

Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável

FRANÇOIS NOËL¹

GABRIEL PARREIRAS ESTOLANO DA SILVEIRA²

FABIO MONTEIRO DOS SANTOS³

1. Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ. e-mail: fnoel@pharma.ufrj.br
2. Farmacêutico, estagiário do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ.
3. Farmacêutico, mestrando do curso de Ciências Biológicas, área de Farmacologia Terapêutica e Experimental da UFRJ.

Quatro anos após a primeira regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos, no País (Resolução Nº 391 de 09/08/1999), a legislação brasileira já sofreu três alterações num processo contínuo de aprimoramento. A legislação em vigor (Resolução Nº 84 de 19/03/2002) não alterou a definição de medicamento genérico (centrada no conceito de intercambialidade) nem os critérios que permitem assegurar a bioequivalência entre os medicamentos genéricos e de referência, baseada na verificação de semelhança no que diz respeito tanto à extensão, quanto à velocidade de absorção do fármaco.

Este processo de absorção é avaliado, através da análise dos parâmetros farmacocinéticos ASC (Área Sob a Curva), C_{\max} (pico de concentração máxima) e T_{\max} (tempo para atingir C_{\max}).

Como discutido anteriormente (Noël e cols., 2003), os critérios adotados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) fazem unanimidade na comunidade internacional, mesmo se há certas diferenças de exigência quanto à velocidade de absorção. Por outro lado, as sucessivas alterações introduzidas pela Anvisa permitiram a flexibilização de certos critérios (como o tempo de coleta, desde que justificado) e a introdução de novas limitações como critérios mais rigorosos para fármacos com baixo índice terapêutico. Desta forma, aos poucos, a legislação brasileira toma posição no que diz respeito às questões polêmicas que surgem, quando uma característica particular do fármaco (ou da formulação) justifica o uso de critérios especiais na hora de planejar e/ou interpretar estudos de bioequivalência.

Em artigos anteriores, examinamos os casos dos fármacos com meias-vidas longas (Noël e cols., 2001a), quando a legislação então em vigor não abordava a questão, e dos fármacos com baixo índice terapêutico (Noël e cols., 2001b), como forma de comentário crítico, logo depois da introdução deste conceito na legislação sobre genéricos.

Neste artigo, levantamos, agora, a questão dos fármacos ditos “altamente variáveis”, definindo este conceito e discutindo os critérios especiais que poderiam ser (ou não) adotados, neste caso, à luz da literatura especializada e da legislação vigente em outros países.

Fármacos de alta variabilidade.

Foi proposto na conferência *Bio-International* de 1989, e confirmado, em 1992, que fármacos exibindo variabilidade intra-sujeito (“*intra-subject*” ou “*whithin-subject*”) de 30% ou mais deveriam ser classificados como “altamente variáveis” (Blume & Midha, 1993). Uma consequência desta alta variabilidade é que um número enorme de voluntários pode

ser necessário para poder concluir na bioequivalência de duas formulações.

De fato, para decretar a bioequivalência, os intervalos de confiança (IC) de 90% para as razões entre as médias geométricas das ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ (áreas sob as curvas concentração plasmática-tempo) dos medicamentos teste e referência devem estar totalmente compreendidos entre 80 a 125% (RE nº 478). Além disso, o poder estatístico do teste deve ser de, no mínimo, 80% (para detectar uma diferença de 20% entre os dois medicamentos). O número de voluntários necessário para alcançar este poder de teste pode ser muito elevado, no caso de um fármaco de alta variabilidade, mesmo quando a “verdadeira” razão das médias geométricas é igual a um, ou seja quando não há diferença “real” entre os dois medicamentos (Midha & cols., 1997). Como exemplos de fármacos com farmacocinética altamente variável, podemos citar ciclosporina, clorpromazina, eritromicina, dinitrato de isossorbida, nitroglicerina, metilfenidato, sulindaco, verapamil (Shah & cols., 1996) e selegilina (Mahmood, 1997).

Uma das razões pela qual um fármaco apresenta alta variabilidade é de sofrer extenso efeito de primeira passagem, como foi demonstrado no caso específico do verapamil, por exemplo (Tsang & cols., 1996). Estes autores mostraram que a alta variabilidade biológica intra-sujeito do verapamil complicava a avaliação de bioequivalência podendo levar à conclusão errônea de bioequivalência.

