

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE COLETIVA**

**Renato Almeida Lopes**

**Metanálise de estudos de bioequivalência: Avaliação da intercambiabilidade  
de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil.**

**Brasília  
2009**

**Renato Almeida Lopes**

**Metanálise de estudos de bioequivalência: Avaliação da intercambiabilidade  
de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil.**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências  
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Doutor Francisco de Assis Rocha  
Neves

**Brasília  
2009**

**Renato Almeida Lopes**

**Metanálise de estudos de bioequivalência: Avaliação da intercambiabilidade  
de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil.**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências  
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 01 de dezembro de 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves – Presidente  
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Edgar Merchan Hanann  
Universidade de Brasília

Dr. Flavio Leite  
Avaliador Externo

*Dedico esse trabalho:*

*Ao meu Pai, Agostinho, pelos ensinamentos de trabalho e pelo carinho.*

*A minha Mãe, Maria Adelino, pela dedicação à família e o apoio incondicional.*

*Aos meus irmãos, Sergio e Fabio, pelos exemplos de dedicação aos estudos.*

*Enfim, à minha família, pela união e pelas dificuldades*

*que passamos juntos e que nos trouxe até aqui.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, pelo carinho e preocupação de sempre.

À Karla, que sempre me motivou a fazer o mestrado, pelo seu apoio durante o curso e motivação para não desanimar e concluir mais essa etapa.

Aos meus filhos, Ana Beatriz, Ana Luiza e João Vitor mais uma vez pela paciência das horas ausentes que o Mestrado me exigiu, como em muitos outros momentos.

Aos amigos Fabio Santana e Carolina Pingret da Anvisa, pela ajuda na busca dos estudos e na realização das análises e aos colegas da COBIO, pela ajuda nas dúvidas em relação aos estudos.

Ao amigo Flavio Leite, pelos anos de convivência e compartilhamento de sua vivência e experiência e por participar da banca.

Ao Professor Francisco, pela disponibilidade e orientação nesse trabalho.

Aos colegas de Mestrado, em especial à Letícia, Camile, Danila, Varley e Eduardo, pelas aflições que compartilhamos ao longo desses dois anos.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio institucional e pela disponibilização dos dados.

*“O que eu faço, é uma gota no meio de um oceano.*

*Mas sem ela, o oceano será menor.”*

*(Madre Teresa)*

*“Nunca imites ninguém.*

*Que a tua produção seja como um novo fenômeno da natureza.”*

*(Leonardo da Vinci)*

## RESUMO

A instituição do programa de genéricos propiciou maior acesso da população a medicamentos de qualidade a um preço mais barato que os produtos que já se encontravam no mercado. Os estudos de bioequivalência são realizados para garantir a intercambiabilidade entre um produto genérico ou similar e o medicamento referência. Na medida em que cresce a oferta de cópias genéricas de um mesmo produto referência, deve-se aumentar a preocupação com os parâmetros de biodisponibilidade dos mesmos, pois é comum que os pacientes substituam não apenas medicamento de referência pelo genérico, mas também um genérico por outro ou por um similar.

O uso de uma metodologia sistemática de seleção de estudos, combinada a aplicação de uma técnica estatística para sumarizar os dados define a metanálise como método de uma revisão sistemática. Para seguir este princípio, foi desenvolvido um protocolo para seleção de estudos, com critérios claros e definidos de inclusão e exclusão. Após a seleção inicial de 99 ensaios, verificou-se que 34 deles atendiam aos critérios pré-estabelecidos, os quais fizeram parte das sete metanálises realizadas.

A intercambiabilidade entre as todas as combinações dos três produtos testes estudados para os fármacos Hidroclorotiazida e Propranolol foi confirmada com base nos intervalos de confiança obtidos. Para os produtos estudados dos princípios ativos Atenolol, Maleato de Enalapril, Captopril e Losartana Potássica a intercambiabilidade deve ser tomada com cautela, pois como a probabilidade de que dois produtos testes (genéricos ou similares) não serem bioequivalentes é grande, conclui-se que existe um risco de perda de efeito terapêutico para o usuário desses fármacos em substituir o medicamento genérico ou similar por um novo produto.

A aplicação do método de metanálise proposto por Chow e Liu em estudos de bioequivalência é consistente e fornece informações importantes sobre a intercambiabilidade entre cópias genéricas e similares de medicamentos. Dessa forma, conclui-se que a aplicação da metodologia seja uma ferramenta a ser utilizado pela ANVISA, na avaliação da concessão de novos registros e para monitoramentos pós-registros de produtos já comercializados, como forma de aprimorar o controle de qualidade dos medicamentos.

**Palavras chave:** Bioequivalência, intercambiabilidade, metanálise, anti-hipertensivos, medicamentos genéricos.

## ABSTRACT

The introduction of the generic drugs program provided a better population's access to quality medicines at a price cheaper than the products already on the market. Bioequivalence studies are performed to ensure the interchangeability of a generic or similar drug and the brand-name drug. The extent that increases the supply of generic copies of one brand-name drug should be increased concern about the parameters of their bioavailability, because it is common for patients to replace not only the brand-name by generic, but also by a generic to another or one similar.

The use of a systematic methodology to select studies, combined with a statistical technique to summarize the data defines the meta-analysis as a method of systematic review. To follow this principle, a protocol for selection of studies was developed, with clear and defined inclusion and exclusion criteria. After the initial selection of 99 studies, it has been found that 34 of them met the predetermined criteria, which were included in the seven meta-analysis performed.

The interchangeability among the combinations of the three products studied for Hydrochlorothiazide and Propanolol was confirmed on the basis of confidence intervals. To study the products with the active product ingredient (API) Atenolol, Enalapril Maleate, Captopril and Losartan Potassium the interchangeability should be taken with caution, because there is a large probability that two test products (generic or similar) do not be bioequivalent, thus it has been concluded that there is a risk of loss of therapeutic effect for the user of these drugs to replace the generic or similar with a new product.

The application of meta-analysis method proposed by Chow and Liu in bioequivalence studies is consistent and provides important information about the interchangeability of generic and similar copies of medicines. Therefore we conclude that the application of the methodology is a tool to be used by ANVISA, in the evaluation of the concession of new approvals and monitoring marketed drugs as a way to improve quality control of medicines.

**Key-words:** Bioequivalence, interchangeability, meta-analysis, antihypertensive, generic drugs.



## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS-----	11
LISTA DE FIGURAS-----	18
LISTA DE QUADROS-----	20
LISTA DE ABREVIATURAS-----	21
GLOSSÁRIO-----	22
1 INTRODUÇÃO-----	25
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA-----	30
2.1 Capítulo 1-----	30
2.1.1 Medicamentos Genéricos, política, provas de bioequivalência-----	30
2.1.2 Medicamentos alvo do estudo, programa de anti-hipertensivos do Ministério da Saúde-----	33
2.2 Capítulo 2-----	37
2.2.1 Revisão Sistemática e a Metanálise-----	37
2.2.2 O Modelo Estatístico da Bioequivalência-----	39
2.2.3 O Método de Chow e Liu para a Meta-análise-----	41
3 OBJETIVOS-----	46
4 MATERIAIS E MÉTODOS-----	47
4.1 Materiais-----	47
4.2 Métodos-----	47
4.2.1 Protocolo para a seleção de estudos para compor a metanálise-----	48
5 RESULTADOS-----	52
5.1 Metanálise da Hidroclorotiazida-----	54
5.2 Metanálise da Cloridrato de Propranolol-----	58
5.3 Metanálise do Atenolol-----	64
5.4 Metanálise do Maleato de Enalapril-----	72
5.5 Metanálise do Captopril-----	81
5.6 Metanálise da Losartana Potássica-----	90

