

# TESTES DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA FÁRMACOS QUE APRESENTEM BAIXO ÍNDICE TERAPÊUTICO

FRANÇOIS NOËL<sup>1</sup>

BRUNO DUARTE SABINO<sup>2</sup>

RANIERI CARVALHO CAMUZI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. adjunto, 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>

<sup>2</sup>Farmacêuticos, alunos de pós-graduação da Faculdade de Farmácia, UFRJ

Como diz o primeiro regulamento técnico da Anvisa para medicamentos genéricos (resolução n.º 391, de 9 de agosto de 1999), um medicamento genérico é similar a um produto de referência ou inovador, com o qual pretende ser intercambiável, uma vez comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, o que se faz, geralmente, através de um teste de bioequivalência.

Dois produtos são considerados bioequivalentes, quando, ao serem administrados ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentam diferenças significativas em relação à velocidade e extensão de absorção do princípio ativo. Este processo de absorção é quantificado, através dos parâmetros ASC (área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo),  $C_{\max}$  (pico de concentração máxima) e  $T_{\max}$  (tempo para atingir este pico).

Geralmente, dois medicamentos são considerados bioequivalentes, quando o intervalo de confiança (IC) de 90% para a razão entre as médias dos valores obtidos com os medicamentos teste e referência, para os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{\max}$  (utilizando-se dados transformados em logaritmo), estiver compreendido entre 80 e 125%. O novo regulamento técnico para medicamentos genéricos (resolução RDC n.º 10, de 2 de janeiro de 2001) não alterou estes critérios gerais, mas introduziu uma nova exigência para um grupo seletivo de fármacos, ao afirmar que “para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico, tais como carbamazepina, ácido valpróico, clindamicina, entre outros, deve-se adotar IC 95%” (artigo 5.3.2.e).

O propósito desse artigo é de comentar esta alteração da legislação, discutindo o conceito de índice terapêutico, questionando o que deveria ser considerado um fármaco de baixo índice terapêutico e discutindo os critérios especiais a serem (ou não) adotados, neste caso, à luz da literatura especializada e da legislação de outros países.

**O que significa índice terapêutico?** O conceito de índice terapêutico (IT) foi introduzido, em 1913, por Paul Ehrlich, o pai da teoria dos receptores, que reconheceu a necessidade de se avaliar um fármaco não apenas pelas suas propriedades úteis, mas também pelos seus efeitos tóxicos. No seu sentido mais amplo, o índice

terapêutico pode ser definido como a razão entre a dose necessária para produzir um efeito tóxico e a dose necessária para produzir a resposta terapêutica desejada (Eaton & Klaassen, 1996).

O índice de efeito, seja benéfico ou tóxico, mais comumente utilizado, é a dose mediana, que é a dose necessária para produzir resposta em 50% da população. Assim, classicamente, o índice terapêutico de um fármaco (*stricto sensu*) é expresso como a razão da dose letal ( $DL_{50}$ ) pela dose terapêutica ( $DE_{50}$ ). Quanto maior essa razão, maior será a segurança relativa do fármaco.

$$IT = DL_{50} / DE_{50} \quad \text{Eq.1}$$

Assim definido, o índice terapêutico constitui uma medida da segurança de um fármaco, a qual, aliás, é aproximada e até muito grosseira (Rang e cols., 1999). De fato, uma das limitações diz respeito ao uso de doses medianas, as quais não dizem nada sobre as inclinações das curvas dose-resposta para ambos efeitos, terapêutico e tóxico. Para resolver esta deficiência, pode-se utilizar a  $DE_{99}$  (dose que produz resposta em 99% da população) para o efeito desejado e a  $DL_1$  (dose que produz resposta em 1% da população) para o efeito tóxico e se calcular a **margem de segurança** que corresponde à razão  $DL_1 / DE_{99}$  (Eaton & Klaassen, 1996).

