, MONROY-JARAMILLO N, MARTÍNEZ-JUÁREZ IE, FAMILIAR-LÓPEZ I, PEÑAS-LLEDÓ E, LLERENA A, LÓPEZ-LÓPEZ M. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. **Pharmacogenomics J**. Jun;16(3):286-92, 2016.

PAI MP, NORENBERG JP, EERSON T, GOADE DW, RODVOLD KA, TELEPAK RA, MERCIER RC. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. **Antimicrobial Agents Chemotherapy.** 51(8):2741-7, 2007.

PARK SJ, YEO CW, SHIM EJ, KIM H, LIU KH, SHIN JG, SHON JH. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet.** 41(4):339-44, 2016.

PARKIN L, PAUL C, HERBISON GP. Simvastatin dose e risk of rhabdomyolysis: nested case-control study based on national health e drug dispensing data. **Int J Cardiol.** 1;174(1):83-9. 2014.

PEDERSEN TR, BERG K, COOK TJ, FAERGEMAN O, HAGHFELT T, KJEKSHUS J, MIETTINEN T, MUSLINER TA, OLSSON AG, PYÖRÄLÄ K, THORGEIRSSON G, TOBERT JA, WEDEL H, WILHELMSEN L. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. **Arch Intern Med**. Oct 14;156(18):2085-92, 1996.

PETERS SA, JONES CR, UNGELL AL, HATLEY OJ. Predicting Drug Extraction in the Human Gut Wall: Assessing Contributions from Drug Metabolizing Enzymes e Transporter Proteins using Preclinical Models. **Clin Pharmacokinet.** 55(6):673-96. 2016.

PICOT J, JONES J, COLQUITT JL, GOSPODAREVSKAYA E, LOVEMAN E, BAXTER L, CLEGG AJ. The clinical effectiveness e cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review e economic evaluation. **Health Technol Assess**. 13(41):1-190, 215-357, 2009.

PILLA REDDY V, JO H, NEUHOFF S. Food constituent- and herb-drug interactions in oncology: Influence of quantitative modelling on Drug labelling. *British* **journal of clinical pharmacology,** *87*(10), 3988–4000, 2021.

PORAT D, VAYNSHTEIN J, GIBORI R, AVRAMOFF O, SHAKED G, DUKHNO O, CZEIGER D, SEBBAG G, DAHAN A. Stomach pH before vs. after different bariatric surgery procedures: Clinical implications for drug delivery. **Eur J Pharm Biopharm.**160:152-157, 2021.

PRUEKSARITANONT, T., MA, B., & YU, N.The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. ***British journal of clinical pharmacology*****,** *56*(1), 120–124, 2003.

PRUEKSARITANONT T, QIU Y, MU L, MICHEL K, BRUNNER J, RICHARDS KM, LIN JH. Interconversion pharmacokinetics of simvastatin and its hydroxy acid in dogs: effects of gemfibrozil. **Pharm Res**. 22(7):1101-9, 2005.

PRUEKSARITANONT T, SUBRAMANIAN R, FANG X, MA B, QIU Y, LIN JH, PEARSON PG, BAILLIE TA. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. **Drug Metab Dispos**. 30(5):505-12, 2002.

PURIS E, PASANEN M, RANTA VP, GYNTHER M, PETSALO A, KÄKELÄ P, MÄNNISTÖ V, PIHLAJAMÄKI J. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery influenced pharmacokinetics of several drugs given as a cocktail with the highest impact observed for CYP1A2, CYP2C8 e CYP2E1 substrates. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 125(2):123-132. 2019.

QUERCIA I, DUTIA R, KOTLER DP, BELSLEY S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. **Diabetes Metab.** 40(2):87-94. 2014.

REFARGEM: Rede Nacional de Farmacogenética. Projeto REFARGEN-FINEO, Brasil. 2023. Disponível https://www.refargen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=36&recalcul=oui. Acesso em: jun. 2023.

RODRÍGUEZ-MORATÓ J, GODAY A, LANGOHR K, PUJADAS M, CIVIT E, PEREZ-MANÁ C, PAPASEIT E, RAMON JM, BENAIGES D, CASTANER O, LA TORRE R. Short- and medium-term impact of bariatric surgery on the activities of CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, and CYP1A2 in morbid **obesity.** ***Sci*** *Rep* **9**, 20405, 2019.

RUSSI G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. **Transfus Apher Sci.** 2015 Dec;53(3):283-7. 2015.

SBCBM. Brasil registra aumento no número de cirurgias bariátricas por planos de saúde Brasil e queda pelo SUS. 2023. Disponível em https://www.sbcbm.org.br/brasil-registra-aumento-no-numero-de-cirurgias-bariatricas-por-planos-de-saude-brasil-e-queda-pelo-sus/. Acesso em: jul. 2023.

SBCBM. Obesidade atinge mais de 6,7 milhões de pessoas no Brasil em 2022. 2023. Disponível: https://www.sbcbm.org.br/brasil-registra-aumento-no-numero-de-cirurgias-bariatricas-por-planos-de-saude-brasil-e-queda-pelo-sus/. Acesso em: jul. 2023.