6 DISCUSSÃO -----	98
7 CONCLUSÃO-----	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS -----	112
ANEXOS-----	118
ANEXO 1A – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Hidroclorotiazida -----	118
ANEXO 1B – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise do Propranolol -----	120
ANEXO 1C – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 7 utilizados na metanálise do Atenolol-----	122
ANEXO 1D – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 8 utilizados na metanálise do Maleato de Enalapril -----	127
ANEXO 1E – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 7 utilizados na metanálise do Captopril-----	132
ANEXO 1F – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Losartana Potássica 50mg -----	137
ANEXO 1G – Análise de variância dos parâmetros C <sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Losartana Potássica 100mg -----	139
Anexo 2A – Dados dos estudos utilizados na metanálise da Hidroclorotiazida. -	141
Anexo 2B – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Cloridrato de Propranolol -----	144
Anexo 2C – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Atenolol-----	147
Anexo 2D – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Maleato de Enalapril -----	154
Anexo 2E – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Captopril-----	162
Anexo 2F – Dados dos estudos utilizados na metanálise da Losartana Potássica -----	169

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Percentual de indivíduos que referem diagnóstico médico de hipertensão arterial no conjunto da população adulta das capitais dos estados e no Distrito Federal, por sexo, segundo idade, 2007 (29).....	33
Tabela 2 – Composição do preço dos medicamentos antihipertensivos do Programa Farmácia Popular (38).....	36
Tabela 3 - Análise de variância para um delineamento <i>crossover</i> 2x2 .....	41
Tabela 4 - Lista de estudos selecionados para compor a metanálise .....	47
Tabela 5 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular.....	54
Tabela 6 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da hidroclorotiazida.....	55
Tabela 7 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1xClorana .....	56
Tabela 8 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2xClorana .....	56
Tabela 9 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3xClorana .....	56
Tabela 10 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{máx}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.....	57
Tabela 11 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.....	57
Tabela 12 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular.....	59
Tabela 13 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Cloridrato de Propranolol.....	60
Tabela 14 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Propranolol.....	61
Tabela 15 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Propranolol.....	61
Tabela 16 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Propranolol.....	61

Tabela 17 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol. ....	62
Tabela 18 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol. ....	62
Tabela 19 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular .....	64
Tabela 20 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Atenolol.....	66
Tabela 21 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Atenol.....	66
Tabela 22 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Atenol.....	67
Tabela 23 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Atenol.....	67
Tabela 24 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Atenol.....	67
Tabela 25 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Atenol.....	67
Tabela 26 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Atenol.....	67
Tabela 27 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Atenol.....	67
Tabela 28 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.....	68
Tabela 29 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.....	69
Tabela 30 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular .....	72
Tabela 31 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Maleato de Enalapril .....	74
Tabela 32 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Renitec.....	75
Tabela 33 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Renitec.....	75
Tabela 34 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Renitec.....	75
Tabela 35 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Renitec.....	75

Tabela 36 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Renitec.....	76
Tabela 37 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Renitec.....	76
Tabela 38 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Renitec.....	76
Tabela 39 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste8x Renitec.....	76
Tabela 40 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{\text{máx}}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.....	77
Tabela 41 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.....	78
Tabela 42 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular.....	81
Tabela 43 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Captopril.....	84
Tabela 44 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Capoten.....	84
Tabela 45 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Capoten.....	84
Tabela 46 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Capoten.....	85
Tabela 47 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Capoten.....	85
Tabela 48 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Capoten.....	85
Tabela 49 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Capoten.....	85
Tabela 50 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Capoten.....	85
Tabela 51 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{\text{máx}}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.....	86
Tabela 52 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.....	87
Tabela 53 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular.....	90
Tabela 54 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da Losartana Potássica 50mg.....	92

Tabela 55 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Cozaar 50mg..	92
Tabela 56 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Cozaar 50mg..	92
Tabela 57 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Cozaar 50mg..	92
Tabela 58 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{\text{máx}}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica. ....	93
Tabela 59 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica. ....	93
Tabela 60 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da Losartana Potássica 100mg .....	95
Tabela 61 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Cozaar 100mg	95
Tabela 62 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Cozaar 100mg	95
Tabela 63 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Cozaar 100mg	95
Tabela 64 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{\text{máx}}$ e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica. ....	96
Tabela 65 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica. ....	96
Tabela 66 – ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste1x Clorana .....	118
Tabela 67 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Clorana .....	118
Tabela 68 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste2x Clorana .....	119
Tabela 69 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Clorana .....	119
Tabela 70 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste3x Clorana .....	119
Tabela 71 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Clorana .....	120
Tabela 72 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste1x Propranolol .....	120
Tabela 73 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Propranolol .....	120

Tabela 74 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste2x Propranolol .....	121
Tabela 75 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Propranolol .....	121
Tabela 76 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste3x Propranolol .....	121
Tabela 77 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Propranolol .....	122
Tabela 78 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste1x Atenol.....	122
Tabela 79 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Atenol.....	122
Tabela 80 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste2x Atenol.....	123
Tabela 81 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Atenol.....	123
Tabela 82 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste3x Atenol.....	123
Tabela 83 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Atenol.....	124
Tabela 84 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste4x Atenol.....	124
Tabela 85 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Atenol.....	124
Tabela 86 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste5x Atenol.....	125
Tabela 87 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Atenol.....	125
Tabela 88 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste6x Atenol.....	125
Tabela 89 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Atenol.....	126
Tabela 90 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste7x Atenol.....	126
Tabela 91 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Atenol.....	126
Tabela 92 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste1x Renitec.....	127
Tabela 93 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Renitec.....	127
Tabela 94 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste2x Renitec.....	127
Tabela 95 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Renitec.....	128
Tabela 96 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste3x Renitec.....	128
Tabela 97 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Renitec.....	128
Tabela 98 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste4x Renitec.....	129
Tabela 99 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Renitec.....	129

Tabela 100 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste5x Renitec.....	129
Tabela 101 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Renitec.....	130
Tabela 102 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste6x Renitec.....	130
Tabela 103 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Renitec.....	130
Tabela 104 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste7x Renitec.....	131
Tabela 105 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Renitec.....	131
Tabela 106 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste8x Renitec.....	131
Tabela 107 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste8x Renitec.....	132
Tabela 108 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste1x Capoten .....	132
Tabela 109 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Capoten .....	132
Tabela 110 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste2x Capoten .....	133
Tabela 111 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Capoten .....	133
Tabela 112 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste3x Capoten .....	133
Tabela 113 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Capoten .....	134
Tabela 114 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste4x Capoten .....	134
Tabela 115 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Capoten .....	134
Tabela 116 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste5x Capoten .....	135
Tabela 117 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Capoten .....	135
Tabela 118 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste6x Capoten .....	135
Tabela 119 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Capoten .....	136
Tabela 120 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste7x Capoten .....	136
Tabela 121 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Capoten .....	136
Tabela 122 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste1x Cozaar 50mg .....	137
Tabela 123 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Cozaar 50mg .....	137
Tabela 124 - ANOVA do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ do estudo Teste2x Cozaar 50mg .....	137
Tabela 125 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Cozaar 50mg .....	138



Tabela 126 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste3x Cozaar 50mg .....	138
Tabela 127 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Cozaar 50mg .....	138
Tabela 128 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste1x Cozaar 100mg .....	139
Tabela 129 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Cozaar 100mg .....	139
Tabela 130 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste2x Cozaar 100mg .....	139
Tabela 131 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Cozaar 100mg .....	140
Tabela 132 - ANOVA do parâmetro $C_{\text{máx}}$ do estudo Teste3x Cozaar 100mg .....	140
Tabela 133 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Cozaar 100mg .....	140

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida. .....	58
Figura 2 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida. .....	58
Figura 3 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol. ....	63
Figura 4 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol. ....	63
Figura 5 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol. ....	70
Figura 6 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol. ....	71
Figura 7 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril. ....	79
Figura 8 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril. ....	80
Figura 9 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril. ....	88
Figura 10 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril. ....	89
Figura 11 - Intervalos de confiança do parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 50mg.....	94

Figura 12 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 50mg.....	94
Figura 13 - Intervalos de confiança do parâmetro C <sub>máx</sub> das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 100mg.....	97
Figura 14 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 100mg.....	97