Entre as diversas propostas enumeradas na literatura no sentido de viabilizar protocolos para o estudo de bioequivalência de fármacos com esta característica, sem que seja necessário recorrer a um número inviável de voluntários, podemos citar (Tsang & cols., 1996; Marzo, 1999):

- alargamento dos limites de bioequivalência para C_{\max} , de 80-125% para 70-143% (recomendação de membros da AAPS (*American Association of Pharmaceutical Societies*) e do FDA (*Food and Drug Administration*, USA)
- definição dos limites de aceitação baseado num múltiplo do coeficiente de variação intra-sujeito da formulação referência.
- trabalhar no estado de platô (“*steady-state*”) para diminuir a variabilidade. Nota-se que a Comunidade Européia reconhece que um estudo no platô pode ser considerado quando a variabilidade intra-sujeito alta dificulta a demonstração de bioequivalência (CEE, 2001).
- estudo baseado no critério de bioequivalência individual: estudo de ambos os medicamentos (teste e referência) em duas ocasiões diferentes.

Apesar destas propostas, não há nada específico sobre

análise de dados para fármacos com alta variabilidade intra-sujeito nas legislações americanas, canadense, europeia e brasileira.

É importante notar que a comunidade europeia aceita, mas somente em casos raros, um alargamento para o limite de aceitação da ASC, desde que seja baseado em justificativa clínica (CEE, 2001). Quanto ao C_{max} , por ser um parâmetro com maior variação intrínseca do que a ASC por exemplo (Endrenyi & Yan, 1993), as agências regulatórias da Comunidade Europeia, do Canadá e da Austrália (mas não dos Estados Unidos) adotam uma posição mais flexível, mesmo para fármacos com variabilidade normal (McGilveray, 1994; Noël e cols., 2003).

No Canadá, se requer somente que a razão das médias geométricas de C_{max} esteja dentro dos limites de 80-125%, e não todo o seu intervalo de confiança de 90% (vide Endrenyi & Yan, 1993). A Comunidade Europeia reconhece que um intervalo de confiança maior pode ser aceito, tendo sugerido intervalos de 70-143% (vide Endrenyi & Yan, 1993), ou, mais recentemente, mencionado um intervalo de 75-133% (CEE, 2001). Um mesmo intervalo de 70-143% é também defendido por certos autores (vide Endrenyi & Yan, 1993), mas não faz unanimidade (Hauck & cols., 2001). Quanto à ANVISA, ela reconhece que "outros limites de IC de 90%, para C_{max} , poderão ser aceitos mediante justificativas científicas" (RE nº 478).

No âmbito dos estudos realizados com fármacos de alta variabilidade, alguns autores levantaram a proposta de dosagem dos metabólitos, ao invés dos fármacos, em estudos de bioequivalência (vide abaixo). Conceitualmente, há duas razões possíveis pelas quais haveria necessidade de se usar dados de metabólitos para avaliar a bioequivalência de dois medicamentos (Chen & Jackson, 1994):

- quando o fármaco tem uma meia-vida relativamente curta e/ou quando as concentrações do fármaco são baixas demais para serem medidas. Neste caso, o metabólito serviria como marcador alternativo (do fármaco) para se avaliar a qualidade farmacêutica da formulação.
- quando o metabólito é uma fonte adicional, ou única, de atividade terapêutica.

Para apoiar e generalizar esta proposta, entretanto, parece-nos necessário avaliar criteriosamente as peculiaridades de cada fármaco, já que estas podem justificar, ou necessitar, de critérios de bioequivalência diferentes daqueles adotados pela maioria das agências regulatórias.

O caso da selegilina, um inibidor irreversível da MAO, é interessante neste contexto. Devido ao alto volume de distribuição e alta variabilidade da selegilina, alguns autores têm defendido o uso exclusivo dos metabólitos da selegilina em estudos de bioequivalência (Muller & cols., 1996; Mascher & cols., 1997). Apesar destes metabólitos apresentarem, assim como a própria selegilina, baixos níveis plasmáticos, estes possuem meias-vidas longas o que facilita a detecção após administração oral do fármaco (Mascher & cols., 1997).

Para Chen & Jackson (1994), a questão da utilização de metabólitos em estudos de bioequivalência, deve ser abordada sob a luz, tanto da farmacocinética, quanto da farmacodinâmica.