SCHAUER PR, BHATT DL, KIRWAN JP, WOLSKI K, AMINIAN A, BRETHAUER SA, NAVANEETHAN SD, SINGH RP, POTHIER CE, NISSEN SE, KASHYAP SR, STAMPEDE Investigators. bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-Year outcomes. **N Engl J Med.** 16; 376(7):641651.2017.

SCHLATTER J. Oral Contraceptives after Bariatric Surgery. ***Obesity facts*****,** *10*(2), 118–126, 2017.

SEARCH COLLABORATIVE GROUP, LINK E, PARISH S, ARMITAGE J, BOWMAN L, HEATH S, MATSUDA F, GUT I, LATHROP M, COLLINS R. SLCO1B1 variants e statin-induced myopathy--a genomewide study. N **Engl J Med.** 21;359(8):789-99. 2008.

SEERAS K, ACHO RJ, LOPEZ PP. Roux-en-Y Gastric Bypass Chronic Complications. [Updated 2022 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponivel. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519489/ . Acesso em: jun. 2023.

SHAHIN MH, ABDEL-RAHMAN S, HARTMAN D, JOHNSON JA, MITCHELL DY, REYNOLDS KS, WAGNER JA, MORRISSEY KM. The Patient-Centered Future of Clinical Pharmacology. **Clin Pharmacol Ther.** 107(1):72-75, 2020.

SHARGEL L, ANDREW B, WU-PONG S. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*; **Appleton & Lange Stamford: 7ª ed.** Stamford, UK, 1999. Disponível em: https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx? Acesso em: mai. 2023.

SHIN KH, CHOI MH, LIM KS, YU KS, JANG IJ, CHO JY. Evaluation of endogenous metabolic markers of hepatic CYP3A activity using metabolic profiling and midazolam clearance. **Clinical pharmacology & therapeutics,** *94*(5), 601-609, 1990.

SIEG A, HACHMOELLER-EISENBACH U, EISENBACH T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists. **Gastrointestinal Endoscopy**. 53 (6) 620-627, 2001.

SIKORSKA D, GRZYMISLAWSKA M, ROSZAK M, GULBICKA P, KORYBALSKA K, WITOWSKI J. Simple obesity and renal function. **J Physiol Pharmacol**. 68(2):175-180. 2017.

SMIT C, DE HOOGD S, BRÜGGEMANN RJM, KNIBBE CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 14(3):275-285, 2018.

SMITH A, HENRIKSEN B, COHEN A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. American journal of health-system pharmacy: AJHP: **official journal of the American Society of Health-System Pharmacists,** 68(23), 2241–2247, 2011.

SMITH SA, WATERS NJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein. **Pharmaceutical Research**. 36 (2) 30, 2019.

SMIT C, WASMANN RE, GOULOOZE SC, WIEZER MJ, VAN DONGEN EPA, MOUTON JW, BRÜGGEMANN RJM, KNIBBE CAJ. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: Finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals. **Br J Clin Pharmacol.** 86(2):303-317, 2020.

STANO S, ALAM F, WU L, DUTIA R, NG SN, SALA M, MCGINTY J, LAFERRÈRE B. Effect of meal size e texture on gastric pouch emptying e glucagon-like peptide 1 after gastric bypass surgery. **Surg Obes Relat Dis.** 13(12):1975-1983. 2017.

STAATZ CE, GOODMAN LK, TETT SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. **Clin Pharmacokinet.** 49(3):141-75, 2010.

SUGIMOTO K, OHMORI M, TSURUOKA S, NISHIKI K, KAWAGUCHI A, HARADA K, ARAKAWA M, SAKAMOTO K, MASADA M, MIYAMORI I, FUJIMURA A. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. **Clin Pharmacol Ther.** 70(6):518-24, 2001.

TAHA DA, DE MOOR CH, BARRETT DA, LEE JB, GANDHI RD, HOO CW, GERSHKOVICH P. The role of acid-base imbalance in statin-induced myotoxicity. **Transl Res**. 174:140-160.e14, 2016.

TALREJA O, KERNDT CC, CASSAGNOL M. **Simvastatin.** [Updated 2022 Jun 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532919/. Acessado em abril de 2023.

TEIBER JF, DRAGOMIR I. DRAGANOV, BERT N.LA DU. Lactonase e lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1) e rabbit serum PON3, **Biochemical Pharmacology.** 66,6,887-896, 2003.

TENG R, MITCHELL PD, BUTLER KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. **Eur J Clin Pharmacol.** 69(3):477-87, 2013.

TERRA CMO, SIMÕES CF, MENDES AA, OLIVEIRA RP, DADA RP, MENDES VHS, LOCATELI JC, NARDO-JUNIOR N. The relation among the physical activity level during leisure time, anthropometry, body composition, and physical fitness of women underwent of bariatric surgery and an equivalent group with no surgery. **Arq Bras Cir Dig.** 30(4):252-255, 2017.

THÖRN M, FINNSTRÖM N, LUNDGREN S, RANE A, LÖÖF L. Cytochromes P450 e MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. **Br J Clin Pharmacol.** 60(1):54-60. 2005.

TRIANTAFILLIDIS JK, MERIKAS E, NIKOLAKIS D, PAPALOIS AE. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. ***World journal of gastroenterology***. *19*(4), 463, 2013.