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Seleção de estudos para a metanálise .....	53
Quadro 2 – Seleção de estudos para a metanálise da Hidroclorotiazida .....	55
Quadro 3 – Seleção de estudos para a metanálise do Cloridrato de Propranolol ....	60
Quadro 4 – Seleção de estudos para a metanálise do Atenolol .....	65
Quadro 5 – Seleção de estudos para a metanálise do Maleato de Enalapril .....	74
Quadro 6 – Seleção de estudos para a metanálise do Captopril .....	83
Quadro 7 – Seleção de estudos para a metanálise da Losartana Potássica.....	91

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de Variância

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BD/BE - Biodisponibilidade e Bioequivalência

COBIO - Coordenação de Bioequivalência

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

DM - Diabetes Mellitus

EQFAR - Equivalência Farmacêutica

FDA - Food and Drug Administration

FINEP - Financiadora de Empresas e Projetos

GGMED - GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS

HA – Hipertensão Arterial

MS - Ministério da Saúde

OMC - Organização Mundial do Comércio

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PRAHADM - Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde

SINEB - Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência

SUS - Sistema Único de Saúde

TRIPS - Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights

UNDOC - Unidade de Documentação da Anvisa

## GLOSSÁRIO

**ASC<sub>0-t</sub>** - área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo do fármaco e/ou metabólito, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t, onde t é o tempo relativo à última concentração do fármaco e/ou metabólito determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação);

**Bioequivalência** - Duas formas farmacêuticas são ditas bioequivalentes quando, ao serem administradas ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentarem diferenças significativas em relação à biodisponibilidade (1).

**Biodisponibilidade** - “indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina” (2).

**C<sub>max</sub>** - Concentração plasmática máxima - concentração mais elevada observada no experimento, é diretamente proporcional ao montante total de droga absorvido pelo organismo, além de ser uma medida muito relacionada à velocidade de absorção.

**Crossover** - delineamento cruzado. Tipo de delineamento estatístico que compara os efeitos de diferentes tratamentos em um mesmo indivíduo em períodos diferentes de tempo. Cada indivíduo é usado como seu próprio controle, utilizando-se produtos em períodos diferentes, e comparando os resultados em cada indivíduo.

**DCB** - Denominação Comum Brasileira - “denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária” (2).

**DCI** - Denominação Comum Internacional - “denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde” (2).

**Equivalência terapêutica** - dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos in vitro.

**Equivalentes farmacêuticos** - são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

**Intercambiabilidade** – (ou permutabilidade) o poder de permutação, ou seja, a troca de um medicamento de referência por um equivalente terapêutico, desde de que, sejam comprovados essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança.

**Metanálise** - A meta-análise (sinônimos: *quantitative review*; *pooling*; *quantitative synthesis*) é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos. O termo também é utilizado para se referir a revisões sistemáticas que utilizam a meta-análise (3).

**Revisão sistemática** - A revisão sistemática (sinônimos: *systematic overview*; *overview*; *qualitative review*) é uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos, e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão. Os métodos estatísticos (meta-análise) podem ou não ser utilizados na análise e na síntese dos resultados dos estudos incluídos (3).

**Medicamento** - “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (4). É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

**Medicamentos bioequivalentes** - são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

**Medicamento Genérico** - “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de

exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI” (2).

**Medicamento inovador** - medicamento comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem, ou o primeiro medicamento a descrever um novo mecanismo de ação, ou aquele definido pela ANVISA que tenha comprovado eficácia, segurança e qualidade.

**Medicamento Similar** - “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (2).

**Medicamento Referência** - “medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro” (2).



## 1 INTRODUÇÃO

Quando um medicamento de referência perde sua patente, os laboratórios e indústrias farmacêuticas que produzem genéricos submetem processos solicitando autorização para produzirem cópias desse medicamento de referência. Nenhum genérico pode ser produzido antes que o órgão regulador (FDA – Food and Drug Administration nos EUA e ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil) determine que ele tenha um desempenho tão bom quanto o medicamento de referência, com base em uma série de critérios, entre eles, um teste de bioequivalência. Considerar que um genérico é bioequivalente a um medicamento de referência é assumir que eles terão efeitos terapêuticos equivalentes (5).

Com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo no mercado e de fomentar o acesso da população a esses produtos, foram estabelecidos, em 1999, os medicamentos genéricos. Sua intercambiabilidade com o medicamento de referência é assegurada por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência (6).

Segundo a ANVISA o genérico é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (7).

Na legislação atual os ensaios de biodisponibilidade relativa e bioequivalência realizados não garantem a intercambiabilidade entre genéricos e similares, embora ambos tenham demonstrado ser bioequivalentes ao mesmo medicamento referência. Entretanto, é comum que os pacientes substituam não apenas medicamento de referência pelo genérico ou similar correspondente, mas também um genérico por outro genérico, ou um genérico por um similar (8).

Além disso, a segundo a Resolução RDC 51/2007, da ANVISA, que trata da dispensação de medicamentos, é permitido ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento de referência prescrito pelo genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo prescritor. Em casos de prescrição de medicamentos

pela Denominação Comum Brasileira ou Denominação Comum Internacional poderão ser dispensados tanto o medicamento de referência quanto os genéricos ou similares correspondentes (9).

No entanto não está estabelecido se um genérico pode ser trocado por outro. Nesse sentido, surge a proposta da metanálise, com o intuito de reunir resultados de diversos estudos de bioequivalência de um mesmo princípio ativo, e gerar informações capazes de evidenciar ou não, a intercambiabilidade entre várias formulações de um mesmo fármaco.

Para a maioria dos produtos, incluindo grande parte das formas farmacêuticas sólidas, a intercambiabilidade deve ser demonstrada pela evidência de conformidade com as especificações da farmacopéia, pela garantia da implementação das Boas Práticas de Fabricação, e por último, pela comparação das biodisponibilidades ente os produtos, ou seja, a comprovação da bioequivalência (10).

Segundo Chow e Liu (5), a intercambiabilidade entre medicamentos pode ser classificada de duas formas: a *prescribability* que se refere à escolha do médico em prescrever um medicamento apropriado a novos pacientes, entre uma série de produtos disponíveis; a e a *switchability*, ou permutação entre medicamentos, que está relacionada à troca de um medicamento que já esteja alcançando nível de concentração constante, seguro e eficaz, por outro produto alternativo em um mesmo paciente.

Considerando o problema da intercambiabilidade entre um medicamento de referência e seus genéricos, sob o ponto de vista da regulamentação do FDA e da ANVISA, um paciente poderá trocar um medicamento de referência por um genérico se este último demonstrar ser bioequivalente com o primeiro, baseado em um teste de bioequivalência, considerando o cálculo da bioequivalência média. Por outro lado, os órgãos regulatórios não indicam que um paciente possa trocar um genérico por outro (também genérico), mesmo tendo ambos demonstrados ser bioequivalentes com o medicamento de referência. Surge então, uma interessante questão para médicos e pacientes: Até que ponto medicamento de referência e suas cópias genéricas podem ser usados intercambiavelmente? (5).

Recentemente, cada vez mais medicamentos genéricos estão aparecendo no mercado, a qualidade, segurança e eficácia dos genéricos se tornam conceitos de

preocupação pública, pois um paciente poderá trocar um genérico por outro dentro de um tratamento. Essa situação é particularmente comum em países em desenvolvimento como o Brasil, onde o genérico foi instituído de forma a se apresentar com preços mais acessíveis para a população.

Na medida em que cresce a oferta de genéricos de um mesmo fármaco de referência, deve-se aumentar a preocupação com os parâmetros de biodisponibilidade dos mesmos, pois os consumidores podem substituí-los em um tratamento, principalmente naqueles de uso contínuo. Dessa forma, a segurança desses produtos torna-se uma questão importante, não somente porque o número de genéricos aprovados de um mesmo medicamento de referência pode ser superior a 160 (nos Estados Unidos), como também porque, esses medicamentos não são idênticos em termos de ingredientes inativos, que podem variar de uma versão para outra. Essa é uma área na bioequivalência normalmente ignorada, mas que realmente carece de imediata atenção (5).