Outrossim, devemos notar que a  $DL_{50}$  mede apenas a mortalidade (geralmente de camundongos) como efeito tóxico e não pode ser extrapolada com segurança para o homem, razão pela qual medidas mais aprimoradas de análise risco-benefício para o uso clínico de fármacos estão começando a ser utilizadas e incluem o princípio de “número necessário a tratar” (Rang et cols., 1999). Em função do exposto, nos parece mais adequado utilizar, aqui, a razão entre as concentrações plasmáticas tóxica mínima ( $CT_{\min}$ ) e efetiva mínima ( $CE_{\min}$ ), no paciente, o que é geralmente definido como **faixa terapêutica**, já que avalia mais adequadamente a segurança no uso clínico dos fármacos. Como veremos adiante, esta é a terminologia geralmente empregada, neste contexto, em outras legislações (“*narrow therapeutic range drugs*”, vide Tabela 2).

$$\text{Faixa terapêutica} = \text{CT}_{\min} / \text{CE}_{\min}$$

Eq.2

**Quando devemos considerar que um índice terapêutico é baixo (estreita faixa terapêutica)?** Na falta de definição, tanto na nossa legislação, quanto em vários livros de referências, poderíamos adotar o critério usado pelo código de regulamentos federais, nos Estados Unidos (21 CFR 320.33(C), 1997), onde se diz que um fármaco possui baixo (estrito) índice terapêutico quando (1) existe uma diferença menor que duas vezes entre os valores de dose letal mediana ( $DL_{50}$ ) e dose efetiva

mediana ( $DE_{50}$ ), ou existe uma diferença menor que duas vezes entre as concentrações tóxicas mínimas e as concentrações efetivas mínimas no sangue e (2) o uso seguro e efetivo desses medicamentos requer monitorização do paciente.

Baseado nesta definição, poderíamos estabelecer uma lista de fármacos com baixo índice terapêutico, que não ficasse restrita aos poucos exemplos relacionados na legislação brasileira (resolução RDC 10) e incluísse alguns clássicos que não poderiam ficar de fora, como a digoxina e a fenitoína, por exemplo (Tabela 1).

**Tabela 1: Fármacos com baixo índice terapêutico**

FÁRMACO	CONC. EFETIVA	CONC. TÓXICA	ÍNDICE TERAPÊUTICO*
Ácido valpróico	30-100 ug/ml	>150 ug/ml	5
Carbamazepina	6,5 ug/ml	9 ug/ml	1,4
Ciclosporina	100-400 ng/ml	>400 ng/ml	4
Clindamicina			
Digoxina	>0,8 ng/ml	>2 ng/ml	2,5
Fenitoína	>10 ug/ml	>20 ug/ml	2
Fenobarbital	10-25 ug/ml	>30 ug/ml	3
Lítio	0,5-1,25 meq/l	>2 meq/l	4
Primidona	8-12 ug/ml	>12 ug/ml	>1
Quinidina	2-6 ug/ml	>8 ug/ml	2
Teofilina	10-20 ug/ml	>20 ug/ml	2
Warfarina	2,2 ug/ml		

Fonte: Hardman & Limbird, 1996; Shargel, 1999

\* Os valores de índice terapêutico (faixa terapêutica) foram calculados dividindo a concentração tóxica pela concentração efetiva mínima.

*A priori*, pode-se esperar que pequenas variações na taxa ou extensão de absorção desses fármacos resultem em toxicidade ou perda de efeito. Assim, o FDA verificou vários problemas biofarmacêuticos com anti-epiléticos, fármacos com baixo índice terapêutico, que se traduziram em falta de eficácia ou toxicidade (Meyer e Straughn, 1993).

**Deve-se adotar critérios especiais no caso de fármacos com baixo índice terapêutico?** Apesar de discutíveis, já que deveriam depender da variabilidade intra-individual e da relação farmacocinética-farmacodinâmica de cada fármaco (Benet & Goyan, 1995), medidas especiais visando a uma maior segurança na preparação

de medicamentos genéricos contendo fármacos com baixo IC estão sendo discutidas, cada vez mais. Duas tendências podem ser observadas: ou se preconiza adotar uma faixa de aceitação mais restrita (85-118% ou 90-110%), conservando um IC de 90%, ou se adota um IC mais restrito (95%) para a razão dos parâmetros farmacocinéticos (Chakraborty, 1998).