TSAMANDOURAS N, DICKINSON G, GUO Y, HALL S, ROSTAMI-HODJEGAN A, GALETIN A, AARONS L. Identification of the effect of multiple polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid using a population-modeling approach. **Clin Pharmacol Ther.** 96(1):90-100, 2014.

VARGAS EJ, BAZERBACHI F, CALDERON G, PROKOP LJ, GOMEZ V, MURAD MH, ACOSTA A, CAMILLERI M, ABU DAYYEH BK. Changes in Time of Gastric Emptying After Surgical and Endoscopic Bariatrics and Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 18(1):57-68.e5, 2020.

VAN DEN BRINK W, VAN BILSEN J, SALIC K, HOEVENAARS FPM, VERSCHUREN L, KLEEMANN R, BOUWMAN J, RONNETT GV, VAN OMMEN B, WOPEREIS S. Current and Future Nutritional Strategies to Modulate Inflammatory Dynamics in Metabolic Disorders. **Front Nutr.** 26;6:129,2019.

VENKATAKRISHNAN K, ZHENG S, MUSANTE CJ, JIN JY, RIGGS MM, KRISHNASWAMI S, VISSER SAG. Toward Progress in Quantitative Translational Medicine: A Call to Action. **Clin Pharmacol Ther**. 107(1):85-88, 2020

VICKERS S, DUNCAN CA, CHEN IW, ROSEGAY A, Duggan DE. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. **Drug Metab Dispos**. 18(2):138-45. 1990.

VISSCHER H, JUKEMA JW, STALENHOEF AF, ROSS CJ, CARLETON BC, KASTELEIN JJ, HAYDEN MR. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin e atorvastatin. **Pharmacogenomics Journal.** 12(3):233-7.2012.

WRIGHT RA, KRINSKY S, FLEEMAN C, TRUJILLO J, TEAGUE E. Gastric emptying and obesity. **Gastroenterology.** 84(4):747-51, 1983.

WANG G, AGENOR K, PIZOT J, KOTLER DP, HAREL Y, VAN DER SCHUEREN BJ, QUERCIA I, MCGINTY J, LAFERRÈRE B. Accelerated gastric emptying but no carbohydrate malabsorption 1 year after gastric bypass surgery (GBP). **Obes Surg.** 22(8):1263-7. 2012.

WANG J, LUZUM JA, PHELPS MA, KITZMILLER JP. Liquid chromatography-teem mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, e their major metabolites in human plasma. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**. 1;983-984:18-25. 2015.

WESTLIND A, MALMEBO S, JOHANSSON I, OTTER C, EERSSON TB, INGELMAN-SUNDBERG M, OSCARSON M. Cloning e tissue distribution of a novel human cytochrome p450 of the CYP3A subfamily, CYP3A43. **Biochem Biophys Res Commun.** 281:1349-1355, 2001.

WHO. GHO | By category | Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30, agesteardized - Estimates by WHO region [online]. WHO, 2017.

WHO. Obesity, Health topics. 2018. Disponível: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Acesso em: jan. 2020.

WHO. World Obesity Atlas 2023. Disponível: https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023 Acesso em: mai. 2023

WHO. Obesity. 2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity. Acesso em: jan. 2021.

XIA Q, CAMPBELL JA, AHMAD H, SI L, DE GRAAFF B, PALMER AJ. Bariatric surgery is a cost-saving treatment for obesity-A comprehensive meta-analysis e updated systematic review of health economic evaluations of bariatric surgery. **Obes Rev.** 21(1)12932. 2020.

YAMAMOTO PA, CRISTOFOLETTI R, VOZMEDIANO V, DE GAITANI CM, DA SILVA RM, KEMP R, SANKARANKUTTY AK, SALGADO JUNIOR W, SANTOS JSD, DE MORAES NV. Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass in the Pharmacokinetics of (R)-Carvedilol and (S)-Carvedilol. **J Clin Pharmacol**. 63(7):838-847, 2023.

YANG J, PATEL M, NIKANJAM M, CAPPARELLI EV, TSUNODA SM, GREENBERG HE, MA JD. Midazolam single time point concentrations to estimate exposure and cytochrome P450 (CYP) 3A constitutive activity utilizing limited sampling strategy with a population pharmacokinetic approach. **The Journal of Clinical Pharmacology,** *58*(9), 1205-1213, 2018.

ZANGER, UM, SCHWAB M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & therapeutics,** *138*(1), 103–141, 2013.

ZHANG X, PU Z, GE J, SHEN J, YUAN X, XIE H. Association of CYP2D6*10, OATP1B1 A388G, and OATP1B1 T521C polymorphisms and overall survival of breast cancer patients after tamoxifen therapy. **Med Sci Monit.** 21; 21:563-9, 2015.

ZHOU Q, RUAN ZR, JIANG B, YUAN H, ZENG S. Simvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and its relations with CYP2C9, CYP3A5, ABCB1, ABCG2 and SLCO1B1 **polymorphisms. Pharmazie.** 2013 Feb;68(2):124-8, 2013.

