

Estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética não-linear

FABIO MONTEIRO DOS SANTOS¹
GABRIEL PARREIRAS ESTOLANO DA SILVEIRA²
FRANÇOIS NOÉL³

1. Farmacêutico. Mestrando do curso de Pós-graduação em Farmacologia Terapêutica e Experimental, UFRJ
2. Estagiário do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ.
3. Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ.
Autor responsável - e-mail fnoel@pharma.ufrj.br

Estudos de bioequivalência são realizados como substitutos da equivalência terapêutica, com o objetivo de demonstrar que a eficácia, segurança e qualidade de um determinado medicamento não apresenta diferenças clinicamente significativas em relação a um medicamento referência no mercado nacional.

Segundo a legislação brasileira em vigor (RDC nº 135, de 39 de maio de 2003), dois medicamentos serão considerados bioequivalentes, quando estes forem equivalentes farmacêuticos e, ao serem administrados, na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação a biodisponibilidade, a qual é determinada pela quantificação dos seguintes parâmetros farmacocinéticos: área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC), pico de concentração plasmática (C_{max}) e, eventualmente, tempo para se atingir C_{max} (T_{max}).

Como foi discutido, anteriormente, para fármacos que apresentam meias-vidas longas⁷, baixo índice terapêutico⁸ e farmacocinética altamente variável⁹, de acordo com características específicas de um determinado fármaco, o planejamento do estudo de bioequivalência, assim como a análise farmacocinética e estatística dos dados, necessitam de sofrer modificações.

Neste trabalho, pretendemos analisar criticamente as orientações das principais legislações em relação ao planejamento e execução de estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética não-linear.

Considera-se que um fármaco possui cinética não-linear, quando uma mudança na dose resulta numa mudança desproporcional nas concentrações do fármaco no sangue, sejam as concentrações obtidas, após doses múltiplas, ou após uma dose única. Algumas características desses fármacos são¹⁰:

- A eliminação do fármaco não segue uma cinética de primeira ordem (mudança na

constante aparente de eliminação com o aumento da dose).

- A meia-vida de eliminação é aumentada com o aumento da dose.
- A área sob a curva (ASC) não é proporcional à dose.

Esse comportamento não-linear pode resultar de fatores associados à absorção, distribuição e eliminação⁶.

A não linearidade na absorção de um fármaco pode levar a um aumento da ASC, desproporcionalmente, elevado em relação ao aumento da dose, como mostrado na figura 1, para duas formulações hipotéticas A e B, apresentando uma pequena diferença de dose efetiva (biodisponibilidade). Tal efeito pode ser causado pela saturação de processos enzimáticos responsáveis pelo *metabolismo pré-sistêmico*, como é o caso de verapamil, propranolol, salicilamida e ácido p-amino benzóico⁶.

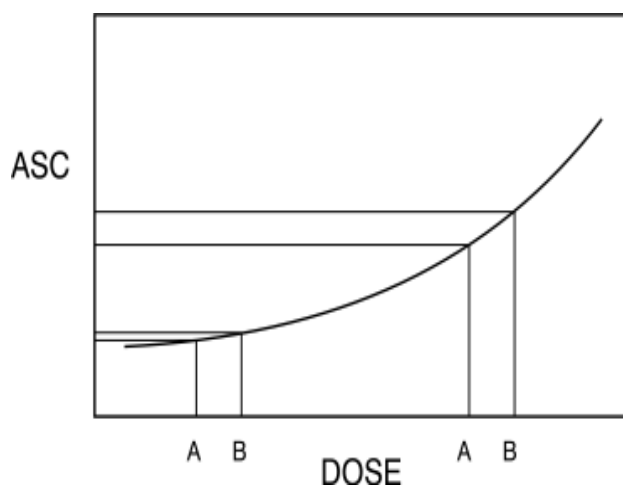


FIGURA 1: Efeito da dose efetiva sobre a área sob a curva (ASC) para fármaco apresentando farmacocinética não-linear, devido à saturação do metabolismo pré-sistêmico. Uma mesma diferença de dose efetiva (biodisponibilidade) entre os dois medicamentos A e B terá repercussão maior sobre a ASC em doses maiores.

De forma semelhante, a saturação parcial ou total de enzimas responsáveis pela *eliminação sistêmica* do fármaco pode ocorrer com o aumento da dose. Neste caso, também, haverá aumento desproporcional da ASC, ao aumentar a dose. Lembramos, aqui, que a cinética de metabolização de um fármaco é geralmente descrita pela equação de Michaelis-Menten⁴:

$$V = \frac{V_{max} \cdot C_p}{K_M + C_p}$$

onde V é a velocidade de eliminação, V_{max} é a velocidade máxima de eliminação, C_p é a concentração plasmática do fármaco e K_M é a constante de Michaelis-Menten, que depende da natureza do fármaco e da enzima envolvida.