Nota-se que esta última opção, adotada, no Brasil, tem a vantagem de não alterar consideravelmente o número de voluntários necessários para os estudos de bioequivalência (Chakraborty, 1998). Percebe-se, ainda, uma tendência geral em adotar critérios mais exigentes para a aceitação de genéricos contendo tais fármacos.

**Tabela 2: Medidas especiais adotadas para avaliar a bioequivalência de medicamentos contendo fármacos com baixo índice terapêutico (estreita faixa terapêutica)**

PAÍSES	MEDIDA ESPECIAL ADOTADA
Brasil	IC 95%
Canadá	IC 95% (jejum + efeito comida)
Comunidade Européia (CEE)	Estreitar (?) os limites de aceitação para BE (mantendo IC 90%)
Espanha	Proíbe registro como genérico
Estados Unidos (FDA)	Recomenda adoção de testes e/ou controles adicionais para garantir a qualidade. Recomenda limites tradicionais para BE
México	Aumentar a precisão (IC > 90% ?)

**Fonte:** Brasil ([http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/10\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/10_01rdc.htm)).  
 Canadá ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/forms/bioavail\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/forms/bioavail_e.html)).  
 CEE (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>)  
 Espanha: Ordem ministerial de 28/05/1986; Circular 3/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo (section I.C.).  
 Estados Unidos (<http://www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.pdf>).  
 México (<http://www.ssa.gob.mx/nom/em03sa98.html>).

Assim, no Canadá, recomenda-se a adoção de um IC de 95%, como no Brasil. No México, apesar de muito vaga, a legislação prevê também uma “maior precisão”. Por outro lado, a Comunidade Européia opta por avisar que pode haver necessidade de estreitar os limites de bioequivalência (intervalo de aceitação). Na Espanha, a legislação atual é mais radical, já que proíbe o registro de medicamentos genéricos contendo fármacos com estreita margem terapêutica.

Apesar de mencionar, de alguma forma, a existência do problema, o FDA continua recomendando o uso dos limites tradicionais de bioequivalência, salvo em casos onde houver publicação de normas específicas. No Estado de Nova Jersey, porém, o *New Jersey Drug Review Council* (DURC) faz exigências especiais (IC de 95% para os limites tradicionais de 80-125% ou IC de 90% com limites mais estreitos, de 90% a 110%) (Yacobi e cols., 1999).

Em conclusão, uma vez entendidos os conceitos de baixo índice terapêutico e esclarecidas as características que devem nortear a inclusão de fármacos nesta categoria, inclusive resgatando alguns exemplos clássicos, a alteração introduzida na nova resolução da Anvisa nos parece bem fundamentada e acompanha a tendência de outras legislações preocupadas em preservar a segurança no uso clínico de todos os medicamentos genéricos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. 21 CFR 320.33(C), Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. In: *The US Code*

- of Federal Regulations*. 21 CFR 320.33(C), p.206-7, 1997.
- BENET, L.Z.; GOYAN, J.E. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy*, v.15, n.4, p.433-440, 1995.
  - CHAKRABORTY, B. em: PALYLYK-COLWELL, E.; SHOJAEI, A.; ERADIN, O. Bioequivalence of drug products with special characteristics: Report of the february 13-14, 1998 Canadian Society for pharmaceutical Sciences Symposium. *J. Pharm. Pharm. Sci.* v.1, n.2, p.74-88, 1988.
  - EATON, D.L.; KLAASSEN, C.D. Principles of toxicology, cap. 2 em: *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. 5ed. (ed. Klaassen, C.D.), New York: Mc Graw-Hill, 1996.
  - HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*. 9ed., New York: McGraw-Hill, 1996.
  - MEYER, M.C.; STRAUGHN, A.B. Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.* v.50, suppl.5, p.S17-22, 1993.
  - RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
  - SHARGEL, A.Y.L. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4ed. Appleton & Lange, 1999, p. 768.
  - YACOBI, A.; ZLOTNICK, S.; COLAIZZI, J.L.; MOROS, D.; MASSON, E.; ABOLFATHI, Z.; LEBEL, M.; MEHTA, R.; GOLANDER, Y.; LEVITT, B. A multiple-dose safety and bioequivalence study of a narrow therapeutic index drug: a case for carbamazepine. *Clin. Pharmacol. Ther.* v.65, n.4, p.389-94, 1999.