ZHOU W, JOHNSON TN, XU H, CHEUNG S, BUI KH, LI J, AL-HUNITI N, ZHOU D. Predictive Performance of Physiologically Based Pharmacokinetic e Population Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Children. **CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol**. 5(9):475-83. 2016.

ZIEGLER O, DROUIN P. Safety, tolerability, and efficacy of simvastatin and fenofibrate--a multicenter study. Simvastatin-Fenofibrate Study Group. ***Cardiology*****,** *77 Suppl 4*, 50–57.1990.

ANEXO A – DADOS DE GENOTIPAGEM PARA INDIVÍDUOS

ID	CYP3A4 Atividade	Fenótipo CYP3A5	Fenótipo CYP3A4	ABCB1 2677G_T	SLCO2B1 _935G_A	CYP3 A5	CYP3 A4	SLCO1B1 _388A_G	SLCO1B1 _521T_C
Grupo Obeso									
2	73,1295	PM	NM	TT	GA	*3*3	*1*1	AG	TT
3	59,4572	IM	NM	GG	GA	*1*3	*1*1	AG	TC
5	61,3089	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	AG	TT
6	53,2885	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	GG	CC
7	60,38305	NM	NM	GG	GA	*1*1	*1*1	GG	TT
8	68,6257	IM	NM	GG	GA	*1*3	*1*1	GG	TT
9	49,899	PM	NM	TT	GA	*3*3	*1*1	AG	TT
10	60,38305	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	AG	TT
11	60,38305	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	AG	TT
Grupo RYGB									
13	64,2471	PM	NM	GT	GA	*3*3	*1*1	AG	TT
14	64,2471	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	AG	TT
15	64,2471	IM	NM	GG	GG	*1*3	*1*1	AG	TT
16	71,8726	PM	NM	TT	GG	*3*3	*1*1	AG	TC
17	64,2471	PM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	GG	CC
18	64,2471	PM	NM	GT	GA	*3*3	*1*1	GG	TC
19	64,2471	IM	NM	GG	GG	*1*3	*1*1	AA	TT
20	64,2471	IM	NM	TT	GG	*1*3	*1*1	AG	TC
21	64,2471	PM	NM	GT	GA	*3*3	*1*1	AG	TT
22	64,0895	IM	NM	TT	GG	*1*3	*1*1	AG	TT
23	52,9338	IM	NM	GG	GA	*1*3	*1*1	AG	TC
24	66,3316	IM	NM	GT	GG	*1*3	*1*1	AG	TT
25	64,2471	IM	NM	GG	GG	*1*3	*1*1	AG	TC
26	64,2471	IM	NM	GG	GG	*3*3	*1*1	AA	TT

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do participante:_____
Data de nascimento___/___/____ Registro e/ou Documento de Identificação:_____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Natália Valadares de Moraes (FCF-UNESP)
RESPONSÁVEIS CLÍNICOS: Drs. Wilson Salgado Junior (FMRP-USP) e José Sebastião dos Santos (FMRP-USP).
PESQUISADORES ASSOCIADOS: Dr. Ajith Kumar Sankarankutty (FMRP-USP); Dr. Rafael Kemp (FMRP-USP); Dra. Cristiane Masetto de Gaitani (FCFRP-USP)
OBSERVAÇÕES: Projeto Integrado entre Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto–USP (FMRP-USP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto–USP (FCFRP-USP) e Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP (FCF-UNESP).

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado "**Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na farmacologia dos sistemas: estudo farmacocinético de dose única da simvastatina e carvedilol**". O objetivo deste trabalho é avaliar se a cirurgia bariátrica altera a entrada, o movimento e a eliminação dos remédios simvastatina e carvedilol do corpo humano. Neste estudo estão sendo selecionados participantes com características diferentes e que serão incluídos nos seguintes grupos:

a) Pacientes que já fizeram cirurgia bariátrica do tipo derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) há pelo menos 6 meses e há no máximo 60 meses.
b) Pacientes com obesidade com índice de massa corpóreo (IMC) maior que 30 kg/m^2
c) Voluntários saudáveis

Para realizar o estudo será necessário que o(a) Sr.(a) se disponibilize a participar do protocolo clínico que irá demorar 1 dia e meio e será realizado na Unidade de Pesquisa Clínica do HC-FMRP-USP (UPC-HCFMRP-USP). Neste local, os pacientes ficam internados em quartos de até 2 leitos e receberão 5 refeições padrão do hospital diariamente. Você será orientado a realizar jejum de 8 a 12 horas e comparecer a Unidade de Pesquisa Clínica em torno das 7h00.

No **primeiro dia**, você receberá um comprimido de simvastatina (40 mg) por boca em torno das 8h00. Para avaliar como o seu corpo elimina o simvastatina serão coletadas amostras de sangue (8 mL, equivalente a meia colher de sopa cada) nos tempos 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18 e 24 horas após tomar o remédio (total de 16 coletas de sangue). Essas coletas serão realizadas através de um pequeno tubinho de plástico que ficará no seu braço, e, portanto, uma única picada será realizada. Essa picada pode causar uma leve dor e seu braço pode ficar roxo. Será realizada também uma coleta de 8 mL de sangue para investigar características genéticas que podem nos ajudar a entender como a simvastatina se movimenta no seu corpo.