A ANVISA tem em seu poder todos os dados relativos de estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa já realizados e poderia aplicar meta-análise para avaliar a intercambiabilidade entre genéricos diferentes do mesmo referência. Isto poderia aumentar a segurança da população no uso de tais medicamentos (8).

Observa-se uma homogeneidade nos delineamentos experimentais e métodos empregados nos estudos de bioequivalência realizados para o registro de medicamentos. Estes são geralmente realizados sob delineamento cruzado de dois períodos, duas seqüências e dois tratamentos (R e T), com o número de voluntários não muito diferentes para os tipos de fármaco. Além disso, nesses estudos, a bioequivalência é geralmente determinada pelo método da bioequivalência média. Portanto, a semelhança existente na condução desses ensaios proporciona condições ideais para a realização da metanálise.

Dessa forma, sugere-se a metanálise como um instrumento útil para o monitoramento da performance e qualidade dos medicamentos genéricos e similares no Brasil. Pelo fato dos genéricos existirem no país há apenas dez anos e a exigência para similares realizarem estudos de bioequivalência ser ainda mais recente (2003), esse tipo de análise torna-se bastante útil no aperfeiçoamento dos critérios para concessão de registro, ou mesmo como uma ferramenta para o monitoramento de genéricos e similares pós-registro. Essa questão merece a devida

ênfase, pelo fato de que, quanto mais surgirem genéricos para um mesmo produto de referência, mais subsídios técnicos deverão ser investigados e implementados, com o objetivo de validar com segurança a intercambiabilidade. Isso se aplica especialmente no caso de medicamentos que tratam doenças crônicas e são de uso contínuo, onde a substituição por uma nova cópia pode não proporcionar os níveis de absorção necessários pelo organismo para alcançar resultados terapêuticos desejados.

Uma outra aplicação importante para a metanálise remete-se ao monitoramento da qualidade do próprio medicamento de referência, uma vez que, o órgão regulador dispõe de dados de diversos estudos de bioequivalência, que obrigatoriamente utilizam o mesmo produto de referência como parâmetro. Nesse sentido, a metanálise viria complementar as medidas já adotadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária na busca pela qualidade dos medicamentos, como a verificação das boas práticas de fabricação e realização de inspeções periódicas em plantas fabris, centros de bioequivalência e equivalência farmacêutica (11).

Tendo em vista o fato dos órgãos reguladores se basearem apenas no critério da bioequivalência média, e não exigirem os cálculos da bioequivalência individual e populacional, que garantem a intercambiabilidade em diferentes abordagens (*prescribability* e *switchability*), Chow e Liu (12) sugerem uma metanálise combinando dados de diferentes estudos de bioequivalência, no intuito de proporcionar uma revisão sistemática da bioequivalência entre produtos genéricos e de referência.

A metanálise já foi utilizada em estudos de bioequivalência de imunossupressores (micofenolato de mofetil) para subsidiar profissionais médicos e pacientes na escolha entre formulações do mesmo medicamento, garantindo exposição equivalente ao micofenolato (13). Esse estudo concluiu que a intercambiabilidade foi possível entre duas diferentes formulações de micofenolato.

Dessa forma, o emprego do método da metanálise pela ANVISA, forneceria indicações sobre a intercambiabilidade entre genéricos e similares aprovados e possibilitaria ações no sentido de garantir a eficácia e segurança dos tratamentos medicamentosos para a população. Desta forma, a metanálise de ensaios de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência deve ser considerada uma ferramenta valiosa no aperfeiçoamento da política de medicamentos do Brasil (8).

Uma classe de medicamentos que merece uma atenção especial é a dos anti-hipertensivos, pois além de serem utilizados por aproximadamente 20% da população brasileira, existem hoje no mercado brasileiro mais de 191 medicamentos genéricos e similares utilizados no tratamento da hipertensão arterial dos princípios ativos selecionados para este trabalho, boa parte deles disponibilizados no programa de Farmácia Popular (14). Considerando que esses medicamentos são de uso contínuo, principalmente por indivíduos de faixa etária mais elevada, onde a prevalência de hipertensão arterial é extremamente elevada, estando próximo a 60%, a determinação da intercambiabilidade entre os mesmos é de extrema importância do ponto de vista de farmacovigilância.

Nesse sentido, com o objetivo de se avaliar a segurança na intercambiabilidade entre diferentes anti-hipertensivos, esse trabalho aplicou uma revisão sistemática de vários estudos de bioequivalência realizados com anti-hipertensivos produzidos por diferentes laboratórios.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Capítulo 1**

#### **2.1.1 Medicamentos Genéricos, política, provas de bioequivalência**

A política de saúde no Brasil, que inclui a Política Nacional de Medicamentos, a criação da ANVISA, a promulgação da lei de medicamentos genéricos, bem como a publicação das resoluções que estabelecem os critérios técnicos para seu registro, revolucionou o mercado farmacêutico brasileiro na última década, introduzindo vários conceitos como equivalência farmacêutica e terapêutica e biodisponibilidade, aliados a certificação de boas práticas de fabricação e controle de qualidade (15).

Nesse contexto, com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo no mercado e de fomentar o acesso da população a estes produtos, foram estabelecidos, em 1999, os medicamentos genéricos, por meio da promulgação da Lei nº 9.787 (2).

Os genéricos surgiram inicialmente nos países onde existiam leis de proteção de patentes para medicamentos. Nesses países, como por exemplo: Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, esses produtos representam mais de 40% do mercado de medicamentos. Na América Latina esse processo é mais recente devido à maior parte dos países não incluírem patentes de medicamentos em suas legislações até 1994, quando foi aprovado o acordo TRIPS na Organização Mundial do Comércio (OMC). Consequentemente, o fato mais comum, até a implementação dos genéricos, era o registro por similaridade (mesmo fármaco, mesma dose, porém com nome comercial), sem a comprovação da equivalência terapêutica (16).

Em 1998 o mercado brasileiro de medicamentos era o sétimo do mundo em faturamento, tendo movimentado US\$ 10,3 bilhões. Em unidades vendidas, ocupando a quarta posição mundial. Entretanto, apenas 16% da população brasileira compunham o mercado comprador, e 65 milhões de brasileiros não tinham acesso aos medicamentos. Visando alterar essa situação, foi publicado em 1993, o Decreto 793, determinando a prescrição de medicamentos pela denominação genérica e o destaque da denominação genérica nas embalagens (17).

A política de medicamentos genéricos faz parte das diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos, sendo que o registro e uso desses produtos deveriam ser progressivamente levados a efeito, respaldados pelos seguintes itens: (i) estabelecimento dos requisitos nacionais para a demonstração da equivalência terapêutica, principalmente em relação à biodisponibilidade; (ii) levantamento e utilização da infra-estrutura e da capacidade do país para realização de estudos de bioequivalência disponível na rede de laboratórios; (iii) identificação de mecanismos de incentivo à produção de medicamentos genéricos; (iv) estabelecimento de regulamentação referente à comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos genéricos em todo território nacional (18).

Com a Lei nº 9.787 (2), de 10 de fevereiro de 1999, foram efetivamente instituídos os genéricos no Brasil, criando-se as condições e as bases legais para a sua implantação, de acordo com normas adotadas pela Organização Mundial de Saúde, países da Europa, Estados Unidos e Canadá. Essa lei estabeleceu a exigência de testes de bioequivalência e biodisponibilidade para a certificação dos produtos e liberação para comercialização, e dessa forma, a implantação do medicamento genérico passou a ser considerada prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde.

A Resolução nº 251/1997 do Conselho Nacional de Saúde - CNS, que aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, estabelece os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência no mesmo âmbito de pesquisas com novos fármacos (fases I, II, III e IV).

Visando garantir a comparação na qualidade entre os medicamentos genéricos brasileiros e seus congêneres fabricados no mundo, a legislação brasileira foi estabelecida com base nas legislações mais avançadas como a dos Estados Unidos (FDA) e a do Canadá (Health Canada), onde os genéricos estão consolidados como substitutos perfeitos, de baixo custo, quando comparados aos medicamentos de referência (2, 19).