A fenitoína, por exemplo, exibe cinética de Michaelis-Menten em doses terapêuticas. Assim, um pequeno aumento na quantidade de fármaco absorvido pode levar à saturação enzimática e a grandes diferenças nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio (Fig. 2)⁶, diferente do que acontece com um fármaco que apresenta cinética linear, em que o aumento é proporcional (Fig.3). Isto pode ter conseqüências clínicas importantes, uma vez que a fenitoína possui baixo índice terapêutico⁸.

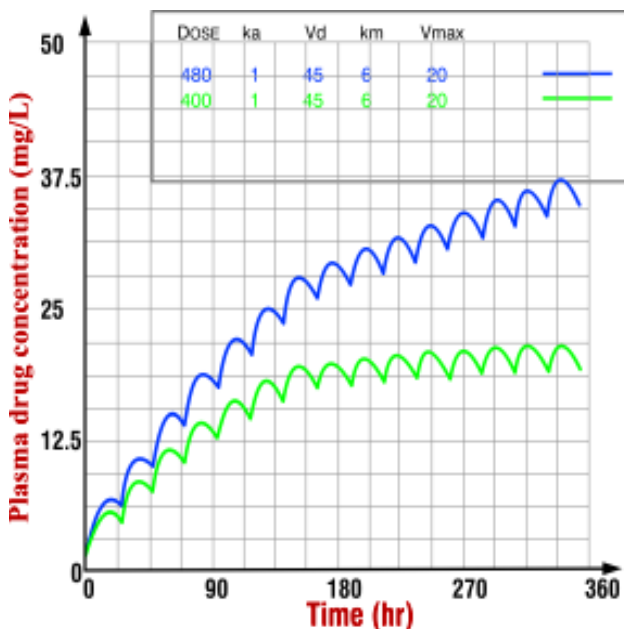


FIGURA 2: Simulação de um estudo de doses múltiplas para a fenitoína, que apresenta cinética não-linear. Observa-se que com um aumento de 20% na dose há um aumento desproporcional nas concentrações plasmáticas. Além disso, verifica-se que o estado de equilíbrio não foi alcançado no tempo de observação (15 dias).

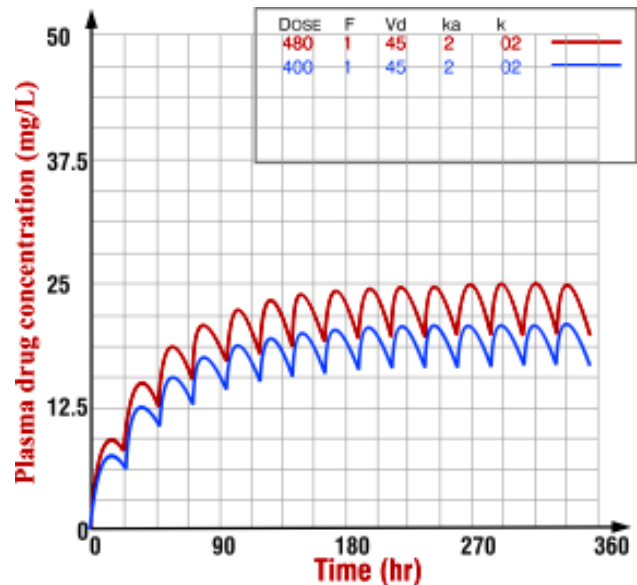


FIGURA 3: Simulação de um estudo de doses múltiplas para um fármaco que apresenta cinética linear. Observa-se que com um aumento de 20% na dose, há um aumento proporcional nas concentrações plasmáticas e não há mudança nas condições de equilíbrio.

Por outro lado, pode ocorrer também um aumento da ASC, desproporcionalmente, baixo, se comparado ao aumento da dose, como mostrado na figura 4.

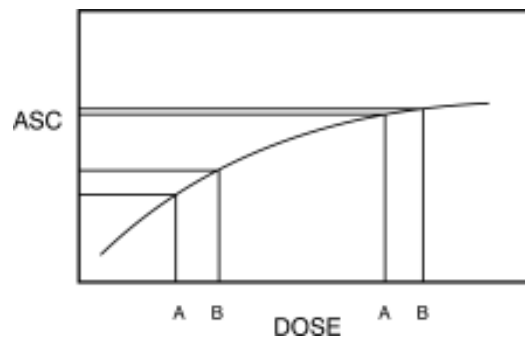


FIGURA 4: Efeito da dose efetiva sobre a área sob a curva (ASC) para fármaco, apresentando farmacocinética não-linear, devido à saturação do metabolismo pré-sistêmico. Uma mesma diferença de dose efetiva (biodisponibilidade) entre os dois medicamentos A e B terá repercussão maior sobre a ASC em doses maiores.

Este segundo caso ocorre, principalmente, quando há saturação de um sistema carreador responsável pelo transporte do fármaco para a circulação sanguínea, como acontece com ácido ascórbico, antibióticos b-lactâmicos, levodopa e fenitoína⁶.

Com relação ao planejamento dos estudos de bioequivalência para fármacos com cinética não-linear, não há concordância entre as diversas agências regulatórias. A Anvisa¹ e o FDA³ não apresentam quaisquer requerimentos especiais para estes tipos de fármacos. O FDA, no entanto, apresenta considerações especiais para a fenitoína⁴ onde conclui que estudos clínicos com doses únicas, replicadas (este esquema de quatro períodos, TRTR e RTRT, é justifi-

cado pelo fato da fenitoína ser um fármaco com alta variabilidade⁴) seriam mais apropriados que estudos com doses múltiplas no estado de equilíbrio.