No **segundo dia**, caso o senhor (a) tenha indicação médica para este exame, será realizada endoscopia no sistema digestivo. Apenas os pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica e os pacientes que já fizeram cirurgia bariátrica costumam ter indicação para este exame, que faz parte da rotina para os pacientes com indicação de cirurgia bariátrica no HC-FMRP. **Os participantes saudáveis não serão submetidos ao exame endoscópico.** A endoscopia será realizada após a administração na veia do remédio midazolam, que causa sonolência e reduz o desconforto do procedimento, seguindo o protocolo utilizado no HC-FMRP. Após 4 horas da administração do remédio midazolam será coletada uma amostra de sangue (8 mL) para avaliar a capacidade do seu corpo de eliminar esse remédio. Além disso, durante a endoscopia serão realizadas, exclusivamente para essa pesquisa, biópsias do seu intestino para avaliar a presença de duas proteínas importantes para eliminar a simvastatina. As biópsias oferecem o risco de sangramento, mas este risco é considerado muito baixo.

Todas as amostras coletadas ficarão armazenadas até a finalização da pesquisa, sob responsabilidade dos pesquisadores; e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa, não podendo ser reutilizadas em pesquisa posterior. Esta pesquisa servirá para avaliar a necessidade de ajustar as doses do remédio simvastatina após a cirurgia bariátrica.

Os **riscos** da sua participação nesta pesquisa são: a) hematoma e dor no local da picada realizada para as coletas de sangue; b) para os pacientes que serão submetidos ao exame endoscópico, há risco de sangramento pela realização de biópsias durante a endoscopia, que varia de zero a 0,98%; c) risco de eventos adversos relacionados ao uso de dose única da simvastatina e midazolam.

Não haverá **benefícios diretos** da sua participação nesta pesquisa.

A sua participação como voluntário terá a duração de **1 dia e meio** e não terá nenhuma despesa ao participar

desse estudo.

Durante a pesquisa, os pesquisadores envolvidos terão acesso ao seu prontuário médico para acompanhamento e obtenção de dados clínicos importantes para o estudo. Em virtude das informações coletadas serem utilizadas unicamente com fins científicos é garantido o total sigilo e confidencialidade através da assinatura deste termo, o qual o(a) senhor(a) receberá uma via assinada pelo senhor(a) e pelo pesquisador, e rubricada em todas as páginas por ambos.

O(a) Sr.(a) se desejar será informado sobre os resultados dessa pesquisa. Além disso, terá o direito e a liberdade de negar-se a participar desta pesquisa total ou parcialmente ou dela retirar-se a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo ou punição.

Para qualquer esclarecimento no decorrer da sua participação, estarei disponível através do telefone: (16) 99745-5056 e e-mail: natalia.v.moraes@unesp.br. O(a) senhor(a) também poderá entrar em contato com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP):

-Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, na Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 – s/n, Bairro: Campos Ville, 14800-903 – Araraquara, SP, telefone (16) 3301-4657; e e-mail: sta@fcfar.unesp.br.

-Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado no subsolo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, s/n, bairro Monte Alegre, 14048-900 - Ribeirão Preto, SP; telefone: (16) 3602-2228; e e-mail: cep@hcrp.usp.br.

-Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, localizado no Av. do Café, s/n, Campus da USP, 14040-903 - Ribeirão Preto, SP; telefone: (16) 3315 4213; e e-mail: cep@fcfrp.usp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa é responsável por defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Como participante da pesquisa, você tem o direito de procurar obter indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Se ao final da leitura desse documento você estiver sem qualquer dúvida e concordar em participar da pesquisa, você e a pesquisadora deverão assinar esse documento em duas vias. Uma das vias será sua e a outra da pesquisadora.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 20___.

Nome do pesquisador responsável: _____

_____
Assinatura do pesquisador responsável

Eu, _____, li e concordo em participar dessa pesquisa.

_____
Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – COVID-19

CONSENTIMENTO PARA A PANDEMIA COVID 19

Eu, (participante) _____, RG:_____
DECLARO, para todos os fins de direito, que fui devidamente informado (a) pelo (a) pesquisador (a) _____, sobre as medidas protetivas adotadas pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para prevenção de contágio pelo novo coronavírus (COVID-19), como triagem de pacientes, acompanhantes e funcionários, exigência de uso de máscara de proteção, disponibilização de álcool em gel em diversos pontos do Hospital para higienização das mãos, proibição de visitas, distanciamento entre as pessoas que transitam no ambiente hospitalar, além de outras necessárias à redução dos riscos de disseminação e/ou complicações de saúde, tanto para mim quanto para os meus acompanhantes.

DECLARO, também, que tenho condições de compreender as informações e esclarecimentos que me foram passados de forma suficiente, sanando todas as minhas dúvidas, e dou plena autorização à equipe de enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) desse Hospital para realizar as coletas de amostras (sangue e urina) necessárias para a pesquisa, bem como à equipe médica do Centro de Endoscopia para realizar o procedimento denominado endoscopia digestiva alta e a coleta de material de biópsia durante o procedimento.