Os critérios e procedimentos para a concessão dos registros foram definidos na Resolução 391 (20), de 09 de agosto de 1999, sob a consideração da necessidade de assegurar a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos genéricos,

bem como garantir a intercambiabilidade com os respectivos produtos escolhidos pela ANVISA como medicamentos referência.

A Resolução RDC n° 391/1999 (20), foi revisada cerca de um ano e meio após a sua publicação, gerando a Resolução RDC n° 10/2001 (21), a partir da qual iniciou-se um processo de revisão sistemático do regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos. Em 2002 houve a publicação da Resolução n° RDC 84 (22), que transformou em guias independentes os anexos da Resolução n° RDC 10/2001, para facilitar futuras atualizações. Subseqüentes revisões deram origem aos regulamentos RDC n°135/2003 (23) e a RDC n° 16/2007 (7), válidas até o momento.

No início da política de medicamentos genéricos no Brasil os centros de pesquisa não estavam estruturados para a realização dos estudos de bioequivalência. Como forma de fomentar o desenvolvimento de centros de bioequivalência a Anvisa procurou nas Universidades e Hospitais Públicos, pesquisadores com experiência na área de farmacologia clínica e farmacocinética para estruturação dentro daquelas instituições, de Centros de pesquisa de medicamentos. Nos anos de 2000 a 2001 a Anvisa financiou cerca de 18 instituições públicas estruturando-as para o desenvolvimento técnico e científico com o objetivo de investirem na pesquisa e prestarem serviços às Indústrias Farmacêuticas suprimindo assim a demanda de estudos de bioequivalência no país (24).

Os regulamentos publicados pela Anvisa a partir do ano de 1999, gerou uma demanda para a realização de estudos de bioequivalencia. Naquele momento mais de 70% dos estudos apresentados nos processos de registro eram realizados em Centros Internacionais, atualmente com o desenvolvimento dos Centros de pesquisas do País esse panorama mudou, sendo que mais de 80% dos estudos são realizados em Centros nacionais (24).

No período de março de 2002 a maio de 2003, a Anvisa promoveu amplo estudo e elaboração de novos regulamentos técnicos, que culminou na publicação de diversas resoluções. Além disso, uma nova revisão do regulamento técnico de medicamentos genéricos foi realizada, assim como houve a adoção de nova regulamentação para medicamentos novos e similares no país (25).



As revisões ocorridas em 2003 foram especialmente importantes, pois incluiu a atualização de regulamentos técnicos para o registro de outras categorias de medicamentos, similares e novos. Com a publicação das Resoluções RDC nº 133/2003 (26) e 134/2003 (27), passou-se a exigir a comprovação de equivalência terapêutica – mais uma vez, por meio de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência – aos medicamentos que fossem registrados como similares. Aqueles já disponíveis no mercado receberam um prazo para adequação de acordo com sua classe terapêutica e riscos inerentes. Algumas modalidades de medicamentos novos, como nova associação medicamentosa, nova concentração ou mesmo, nova forma farmacêutica também puderam apresentar resultados de ensaios de biodisponibilidade comparativa como substituição ou complementação de ensaios clínicos.

### **2.1.2 Medicamentos alvo do estudo, programa de anti-hipertensivos do Ministério da Saúde**

Estimativas para a prevalência da hipertensão arterial no Brasil não são muito precisas, por falta de um estudo de base populacional que englobe todo o País. Porém, um estudo que avaliou a prevalência de hipertensão no Brasil, em adultos, a partir de 1990, concluiu que as taxas de prevalência mostraram que cerca de 20% dos adultos apresentam hipertensão, sem distinção por sexo, mas também com evidente tendência de aumento com a idade (28).

Considerando o conjunto da população adulta das capitais brasileiras e do Distrito Federal, observa-se que mais mulheres (25,1%) do que homens (20,3%) referem o diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial. Em ambos os sexos, a referência a diagnóstico de hipertensão arterial aumenta com a idade. Na população acima de 55 anos, 49% são hipertensas (29), conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Percentual de indivíduos que referem diagnóstico médico de hipertensão arterial no conjunto da população adulta das capitais dos estados e no Distrito Federal, por sexo, segundo idade, 2007 (29).

Idade (anos)	Total %	Masculino %	Feminino %
18 a 24	5,7	4,5	6,9
25 a 34	10,6	10,4	10,9
35 a 44	19,4	18,1	20,6
45 a 54	36,1	34,9	37,1
55 a 64	49	45,9	51,4
65 e mais	57,7	49,4	62,9

Tendo em vista o grande impacto da morbimortalidade cardiovascular na população brasileira, que tem a hipertensão e o diabetes como importantes fatores de risco, o Ministério da Saúde implantou no ano de 2002, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus (PRAHADM). Esse plano visava o desenvolvimento de ações referentes à promoção da saúde e à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis voltadas para os portadores dessas condições (30).

O PRAHADM teve por objetivo estabelecer diretrizes e metas para a reorganização no Sistema Único de Saúde (SUS), investindo na atualização dos profissionais da rede básica, oferecendo a garantia do diagnóstico do diabetes e da hipertensão, proporcionando a vinculação dos pacientes diagnosticados às unidades de saúde para tratamento e acompanhamento e promovendo a reestruturação e a ampliação do atendimento resolutivo e de qualidade para os portadores dessas doenças (31).

Dentre os objetivos específicos do PRAHADM (30) consta: *“Garantir o acesso dos portadores de Hipertensão Arterial-HA e Diabetes Mellitus-DM aos medicamentos incluídos no elenco mínimo definido pelo MS”*.

O Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Políticas de Saúde, em parceria com o CONASS e CONASEMS, traçou estratégias complementares ao processo de aquisição e disponibilização desses medicamentos considerados essenciais pela OMS e presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME (32) do Brasil. Para o tratamento da hipertensão, foram considerados como medicamentos de primeira linha a hidroclorotiazida 25 mg, o captopril 25 mg e o propranolol 40 mg. A última revisão da RENAME (32), em 2008, incluiu Losartana potássica na classe de anti-hipertensivos antagonistas de receptores de angiotensina.

Dando prosseguimento às ações do PRAHADM, em 2002 foi publicada a portaria que instituiu o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus (33). Este Programa prevê a distribuição dos medicamentos considerados essenciais para os portadores de HA e DM de forma contínua para as unidades básicas de saúde. Dessa forma, ficou definida como responsabilidade da esfera de gestão federal, a aquisição e o fornecimento dos medicamentos padronizados, de forma a contemplar a necessidades de todos os pacientes cadastrados.

De acordo com o Ministério da Saúde (34), até o final do ano de 2007, 4.801 municípios brasileiros aderiram ao Hiperdia (sistema de informações destinado ao cadastro de portadores de HA e DM, para garantir o fornecimento de medicamentos do elenco básico), o que equivale a 86,3% do total. O total de usuários cadastrados desde a implantação do sistema é de sete milhões de pacientes, o que corresponde a 31,4% do número de hipertensos e diabéticos em nível nacional estimado ao início do programa. Do total de indivíduos cadastrados, no ano de 2007, 84,7% encontra-se em tratamento medicamentoso, com esquema de um, dois ou até três medicamentos para hipertensão ou com medicação para diabetes (35).

No ano de 2007, foram cadastrados ao todo, 939.369 pacientes no Programa (34). Os medicamentos mais utilizados neste ano foram o Captopril (470.489 usuários), Hidroclorotiazida (437.463 usuários) e Propanolol (143.576 usuários) com uma média de utilização de 2,2, 1,0 e 1,8 comprimidos diários por usuário cadastrado respectivamente.

Com o objetivo de atingir aquela parcela da população que não busca assistência no SUS, mas, tem dificuldade para manter tratamento medicamentoso devido ao alto preço dos remédios, o Ministério da Saúde em 2004, desenvolveu o Programa Farmácia Popular, em um sistema de co-participação. Isto significa que governo federal e pacientes dividirão as despesas, sendo que o governo arcará com 90% do valor de referência do medicamento (36).