Do ponto de vista da farmacocinética, tanto estudos de simulação teórica, quanto dados experimentais com fármacos apresentando cinética linear e sem efeito de primeira passagem, mostram claramente que os dados obtidos a partir dos metabólitos têm menor poder para discriminar diferenças de velocidade de absorção entre duas formulações. No que diz respeito à extensão de absorção (parâmetro mais importante especialmente para fármacos usados de forma crônica), os metabólitos podem ser usados para determinação de equivalência, pelo menos no caso de fármacos pouco

metabolizados (Chen & Jackson, 1994). No caso de fármacos intensamente metabolizados, o uso da ASC do metabólito em substituição à ASC do fármaco permanece questionável.

Do ponto de vista da farmacodinâmica, o uso dos metabólitos pode se justificar, mas somente em adição (e não substituição) ao fármaco, caso estes apresentem uma contribuição significativa para o efeito clínico. Somente em caso de pró-fármacos, a avaliação de bioequivalência deve ser feita baseada unicamente nos dados de metabólitos.

Para o FDA (FDA, 2003), se o metabólito contribuir significativamente para a segurança e eficácia do fármaco, ele deverá também ser dosado (além do fármaco). Os dados do metabólito, nesse caso, seriam usados apenas como uma evidência adicional da eficácia terapêutica. A Comunidade Europeia (CEE, 2001) também reconhece que se o metabólito contribuir significativamente para a atividade total da substância ativa e a farmacocinética for não linear, será necessário medir, tanto o metabólito, quanto o fármaco e analisá-los separadamente.

Esses dois órgãos concordam que é preferível dosagens do metabólito (que seja ativo ou não), quando os níveis plasmáticos do fármaco são baixos demais para permitir uma medida precisa durante um tempo suficiente.

Segundo a Anvisa, a dosagem dos metabólitos, de um dado fármaco, somente se faz necessária quando estes estiverem relacionados com a eficácia terapêutica da substância original. A legislação brasileira não faz, ainda, nenhuma menção no que diz respeito a como se deve proceder para a realização de estudos de bioequivalência, no caso de fármacos de difícil dosagem, como aqueles que apresentam alta variabilidade e/ou nível plasmático muito baixo.

Em função do exposto, entendendo as dificuldades na análise de bioequivalência de fármacos que possuem alta variabilidade intra-sujeito, nos parece que a ANVISA poderia alargar os limites de bioequivalência de 80-125% para 70-143%, para C_{max} , como foi recomendado por membros da AAPS e do FDA. Para fármacos de alta variabilidade que possuem níveis plasmáticos de difícil detecção, por sofrer metabolização extremamente rápida, como é o caso da selegilina, entendemos que a posição do FDA e da Comunidade Europeia em permitir a utilização de seus metabólitos na análise de bioequivalência poderia ser adotada pela Anvisa.

BIBLIOGRAFIA:

1. ANVISA – RDC nº84 de 19 de março de 2002
2. Bhatti, M.M., Lewanczuk, R.Z., Pasutto, F.M. & Foster, R.T. *J. Clin. Pharmacol.* v.35, 1076-82, 1995.
3. Blume, H.H. & Midha, K.K. *J. Pharm. Sci.* v.11, 1186-89, 1993.
4. CEE – Committee for Proprietary Medicinal Products, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *QWP/1401/98*, 2001, p. 6-7.
5. Chen, M-L, Jackson, A.J. In: *Generics and bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca raton, 1994.
6. Edrenyi, L. & Yan, W. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* v.31, 184-89, 1993.
7. FDA – Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration, *CDER, march 2003*, p. 18.
8. Hardman, J.G., Limbird, L.E. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10ed., McGraw-Hill: New York, 2001.
9. Hauck, W.W., Parekh, A., Lesko, L.J., Chen, M-L. & Williams, R.L. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* v.39, 350-355, 2001.
10. Levy, R.H. & Boddy, A.V. *Pharm. Res.* v.8, 551-56, 1991.
11. Mahmood, I. *Clin. Pharmacokinetic.* v.33, 91-102, 1997.
12. Mascher, H. J., Kikuta, C., Millendorfer, A. & Ludwig, G. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* v.35,9-13, 1997.
13. Marzo, A. *Pharmacol. Res.* v.40, 357-68, 1999.
14. McGilveray em: *Generics and Bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.