DECLARO, ainda, que preenchi o Termo de Consentimento específico para a realização da pesquisa "**Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na farmacologia dos sistemas: estudo farmacocinético de dose única da simvastatina e carvedilol**", ciente de que o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será anexado ao anterior e, para tanto, informo que:

1. Eu compreendi que serei submetido(a) aos procedimentos conforme especificado acima durante uma pandemia por coronavírus e estou plenamente ciente e compreendo os riscos de contágio e as complicações de saúde, tanto para mim quanto aos meus acompanhantes.
2. Declaro que não apresentei nos últimos 14 dias quadro de febre (temperatura > 37,5), falta de ar, cansaço, tosse ou coriza.
3. Declaro que não tive contato com qualquer pessoa que tenha apresentado esses sintomas nos últimos 14 dias.
4. Declaro que se apresentar febre (> 37,5), falta de ar, cansaço, tosse ou coriza nos próximos 14 dias, entrarei em contato com o hospital.
5. Eu compreendi que terei minha temperatura corporal medida antes de entrar no hospital e me responsabilizo pelas informações acima prestadas.

Para qualquer esclarecimento no decorrer da sua participação, estarei disponível através do telefone: (16) 99745-5056 e e-mail: natalia.v.moraes@unesp.br. O(a) senhor(a) também poderá entrar em contato com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP):
-Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, na Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 – s/n, Bairro: Campos Ville, 14800-903 – Araraquara, SP, telefone (16) 3301-4657; e e-mail: sta@fcfar.unesp.br.
-Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado no subsolo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, s/n, bairro Monte Alegre, 14048-900 - Ribeirão Preto, SP; telefone: (16) 3602-2228; e e-mail: cep@hcrp.usp.br.
-Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, localizado no Av. do Café, s/n, Campus da USP, 14040-903 - Ribeirão Preto, SP; telefone: (16) 3315 4213; e e-mail: cep@fcfrp.usp.br.

Assim, tendo lido e entendido o presente TCLE, após ter sido plena e claramente informado(a) sobre os cuidados e riscos de contágio, complicações e efeitos da doença COVID 19, dou meu consentimento para a realização da pesquisa, por livre e espontânea vontade.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

_____
Assinatura do participante da pesquisa

Nome do pesquisador: _____
Documento de identificação: _____

_____
Assinatura do pesquisador

ANEXO D - APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2021_versao_reformulada.docx	28/12/2021 11:52:04	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID.docx	19/05/2021 16:55:52	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Outros	Folder_Novo_protocolo.pdf	03/10/2020 16:57:58	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_simvastatina_v2.docx	02/10/2020 13:56:49	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_carvedilol_v2.docx	02/10/2020 13:56:34	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Outros	Aprovacao_UPC.pdf	15/03/2019 12:22:45	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doacao_plasma.doc	18/07/2018 11:27:49	Natalia Valadares de Moraes	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 18 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

da UNESP.

Justificativa da Emenda:
Ilustríssimos Senhores Coordenadores dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista (FCF-UNESP) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FCFRP-USP) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP) Em resposta a pendência documental emitida pelo CEP da FCFRP-USP, encaminho emenda de projeto de pesquisa e documentos complementares para análise do Sistema CEP-CONEP. Este projeto fora aprovado pelo Sistema CEP da FCF-UNESP e a etapa de recrutamento de participantes de pesquisa encontra-se em andamento. O projeto também já fora previamente aprovado pelo CEP das instituições coparticipantes HC-FMRP-USP e FCFRP-USP. Esta emenda justifica-se por análises adicionais ao projeto previamente aprovado. Essas análises serão realizadas no Center for Pharmacometrics & Systems Pharmacology, College of Pharmacy, University of Florida em estudo de colaboração com o Prof. Rodrigo Cristofoletti. A descrição das amostras a serem enviadas para o exterior, as análises a serem realizadas e o descarte das amostras encontra-se na carta do pesquisador responsável, na carta do pesquisador colaborador da instituição no exterior. As alterações no projeto de pesquisa foram destacadas em amarelo. Na oportunidade, informo que os seguintes documentos foram inseridos ou substituídos na Plataforma Brasil: a) Projeto de pesquisa atualizado b)
Carta do pesquisador responsável na instituição no exterior c) Carta da pesquisadora proponente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os documentos da emenda de coparticipante foram devidamente apresentadas ao CEP.

Recomendações:
Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o CEP tomou ciência e aprova a emenda de coparticipante.

Considerações Finais a critério do CEP:
Emenda de coparticipante - Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este

tanto a sensibilidade aos alérgenos quanto a gravidade das reações de hipersensibilidade. Casos muito raros de reações adversas cutâneas graves, tais como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatados durante o tratamento com carvedilol. Betabloqueadores não seletivos podem provocar dor torácica em pacientes com angina variante de Prinzmetal. Não há experiência clínica com carvedilol nesses pacientes, apesar de sua atividade alfabloqueadora poder prevenir esses sintomas. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com suspeita de angina variante de Prinzmetal. Eventos adversos da sinvastatina (dados da bula do medicamento): Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não-fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com sinvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico
de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento crônico, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento. A sinvastatina causa malformação ao bebê durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno e, portanto, mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar. Para os voluntários da doação de sangue: Os riscos da sua participação nesta pesquisa são: a) a coleta de sangue poderá ser levemente desconfortável; a picada causa leve dor, de curta duração, e o local da picada pode ficar com a cor arroxeada; b) No dia da coleta, podem acontecer efeitos não desejados como tontura, cansaço, fadiga.