No elenco da Farmácia Popular constam 107 itens para as doenças mais comuns na população brasileira, dentre eles analgésicos, antihipertensivos, medicamentos para diabetes, colesterol, gastrite entre outros, etc. Hoje no país já são 521 farmácias unidades próprias em 405 municípios, que fazem uma média de 950 mil atendimentos por mês. Todas são implantadas por meio de uma parceria do

Ministério da Saúde e da Fiocruz com Estados e Municípios e instituições filantrópicas (36).

Estima-se em 16,8 milhões o número de brasileiros, com idade igual ou superior a 40 anos, que sofrem de hipertensão. Desse total, cerca de 7,7 milhões estão cadastrados no SUS e já recebem os medicamentos gratuitamente. Em 2002, 25.464 pessoas morreram porque sofriam com hipertensão. A hipertensão causa mais mortes que a soma dos óbitos por câncer de mama (9.082 óbitos), câncer da próstata (8.389) e leucemia (4.816) no Brasil, no período de um ano.(37)

Em 2005, o SUS gastou R\$ 295,8 milhões com 586,6 mil internações hospitalares por diabetes, hipertensão e agravos associados, como doença cardíaca e renal hipertensiva, infarto e acidente vascular cerebral. Para o tratamento de hipertensão, o ministério distribuiu, em 2005, 5,6 bilhões de medicamentos, um crescimento de 65,24%, em relação a 2004. (37)

De acordo com as regras estabelecidas do programa Farmácia Popular o paciente hipertenso poderá adquirir a quantidade de medicamentos suficientes para 30 dias de tratamento, de acordo com a prescrição médica em qualquer farmácia credenciada ao programa. O Ministério da Saúde pagará ao estabelecimento conveniado 90% do Valor Referencial do produto e o cidadão o valor restante para completar o preço de venda do medicamento prescrito, conforme estabelecido pela Portaria nº 1.414. Os valores referenciais dos medicamentos para hipertensão estão descritos na Tabela 2 (38).

Tabela 2 – Composição do preço dos medicamentos antihipertensivos do Programa Farmácia Popular (38).

Princípio Ativo	Conc.	Unidade	VR da Uf (R\$)	% do VR para o MS	Valor a débito do MS
Captopril	25mg	Comprimido	0,41	90	0,37
Maleato de enalapril	10mg	Comprimido	0,56	90	0,50
Cloridrato de propranolol	40mg	Comprimido	0,11	90	0,10
Atenolol	25mg	Comprimido	0,26	90	0,23
Hidroclorotiazida	25mg	Comprimido	0,16	90	0,14

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007.

## 2.2 Capítulo 2

### 2.2.1 Revisão Sistemática e a Metanálise

Metanálise é um método quantitativo para combinar sistematicamente o resultado de pesquisas anteriores para se chegar a conclusões sobre o objeto da pesquisa. O termo foi definido por Glass (1976), através do prefixo Grego “meta” que significa “transcender” e a palavra analise. A combinação estatística de dados de múltiplos estudos data da década de 1930, Fisher (1932), Cochran (1937) e Pearson (1938), com aplicações na área agrícola (39).

O desenvolvimento da metanálise se deu pela percepção de que estudos de revisão da literatura eram narrativos e muitas vezes aplicavam critérios subjetivos de seleção. A disseminação do uso da metanálise em medicina coincidiu com o aumento do número de ensaios clínicos randomizados nas pesquisas médicas (39).

A metanálise tem sido progressivamente reconhecida como um instrumento de grande importância para a avaliação de tratamentos e baseia-se na apreciação exaustiva de fatos existentes sobre os efeitos terapêuticos, proporcionando uma metodologia formal para revisões sistemáticas e reproduzíveis da literatura científica. Através da combinação dos resultados de vários ensaios clínicos, esse tipo de estudo pode também evidenciar diferenças entre tratamentos que não poderiam ser demonstradas devido a dimensões insuficientes das amostras estudadas.

Segundo Dersimonian (40), a metanálise pode ser definida como uma análise estatística de uma coleção de resultados analíticos com a finalidade de integrar esses resultados, geralmente utilizada para reforçar evidências sobre a eficácia de um tratamento, visto que, combina as informações de vários estudos realizados separadamente.

A revisão sistemática e a metanálise são metodologias de síntese quantitativa que vêm sendo desenvolvidas nas duas últimas décadas na área da saúde em associação com o incremento das atividades de avaliação de tecnologia de saúde (41).

A revisão sistemática é uma revisão de estudos, através de uma abordagem sistemática, que objetiva reduzir viés, ou seja, evitar que seja distorcido o tamanho

do efeito estudado. A metanálise é uma forma de revisão sistemática na qual ocorre uma análise estatística que combina e integra os resultados de estudos independentes, com o objetivo de extrair uma medida sumária do efeito analisado. Esse tipo de análise possibilita: resolver incertezas quando os estudos disponíveis são discordantes, melhorar a estimativa do tamanho do efeito e incrementar o poder estatístico para os pacientes em geral e para subgrupos de pacientes (42, 43, 44).

A revisão sistemática busca sintetizar resultados de estudos sobre benefícios e efeitos adversos de tecnologias baseando-se em estudos disponíveis de boa qualidade, constituindo-se em uma metodologia importante para a elaboração de uma avaliação tecnológica. Utiliza uma abordagem sistemática que objetiva evitar que seja distorcido o tamanho do efeito estudado, provendo uma base científica para a tomada de decisão não só de clínicos, mas de planejadores e gerentes. A metanálise é uma forma de revisão sistemática na qual é efetuada uma combinação quantitativa dos resultados de vários estudos, para a obtenção de uma estimativa única do resultado, ou seja, uma medida sumária do(s) efeito(s) analisado(s) (44, 45).

Ainda segundo Silva, as revisões sistemáticas/metanálises também examinam outras fontes de heterogeneidade de resultados entre os estudos, como a heterogeneidade clínica, no sentido de avaliar a combinabilidade das pesquisas, antes de calcular as medidas sumárias (41).

Os procedimentos sistemáticos e explícitos definidos na identificação de estudos distinguem a metanálise da revisão de literatura qualitativa. Sendo sistemática, reduz o viés, sendo explícito, garante a reprodutibilidade (45). O objetivo ao definir critérios de elegibilidade é garantir a reprodução de uma metanálise e reduzir o viés de seleção dos estudos. Um outro analista diante da mesma literatura identificada, aplicando os mesmos critérios de seleção deve ser capaz de selecionar o mesmo conjunto de estudos.

Os dados devem ser obtidos através de formulários estruturados desenvolvidos para a pesquisa, que devem ter sido testados para garantir que todas as informações necessárias serão obtidas de forma sistematizada. A análise inclui o uso de um teste estatístico de homogeneidade. Caso haja homogeneidade, uma estimativa sumária do tamanho do efeito pode, então, ser estimada. Esta estimativa geralmente inclui a construção de um intervalo de confiança (ex. 95%) (39).

A idéia da metanálise proposta por Chow e Liu (12) no ano de 1997 é a de prover uma revisão sistemática da bioequivalência entre medicamentos genéricos baseada nos dados de estudos de bioequivalência independentes. O propósito é avaliar não só a bioequivalência entre os genéricos do mesmo medicamento de referência, mas prover uma ferramenta para monitorar a performance dos genéricos aprovados para um mesmo produto de referência. A metanálise pode ainda, servir para reduzir o viés e aumentar o poder estatístico para estimação do verdadeiro efeito do medicamento. Trata-se de uma área normalmente ignorada na bioequivalência, mas que realmente necessita de uma atenção especial.

Esse trabalho tem por objetivo propor uma metodologia adicional à ANVISA para avaliação da qualidade dos medicamentos candidatos a genéricos e similares, apresentando ferramentas que possibilitem a comparação sistemática das medidas de biodisponibilidade de vários estudos de um mesmo fármaco.

Considerando que a metanálise é uma ferramenta importante que pode possibilitar a comparação sistemática das medidas de biodisponibilidade de vários estudos de um mesmo fármaco, o objetivo desse trabalho foi o de propor o uso da metanálise como uma metodologia adicional à ANVISA para avaliação da qualidade dos medicamentos candidatos a genéricos e similares, possibilitando a intercambiabilidade segura entre os mesmos.