15. Mihda, K.K., Rawson, M. J. & Hubbard, J.W. *J. Pharm. Sci.* v.86, 1193-1197, 1997.
16. Muller, F. O., Schall, R., Hundt, H.K.L., Joubert, A., Middle, M. V., Muir A.R., Duursema, L., Groenewoud, G & Swart, K. J. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* v.46, 1037-40, 1996.
17. Narang, P.K. em *Generics and bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.
18. Noël, F., Mendonça-Silva, D.L. & Da Silva, R.L. *Infarma* v.13, (n. 1/2): 69-71, 2001a.
19. Noël, F., Sabino, B.D & Camuzi, R.C. *Infarma*, v.13, (n.9-10): 81-83, 2001b.
20. Noël, F., Santos, F.M. & Silveira, G.P.E. *Infarma*, v.15 (n.1-2): XXX, 2003.
21. Ravis, W.R. & Owen, J.S. em: *Generics and Bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.
22. Shah V.P., Yacobi A., Barr W.H., Benet, L.Z., Breimer, D., Dobrinska, M.R., Endreney, L., Fairweather, W., Gillespie, W., Gonzalez, M.A., Hooper, J., Jackson, A., Lesko, L.J., Midha, K.K., Noonan, P.K., Patnaik, R. & Williams, R.L. *Pharm. Res.* v.13, 1590-94.
23. Tsang, Y.C., Pop, R., P., Hems, J. & Spino, M. *Pharm. Res.* v.13, 846-50, 1996.

SOBRE OS AUTORES:

François Noël

Doutor em Ciências Farmacêuticas (Farmacologia) pela Universidade Católica de Louvain (Bélgica). Atualmente, é chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ, e responsável pela etapa Farmacocinética e Estatística do PBF (Programa de Biofarmácia e Farmacométrie), UFRJ

Gabriel Parreiras Estolano da Silveira

Formação acadêmica: farmacêutico, UFRJ (2003). Atualmente, é estagiário do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ

Fábio Monteiro dos Santos

Formação acadêmica: farmacêutico, UFRJ (2003). Atualmente, é aluno do curso de Mestrado em Ciências Biológicas (Área: Farmacologia Terapêutica e Experimental), UFRJ.

Controle de qualidade farmacobotânico de drogas vegetais comercializadas em Maringá – ano 2002

EMILIA NARITA¹
HERINTHA COETO NEITZKE¹
FERNANDA C. D. DE SOUZA¹
LÂNDIA PAULA MONTEIRO¹
LUIS CARLOS MARQUES²

1. Acadêmicas do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Av. Colombo, 5790, bloco T22, 87020-900 - Maringá-PR.
2. Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM. lmarques@teracom.com.br

1. INTRODUÇÃO

A adesão da população à utilização de produtos de origem natural e a insatisfação geral quanto à segurança e custo da medicina convencional são alguns dos fatores que contribuíram para o crescente consumo dos fitoterápicos, nos últimos tempos (Marques, 1992). E com o desenvolvimento desse mercado, houve a necessidade de se efetuar sua regulamentação para assegurar a qualidade dessa classe de produtos. Para tanto, editou-se a Resolução RDC nº 17/00, estabelecendo parâmetros de qualidade, visando ao registro desses produtos junto ao Ministério da Saúde (Brasil, 2000).

Com o objetivo de verificar as condições dos fitoterápicos encontrados no comércio de Maringá e região, acadêmicos do curso de Farmácia da UEM vem realizando amostragens anuais dos produtos comercializados (Zaupá et al., 2000), como forma de monitoramento da aplicação da legislação em vigor e, em complemento, do instrumento didático de preparação dos futuros profissionais para esse mercado. Em 2002, os acadêmicos realizaram amostragem, efetuando o controle

de qualidade farmacobotânico de alguns produtos fitoterápicos disponíveis no comércio local.

2. METODOLOGIA

Definiu-se como objeto de avaliação exclusivamente produtos acabados oriundos de empresas diversas, os quais foram adquiridos preferencialmente em farmácias ou também em supermercados de Maringá. Esses produtos foram avaliados, através dos parâmetros farmacopêicos (Farmacopéia, 1998) e envolveram os seguintes aspectos:

- a) *Características organolépticas*: cor, sabor e odor próprios da droga vegetal;
- b) *Pureza*: presença de matéria orgânica estranha (MOE - órgãos inertes da própria espécie ou fragmentos de outras plantas); sujidades (materiais que não apresentam origem vegetal, como pedras e areia); fungos e insetos. A MOE encontrada foi separada das drogas vegetais e pesada, considerando-se como critério de reprovação quantidades aci-