Benefícios:
Não haverá benefícios diretos para os participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Trata-se de emenda da instituição Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara

60 meses; b) Grupo obeso: pacientes com obesidade; c) Grupo Controle: voluntários sadios. Os pacientes receberão doses únicas por via oral dos medicamentos carvedilol (25 mg ou simvastatina (40 mg) e amostras seriadas de sangue serão coletadas para avaliação da disposição cinética. A análise farmacocinética populacional será realizada para analisar a variabilidade interindividual na disposição cinética dos fármacos de interesse e identificar possíveis covariáveis. Será realizada a análise transcriptomica de vesiculas extracelulares de fígado em amostras de plasma ou sangue (biópsia líquida) e em amostras de tecido intestinal colhidos em endoscopias digestivas. A funcionalidade de enzimas e transportadores do epitélio intestinal serão investigadas em modelos organotípicos e de chip intestinal. Os dados desses estudos serão utilizados na construção de modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) para prever a
disposição cinética em pacientes complexos.

Objetivo da Pesquisa:

Este projeto tem por objetivo realizar estudo clínico para caracterizar a influência da obesidade e da cirurgia bariátrica RYGB na disposição cinética da sinvastatina e do carvedilol após administração oral em dose única.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As biópsias endoscópicas oferecem o risco de sangramento, mas este risco é considerado muito baixo. Estudos multicêntricos mostraram que a taxa de sangramento em pacientes que realizam biopsia endoscopia gastrointestinal variou de zero a 0,98%. Eventos adversos relacionados ao uso do carvedilol: Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção hídrica durante o inicio do tratamento com carvedilol. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com diabetes mellitus, pois pode estar relacionado com a piora do controle da glicemia ou os sinais e sintomas precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. O carvedilol deve ser usado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico e que não estejam recebendo medicação oral ou inalatória. Em pacientes com tendência a broncoespasmo, pode ocorrer insuficiência respiratória por possível aumento da resistência das vias aéreas. O carvedilol como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose. Deve-se ter cuidado ao administrar carvedilol a pacientes com história de reações graves de hipersensibilidade e naqueles submetidos à terapia de dessensibilização, pois os betabloqueadores podem aumentar

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na farmacologia dos sistemas: estudo farmacocinético de dose única da simvastatina e carvedilol

Pesquisador: Natalia Valadares de Moraes

Área Temática: Genética Humana:
(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

Versão: 1

CAAE: 94756418.0.3001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.250.483

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O impacto das alterações anatômicas do trato gastrointestinal decorrentes da cirurgia bariátrica na farmacocinética são decorrentes das alterações no pH gástrico e intestinal, redução no tempo de trânsito intestinal, alterações na área de superfície disponíveis para absorção e alterações na abundância de enzimas e transportadores de fármacos. Modelos em Farmacocinética Baseada em Fisiologia (PBPK) tem sido desenvolvidos para prever o efeito da cirurgia bariátrica na farmacocinética. Os modelos PBPK se mostram promissores para a terapia farmacológica individualizada, uma vez que podem prever parâmetros farnacocinéticos para fármacos já usados clinicamente ou para novos candidatos a medicamentos. Entretanto, limitações do modelo estão relacionadas aos poucos estudos clínicos realizados nessa população com desenho apropriado. Este projeto se propõe a realizar dois estudos clínicos para investigar os efeitos da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) a disposição cinética da simvastatina (Estudo A) e do carvedilol. Em cada estudo A e B, serão incluídos pacientes nos seguintes grupos: a) Grupo RYGB: pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica do tipo há pelo menos 6 meses e no máximo

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 5.239.023

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infra_FMRP.pdf	31/07/2018 12:25:30	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doacao_plasma.doc	18/07/2018 11:27:49	Natalia Valadares de Moraes	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Sim

ARARAQUARA, 11 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Juliana Alvares Duarte Bonini Campos
(Coordenador(a))

Continuação do Parecer: 5.239.023

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, reunido no dia 03 de fevereiro de 2022, analisou a solicitação de alteração de projeto de pesquisa em questão, e a considerou APROVADA. O Relatório Parcial deverá ser entregue em JULHO de 2022 e o Relatório Final, junto aos Termos de Consentimento Livres e Esclarecidos, deverá ser apresentado em JANEIRO de 2023.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1879252_E8.pdf	28/12/2021 11:55:02		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Justificativa_Emenda_Dec2021.pdf	28/12/2021 11:53:43	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2021_versao_reformulada.docx	28/12/2021 11:52:04	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	letter.pdf	28/12/2021 11:35:27	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CEP_27dez2021_NVM.pdf	28/12/2021 11:34:47	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID.docx	19/05/2021 16:55:52	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_Out2020.pdf	05/10/2020 13:24:02	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Outros	Folder_Novo_protocolo.pdf	03/10/2020 16:57:58	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_simvastatina_v2.docx	02/10/2020 13:56:49	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_carvedilol_v2.docx	02/10/2020 13:56:34	Natalia Valadares de Moraes	Aceito
Outros	Aprovacao_UPC.pdf	15/03/2019 12:22:45	Natalia Valadares de Moraes	Aceito