### **2.2.2 O Modelo Estatístico da Bioequivalência**

O planejamento *crossover*, ou delineamento cruzado, compara efeitos de diferentes tratamentos em um mesmo indivíduo em períodos diferentes de tempo. No caso da bioequivalência, cada voluntário é usado como seu próprio controle, administrando os medicamentos em diferentes períodos, e comparando os resultados em cada voluntário.

Nas análises abordadas nesse trabalho, é considerado o planejamento *crossover* composto por dois tratamentos (teste e referência) e dois períodos. Tal planejamento é caracterizado por dividir aleatoriamente as unidades experimentais (voluntários) em dois grupos nos quais são aplicadas seqüências diferentes de tratamentos (RT

ou TR). Diante das considerações, segue a definição do modelo estatístico empregado para avaliação da bioequivalência.

Seja  $Y_{ijk}$  a resposta (por exemplo, ASC, Cmax) do  $i$ -ésimo indivíduo na  $k$ -ésima seqüência no  $j$ -ésimo período:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + R_{(j-1,k)} + \varepsilon_{ijk} \quad (2.2.2.1)$$

onde:

- $\mu$ : média geral;
- $S_{ik}$ : efeito aleatório do  $i$ -ésimo indivíduo na  $k$ -ésima seqüência, onde  $i$  (indivíduo) = 1, 2, ...,  $n_k$  e  $k$  (seqüência) = 1, 2, ...,  $g$ ;
- $P_j$ : efeito fixo do  $j$ -ésimo período,  $j = 1, \dots, p$  tal que  $\sum_j P_j = 0$ ;
- $F_{(j,k)}$ : efeito fixo da formulação administrada na  $k$ -ésima seqüência e  $j$ -ésimo período tal que,  $\sum F_{(j,k)} = 0$ ;
- $R_{(j-1,k)}$ : efeito residual fixo de primeira ordem da formulação administrada na  $k$ -ésima seqüência e  $(j-1)$ -ésimo período, tal que  $R_{(0,k)} = 0$  e  $\sum R_{(j-1,k)} = 0$ ;
- $\varepsilon_{ijk}$ : erro aleatório (intra-indivíduo), para a observação  $Y_{ijk}$ .

Assume-se que  $\{S_{ik}\}$  são independentes, identicamente distribuídos (i.i.d) com média zero e variâncias  $\sigma_s^2$  e  $\{\varepsilon_{ijk}\}$  são independentes, identicamente distribuídos (i.i.d) com média zero e variâncias  $\sigma_e^2$ . Assume-se também que  $\{S_{ik}\}$  e  $\{\varepsilon_{ijk}\}$  são mutuamente independentes. As estimativas de  $\sigma_s^2$  são geralmente usadas para explicar a variabilidade inter-indivíduos (entre voluntários), enquanto que as estimativas de  $\sigma_e^2$  são usadas para descrever a variabilidade intra-indivíduos (dentro de voluntários), para determinado formulação (R ou T).

Considerando o modelo definido em (2.2.1.1), para avaliar a bioequivalência deve-se construir um intervalo de confiança para a razão das médias  $\mu_T/\mu_R$  de cada parâmetro farmacocinético (Cmax e ASC). Se tal intervalo com 90% de confiança estiver contido entre (80%, 125%), pode-se concluir pela bioequivalência média das formulações.



O objetivo da análise de variância é estudar a variabilidade nos dados observados. Para tal, a soma de quadrados total das observações ( $SS_{total}$ ) é particionada em componentes dos efeitos fixos e dos efeitos aleatórios. Por exemplo, para o delineamento *crossover* 2x2 devemos particionar a soma total das  $2(n_{h1} + n_{h2})$  observações de um estudo  $h$ , em componentes dos efeitos residuais, do efeito de período, do efeito de droga e do erro. Os valores  $n_{h1}$  e  $n_{h2}$  representam respectivamente os tamanhos das amostras para os períodos 1 e 2 e seqüência  $k$ . O método de análise de variância é útil na inferência dos efeitos do modelo definido em (2.2.1.1), sob as devidas suposições de normalidade. A tabela de análise de variância (ANOVA) e respectivas inferências são apresentadas a seguir:

Tabela 3 - Análise de variância para um delineamento *crossover* 2x2

<b>Fonte</b>	<b>g.l.</b>	<b>SQ</b>	<b>QM=SQ/g.l.</b>	<b>Estatística F</b>
<b>Inter-indivíduos</b>				
<i>Residual (Seqüência)</i>	1	$SQ_{residual}$	$QM_{residual}$	$F_r$
<i>Erro (inter)</i>	$n_1 + n_2 - 2$	$SQ_{inter}$	$QM_{inter}$	
<b>Intra-indivíduos</b>				
<i>Droga</i>	1	$SQ_{droga}$	$QM_{droga}$	$F_d$
<i>Período</i>	1	$SQ_{período}$	$QM_{período}$	$F_p$
<i>Erro (intra)</i>	$n_1 + n_2 - 2$	$SQ_{intra}$	$QM_{intra}$	
<b>Total</b>	$2(n_1 + n_2) - 1$	$SQ_{total}$		

A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento). O nível descritivo (valor  $p$ ) para o efeito de seqüência deve ser maior que 0,10 para indicar ausência de efeito significativo entre os grupos. Para os efeitos de período e medicamento um valor- $p$  maior que 0,05 indica ausência de efeito significativo.

### 2.2.3 O Método de Chow e Liu para a Meta-análise

Suponha que haja  $H$  estudos de bioequivalência diferentes, cada um comparando um medicamento genérico com o mesmo medicamento referência. Para combinar

esses  $H$  estudos, Chow e Liu (12), propuseram a realização de uma meta-análise para se ter uma revisão sistemática da bioequivalência entre medicamentos genéricos de um mesmo fármaco de referência.

Para realizar uma meta-análise combinando  $H$  estudos independentes, é necessário seguir os pré-requisitos abaixo:

1. O mesmo delineamento *crossover* 2x2 (experimento cruzado de 2 períodos e 2 seqüências) ter sido utilizado com  $n_{h1}$  e  $n_{h2}$  indivíduos nas seqüências 1 e 2 respectivamente, onde  $h=1, \dots, H$ ;
2. O mesmo modelo estatístico *crossover* 2x2 definido por Chow e Liu<sup>13</sup> ter sido usado para estudar a bioequivalência baseado nos dados log-transformados;
3. As variabilidades inter-indivíduos, ou seja, a variação entre os voluntários, ter sido equivalente em todos os estudos ( $\sigma_{Sh}^2 = \sigma_S^2$  para todo  $h$ );
4. As variabilidades intra-indivíduos, ou seja, a média da variação dentro dos voluntários, ter sido equivalente para todos os estudos ( $\sigma_{eh}^2 = \sigma_e^2$  para todo  $h$ ).

Considere  $\mu_{Rh}$  e  $\mu_{Th}$  as verdadeiras médias populacionais para os medicamentos de referência e o  $h$ -ésimo medicamento de teste respectivamente ( $h=1, \dots, H$ ). Denota-se por  $\bar{Y}_{Rh}$  e  $\bar{Y}_{Th}$  as médias dos mínimos quadrados para os produtos de referência e de teste do  $h$ -ésimo estudo de bioequivalência. Essas médias diferem das médias diretas das formulações T e R a menos que  $n_{h1} = n_{h2}$ , conforme descrito abaixo:

$$\bar{Y}_{Rh} = \frac{1}{2}(\bar{Y}_{.11h} + \bar{Y}_{.22h}) \quad \text{e} \quad \bar{Y}_{Th} = \frac{1}{2}(\bar{Y}_{.21h} + \bar{Y}_{.12h})$$

onde :

- $\bar{Y}_{.11h}$  : é a média do medicamento R no período 1 e na seqüência 1, no  $h$ -ésimo estudo;
- $\bar{Y}_{.22h}$  : é a média do medicamento R no período 2 e na seqüência 2, no  $h$ -ésimo estudo;
- $\bar{Y}_{.21h}$  : é a média do medicamento T no período 2 e na seqüência 1, no  $h$ -ésimo estudo;

- $\bar{Y}_{.12h}$ : é a média do medicamento T no período 1 e na seqüência 2, no  $h$ -ésimo estudo;
- A seqüência de administração 1 é RT e a seqüência 2 é TR, para um delineamento *crossover* 2x2.

