

Biodisponibilidade e bioequivalência

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade é definida como: a fração (percentagem) de uma dose administrada do medicamento inalterado que atinge a corrente sanguínea (circulação sistêmica).

Sempre que se utiliza um medicamento, pretende-se que a substância ativa (também denominada por “princípio ativo” (PA)) consiga entrar no organismo. No entanto, para que tenha um efeito terapêutico, não basta que a substância ativa entre no organismo. A substância ativa tem que estar disponível na dose correta no local específico do organismo onde deve atuar. Este local específico denomina-se “local alvo”. Adicionalmente, a substância ativa tem que alcançar o local alvo num determinado período de tempo e estar disponível durante um determinado período de tempo.

Ao injetar um medicamento diretamente no fluxo sanguíneo, i.e., uma injeção intravenosa (IV), a biodisponibilidade é definida como 100 % (ver figura abaixo).

Após injeção, uma substância ativa alcança o local alvo após um complexo percurso no fluxo sanguíneo. Para avaliar a biodisponibilidade, recolhem-se amostras de sangue e determina-se a concentração da substância ativa no sangue (circulação sistêmica). Como tal, a biodisponibilidade será de 100 % logo após a injeção, uma vez que a substância ativa é administrada diretamente no sangue. É exatamente o que se observa no eixo y da figura acima (biodisponibilidade intravenosa). Assim, se forem injetadas 75 miligramas (mg) de substância ativa na corrente sanguínea, 100 % corresponde a 75

mg de substância ativa.

Quando a substância ativa circula através da corrente sanguínea, uma fração da substância ativa será metabolizada ou excretada e, conseqüentemente, a concentração da substância ativa no organismo diminuirá ao longo do tempo (ver figura acima). O perfil de biodisponibilidade é avaliado e comparado com outros medicamentos avaliando a área sob a curva (AUC), que representa a exposição total a uma substância ativa que o organismo recebe. O momento que corresponde à concentração máxima da substância ativa no sangue denomina-se por $T_{máx}$, e a concentração máxima da substância ativa encontrada na corrente sanguínea denomina-se $C_{máx}$.

Se a substância ativa que aparece na figura acima for administrada por outra via, como por exemplo um comprimido tomado por via oral (ingestão), a biodisponibilidade é inferior a 100 % (ver figura abaixo, Biodisponibilidade oral).

Biodisponibilidade oral

Percentagem de substância ativa após a ingestão de um comprimido, estudada ao longo de um período de 15 horas. A AUC aparece sombreada. $T_{máx}$ é o momento no qual a concentração máxima do medicamento é encontrada na corrente sanguínea, enquanto que a $C_{máx}$ é a concentração máxima do medicamento encontrada na corrente sanguínea.

A menor biodisponibilidade da via oral comparativamente à administração intravenosa é explicada na figura seguinte (Biodisponibilidade oral vs. biodisponibilidade intravenosa):

Após um comprimido ou uma cápsula ser ingerido, chega ao estômago no período de um minuto ou dois.¹ No estômago, o comprimido ou a cápsula dissolve-se e parte da substância ativa é absorvida para a corrente sanguínea. Os componentes

são transportados para os intestino delgado onde o processo de absorção é concluído. A absorção do sistema gastrointestinal pode variar enormemente. Uma menor biodisponibilidade pode ser resultado de uma absorção insuficiente ou inexistente pelo estômago e intestinos, pelo que este é um passo importante que pode influenciar a disponibilidade.

Quando a substância ativa é absorvida, chega primeiro à veia porta hepática e é transportada para o fígado. Esta é a primeira vez que a substância ativa é metabolizada no fígado, o que se denomina por "metabolismo de primeira passagem". Algumas substâncias ativas são metabolizadas em maior medida que outras durante este metabolismo de primeira passagem. A parte não metabolizada da substância ativa, normalmente inferior a 100 %, alcançará a circulação sistémica através da veia hepática. A quantidade que chega realmente à circulação sistémica denomina-se "biodisponibilidade absoluta".

A biodisponibilidade absoluta compara a biodisponibilidade do PA na circulação sistémica após a administração não intravenosa com a biodisponibilidade do mesmo medicamento após a administração intravenosa. É a percentagem de PA absorvido após administração não intravenosa comparativamente ao mesmo medicamento correspondente administrado por via intravenosa.

Em resumo, na biodisponibilidade absoluta o padrão é sempre IV.

A biodisponibilidade relativa mede a biodisponibilidade de uma formulação (A) de um determinado medicamento comparativamente a outra formulação (B) do mesmo medicamento, normalmente um padrão estabelecido que não seja IV, ou por administração através de outra via.

A biodisponibilidade é afetada por uma série de outros fatores que são específicos de cada indivíduo. Ver alguns exemplos de biodisponibilidade na ficha de dados em anexo.

Bioequivalência

A bioequivalência é a relação entre duas preparações do mesmo fármaco na mesma forma de apresentação que têm uma biodisponibilidade similar.

A biodisponibilidade relativa não se utiliza unicamente para comparar diferentes formulações, mas também quando se pretende comparar dois comprimidos (ou quaisquer outros medicamentos com a mesma formulação) com a mesma substância ativa de diferentes empresas farmacêuticas. O comprimido da empresa A é um medicamento genérico que se compara com o comprimido de referência da empresa B (medicamento de marca). Para verificar se o comprimido A é bioequivalente ao comprimido B, comparam-se as taxas de biodisponibilidade de ambos.²

Outros recursos

- Food and Drug Administration (2002). *Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations*. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Retrieved 23 June, 2015, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM154838.pdf>
- Wang, H., Li, Q., Reyes, S., Zhang, J., Xie, L., Melendez, V., Hickman, M. and Kozar, M.P. (2013). Formulation and particle size reduction improve bioavailability of poorly water-soluble compounds with antimalarial activity. *Malaria Research and Treatment*, Retrieved June 23, 2015, from <http://dx.doi.org/10.1155/2013/769234>
- Johnson, J.A. (2000). Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs.

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 38, 53-60.

Referências

1. Tatum, R.P., Shi, G., Manka, M.A., Brasseur, J.G., Joehl, R.J. and Kahrilas, P.J. (2000). Bolus transit assessed by an esophageal stress test in postfundoplication dysphagia. *Journal of Surgical Research*, 91, 56–60.
2. MobiSystems, Inc. (2007). *Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers*. [Mobile application software].

Anexos

A2-1.16-V1.2