constituem contraindicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento crônico, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento. A simvastatina causa malformação ao bebê durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno e, portanto, mulheres que estejam recebendo simvastatina não devem amamentar.Para os voluntários da doação de sangue: Os riscos da sua participação nesta pesquisa são: a) a coleta de sangue poderá ser levemente desconfortável; a picada causa leve dor, de curta duração, e o local da picada pode ficar com a cor arroxeada; b) No dia da coleta, podem acontecer efeitos não desejados como tontura, cansaço, fadiga.
Os pesquisadores afirmam que não haverá benefícios diretos para os participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
O projeto encontra-se detalhado e sustentado a partir de evidências da literatura que justificam sua realização. Os resultados desse projeto poderão identificar a influência da cirurgia bariátrica na disposição cinética da simvastatina e do carvedilol e a necessidade de ajuste de dose nessa população especial. Os resultados deste trabalho serão úteis na otimização de doses da simvastatina e do carvedilol para pacientes após realização de cirurgia bariátrica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados e aprovados por esse Comitê. A presente avaliação trata de solicitação de emenda ao projeto frente à inclusão de novas análises (Análise transcriptômica de vesículas extracelulares de fígado (EVs) e amostras de intestino correspondentes; Análise funcional do epitélio intestinal específico do paciente usando modelos organotípicos e de chip intestinal; identificação de polimorfismos de genes relacionados a enzimas metabolizadoras de drogas e transportadores) e elaboração de modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK). Para que essas análises possam ser realizadas haverá remessa de material biológico ao exterior. A pesquisadora apresenta carta de justificativa para solicitação da emenda e para a necessidade de envio de material ao exterior, carta do local que receberá o material assinada pelo pesquisador responsável, nova versão do projeto incluindo as novas análises (destacadas no texto em amarelo).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse estudo é caracterizar, por meio de estudo clínico, a influência da cirurgia bariátrica de RYGB na disposição cinética da simvastatina e do carvedilol após administração oral em dose única.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos descritos pelos pesquisadores são:

As biópsias endoscópicas oferecem o risco de sangramento, mas este risco é considerado muito baixo. Estudos multicêntricos mostraram que a taxa de sangramento em pacientes que realizam biopsia endoscópia gastrointestinal variou de zero a 0,98%. Eventos adversos relacionados ao uso do carvedilol: Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção hídrica durante o inicio do tratamento com carvedilol. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com diabetes mellitus, pois pode estar relacionado com a piora do controle da glicemia ou os sinais e sintomas precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. O carvedilol deve ser usado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico e que não estejam recebendo medicação oral ou inalatória. Em pacientes com tendência a broncoespasmo, pode ocorrer insuficiência respiratória por possível aumento da resistência das vias aéreas. O carvedilol como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose. Deve-se ter cuidado ao administrar carvedilol a pacientes com história de reações graves de hipersensibilidade e naqueles submetidos à terapia de dessensibilização, pois os betabloqueadores podem aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos quanto a gravidade das reações de hipersensibilidade. Casos muito raros de reações adversas cutâneas graves, tais como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens- Johnson, foram relatados durante o tratamento com carvedilol.

Betabloqueadores não seletivos podem provocar dor torácica em pacientes com angina variante de Prinzmetal. Não há experiência clínica com carvedilol nesses pacientes, apesar de sua atividade alfabloqueadora poder prevenir esses sintomas. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com suspeita de angina variante de Prinzmetal.Eventos adversos da simvastatina (dados da bula do medicamento):Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não-fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com simvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento.Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux na farmacologia dos sistemas: estudo farmacocinético de dose única da simvastatina e carvedilol

Pesquisador: Natalia Valadares de Moraes

Área Temática: Genética Humana:
(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

Versão: 11

CAAE: 94756418.0.0000.5426

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.239.023

Apresentação do Projeto:

Este projeto se propõe a realizar dois estudos clínicos para investigar os efeitos da cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) a disposição cinética da simvastatina (Estudo A) e do carvedilol. Em cada estudo A e B, serão incluídos pacientes nos seguintes grupos: a) Grupo RYGB: pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica do tipo há pelo menos 6 meses e no máximo 60 meses; b) Grupo obeso: pacientes com obesidade; c) Grupo Controle: voluntários sadios. Os pacientes receberão doses únicas por via oral dos medicamentos carvedilol (25 mg ou simvastatina (40 mg) e amostras seriadas de sangue serão coletadas para avaliação da disposição cinética. A análise farmacocinética populacional será realizada para analisar a variabilidade interindividual na disposição cinética dos fármacos de interesse e identificar possíveis covariáveis. Será realizada a análise transcriptomica de vesiculas extracelulares de fígado em amostras de plasma ou sangue (biópsia líquida) e em amostras de tecido intestinal colhidos em endoscopias digestivas. A funcionalidade de enzimas e transportadores do epitélio intestinal serão investigadas em modelos organotípicos e de chip intestinal. Os dados desses estudos serão utilizados na construção de modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) para prever a disposição cinética em pacientes complexos.