Isto, segundo este órgão, deve-se ao fato de estudos com dose única serem mais sensíveis em detectar diferença de *velocidade* entre formulações. Nota-se que, geralmente, é a diferença entre *quantidade* absorvida que é relevante clinicamente, enfraquecendo, portanto, este primeiro argumento.

Ainda, segundo o FDA, em estudos com doses múltiplas, as diferenças observadas nos parâmetros de biodisponibilidade (eg ASC), refletem, sobretudo, as características não lineares da fenitoína, ao invés de verdadeiras diferenças entre formulações, ou seja, pode haver amplificação ou redução das diferenças “reais”.

Neste tópico, também, temos que questionar este ponto de vista do FDA. De fato, acreditamos que é justamente em função deste fenômeno de amplificação das diferenças, causado pela saturação de processos metabólicos, que as diferenças de ASC medidas no equilíbrio (após esquema de doses múltiplas) são as mais relevantes do ponto de vista clínico.

Não podemos esquecer que o principal objetivo dos estudos de bioequivalência é de assegurar que medicamentos referência e genérico sejam intercambiáveis em situações clínicas “reais” onde, como no caso da fenitoína, o esquema terapêutico é freqüentemente de doses múltiplas. O terceiro argumento do FDA para não recomendar estudos com doses repetidas é que estes estudos podem se prolongar, por semanas ou meses, trazendo dificuldades práticas para execução do estudo de bioequivalência.

Já no Canadá, foram feitas algumas recomendações⁵, ainda não oficializadas, para estudos de bioequivalência envolvendo fármacos com cinética não-linear:

1. Deve sempre haver um estudo em jejum e outro após refeição.
2. Caso a não-linearidade seja resultado de um fator limitante na absorção, como, por exemplo, saturação de proteínas carreadores, deve ser utilizado um único comprimido da *menor* dosagem.
3. Quando a não-linearidade resulta de uma saturação de um processo de absorção, deve ser utilizado um único comprimido da *maior* dosagem disponível.

Essas recomendações podem ser explicadas, pois, no primeiro caso, uma diferença na biodisponibilidade entre as formulações A e B reflete-se melhor na ASC, quando se usa a maior dosagem (Figura 1). Já no segundo caso, como demonstrado na figura 4, a mesma diferença de biodisponibilidade resulta em maior diferença na ASC, quando se em-

prega a menor dosagem. A comunidade europeia², por sua vez, entende que estudos com doses múltiplas podem ser necessários.

Tendo em vista os fatos abordados no texto acima, entendemos a posição da comunidade europeia que requer estudos com doses múltiplas, visto que estes estudos são mais apropriados para se detectar diferenças clinicamente importantes na biodisponibilidade para fármacos que apresentam cinética não-linear, como observado para a fenitoína, em que ficou demonstrado que pequenas diferenças na quantidade de fármaco absorvido resultará em diferenças significativas nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio. Por isso, a posição do FDA em não considerar a necessidade de estudos no estado de equilíbrio nos ensaios de bioequivalência para a fenitoína não nos parece satisfatória.

Uma vez que alguns medicamentos importantes clinicamente, tais como fenitoína, propranolol e verapamil exibem cinética não-linear e verificada a preocupação de diversas agências regulatórias sobre estes assuntos, entendemos que haveria necessidade de a Anvisa se pronunciar a respeito deste assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANVISA, RE nº 896, 29 de maio de 2003, Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos.
2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 26/07/2001.
3. FDA, Center For Drug Evaluation And Research, Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, October 2000.
4. FDA, Center For Drug Evaluation And Research, Guidance for Industry, Phenytoin/Phenytoin Sodium Capsules, Tablets and Suspension, *In Vivo* Bioequivalence and *In Vitro* Dissolution Testing, 1994.
5. Health Canada, Expert Advisory Committee on Bioavailability and Bioequivalence – Item 12, 16/05/2003.
6. LUDDEN, T.M. Nonlinear Pharmacokinetics: Clinical Implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 20 (6):4 p.29-446, 1991.
7. NOËL, F; MENDONÇA-SILVA, D.L; SILVA, R.L. Testes de bioequivalência para fármacos com meia-vidas longas. *Infarma*, CFF, Brasília, v.13, n.1/2, p.69-71, 2001.
8. NOËL, F; SABINO, B.D; CAMUZI, R.C. Testes de bioequivalência para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico. *Infarma*, CFF, Brasília, v.13, n.9/10, p.81-83, 2001.
9. NOËL, F; PARREIRAS, G.E.S; SANTOS, F.M. Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável. *Infarma*, CFF, Brasília, v.15, n.7/8, p.68-70, 2003.
- SHARGEL, L; ANDREW, Y. *Nonlinear Pharmacokinetics*. In *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Stanford, Connecticut, 1999. p449-474.