Para combinar dados de  $H$  estudos, primeiro deve-se testar a homogeneidade dos medicamentos de referência entre os  $H$  estudos. Para um dado estudo  $h$ , a variância da média dos mínimos quadrados do produto de referência é dada por:

$$\text{Var}(\bar{Y}_{Rh}) = \frac{1}{4} \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) (\sigma_e^2 + \sigma_s^2) = c_h (\sigma_e^2 + \sigma_s^2).$$

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, pode-se considerar a seguinte estatística:

$$\chi_R^2 = \sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h} (\bar{Y}_{Rh} - \hat{\mu}_R)^2 \quad (2.2.2.2)$$

Pode ser verificado que  $\chi_R^2$  segue uma distribuição qui-quadrado com  $H-1$  graus de liberdade. Logo, podemos rejeitar a hipótese nula de homogeneidade ao nível  $\alpha$  de significância se:

$$\chi_R^2 > \chi^2(\alpha, H-1),$$

onde  $\chi^2(\alpha, H-1)$  é o  $\alpha$ -ésimo quantil superior da distribuição qui-quadrado com  $H-1$  graus de liberdade. Um estimador da variância para  $\hat{\mu}_R$  é dado por:

$$\hat{\text{Var}}(\hat{\mu}_R) = \frac{1}{2 \sum_{h=1}^H (1/c_h)} (\hat{\sigma}_e^2 + \hat{\sigma}_s^2).$$

As estimativas combinadas para as variâncias intra-indivíduos e inter-indivíduos podem ser obtidas por:

$$\hat{\sigma}_s^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) MSR_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)}$$

e

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)MSE_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)}.$$

Onde  $MSR_h$  e  $MSE_h$  são as médias dos quadrados inter-indivíduos e média dos quadrados dos erros obtidos da tabela de análise de variância dos estudo  $h$ .

No caso de não rejeição da hipótese nula de homogeneidade (i.e. conclusão pela homogeneidade), pode-se obter um estimador combinado do efeito de droga (diferença entre tratamentos R e T) e o seu intervalo de confiança correspondente. Seja

$$\hat{d}_h = \bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}, h = 1, \dots, H$$

a diferença das médias dos mínimos quadrados entre os produtos teste e referência do  $h$ -ésimo estudo. Se assumíssemos que  $\mu_{Th}, h = 1, \dots, H$  são as mesmas para todos estudos (i.e.  $\mu_{Th} = \mu_T$  para todo  $h$ ), um estimador combinado para  $\mu_T - \mu_R$  é dado pelas médias ponderadas dos  $\hat{d}_h$ , isto é:

$$\bar{d} = \sum_{h=1}^H \left( \frac{\frac{1}{c_h} d_h}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h}} \right),$$

Portanto, pode-se obter um intervalo de confiança  $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ , denotado por  $(L, U)$  como segue:

$$(L, U) = \bar{d} \pm t \left( \alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) \right) \sqrt{\hat{Var}(\bar{d})},$$

onde  $t \left[ \alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) \right]$  é o  $\alpha$ -ésimo quantil superior da distribuição  $t$  com

$\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)$  graus de liberdade e  $\hat{Var}(\bar{d})$  é um estimador de  $Var(\bar{d})$  que é dado

por:

$$\hat{Var}(\bar{d}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h}}.$$

De forma similar, podemos calcular a bioequivalência entre dois medicamentos genéricos provenientes de dois estudos independentes, denotados por estudos  $h$  e  $h'$ . Seja  $D_{hh'} = \mu_{Th} - \mu_{Th'}$  para todo  $h \neq h'$ , o estimador não viesado de  $D_{hh'}$  é dado por:

$$\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'}).$$

Como um resultado, pode-se obter um intervalo de confiança  $(1 - 2\alpha) \times 100\%$  para a diferença  $\mu_{Th} - \mu_{Th'}$ , como segue:

$$\hat{D}_{hh'} \pm t \left( \alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) \right) \sqrt{\hat{Var}(\hat{D}_{hh'})},$$

onde

$$\hat{Var}(\hat{D}_{hh'}) = \frac{1}{2} \left[ \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) + \left( \frac{1}{n_{h'1}} + \frac{1}{n_{h'2}} \right) \right] \hat{\sigma}_e^2.$$

Observe que recomenda-se que a variância  $\hat{\sigma}_e^2$  seja usada, ao invés da variância obtida apenas dos estudos  $h$  e  $h'$ , por ser àquela obtida com base nos dados de todos os estudos. Para quaisquer duas cópias genéricas de uma mesma droga referência, o intervalo de confiança acima pode ser aplicado para calcular o quanto eles são bioequivalentes entre si e, portanto, para determinar quando eles podem ser usados intercambiavelmente.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Principal**

Avaliar a intercambiabilidade entre os medicamentos anti-hipertensivos genéricos e similares selecionados do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Fazer uma revisão sistemática de estudos de bioequivalência utilizados para registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil com o objetivo de avaliar os parâmetros de aceitação dos estudos;
- Utilizar a técnica da metanálise para combinar os resultados de estudos de bioequivalência para avaliar a intercambiabilidade entre diversas cópias de genéricos e similares;
- Avaliar e discutir os possíveis efeitos na intercambiabilidade (troca de medicamentos) entre medicamentos genéricos, similares e referência do programa de anti-hipertensivos do Ministério da Saúde;
- Propor uma metodologia para avaliação sistemática no pós-registro de medicamentos à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, apresentando ferramentas que possibilitem a comparação das medidas de biodisponibilidade de vários estudos de um mesmo fármaco.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Materiais

Foram selecionados estudos de bioequivalência realizados para o registro de medicamentos no Brasil, que tenham atendido ao Protocolo para a seleção de estudos para compor a metanálise, desenvolvido para este trabalho. A lista dos estudos selecionados é apresentada na próxima seção, e os dados correspondentes a cada um deles estão disponibilizados no Anexo 2A a 2F. A tabela 1 apresenta o número de estudos combinados na metanálise para cada um dos princípios ativos.

Tabela 4 - Lista de estudos selecionados para compor a metanálise

Princípio Ativo	Empresa Referência	Med. Referência	Nº de estudos
Hidroclorotiazida	Sanofi	Clorana	3
Cloridrato de Propranolol	EMS S.A.	Propranolol	3
Atenolol	Astra Zeneca	Atenol	7
Maleato de Enalapril	Merck Sharp & Dohme	Renitec	8
Captopril	Bristol-Myers	Capoten	7
Losartana Potássica	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar	6
Total			34

### 4.2 Métodos

Para aplicação do método da meta-análise, foram utilizados dados provenientes de estudos de bioequivalência de medicamentos genéricos aprovados e registrados pela ANVISA, sob as seguintes condições:

- Número de voluntários não muito diferentes;
- Mesmo desenho experimental aplicado em todos os estudos: *crossover 2x2* (delineamento para dois períodos e duas formulações: referência e teste);

- Medicamentos que tenham seus parâmetros de biodisponibilidade dentro dos limites aceitos pela ANVISA.

Foi definido um instrumento para seleção dos estudos que garanta reprodutibilidade da forma de seleção dos estudos a serem incluídos na análise (protocolo da Metanálise). A busca foi feita na base de dados de estudos de bioequivalência da ANVISA, segundo os critérios definidos no protocolo de seleção e nos requisitos descritos acima. A identidade dos patrocinadores dos estudos e dos fabricantes dos medicamentos em teste foi resguardada.

As variáveis abordadas na análise foram as medidas farmacocinéticas: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo ( $ASC_{0-t}$ ) e concentração plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ), acompanhadas das respectivas seqüências de aleatorização adotadas em cada estudo.

Foi aplicado o método proposto por Chow e Liu (12) de metanálise em estudos de bioequivalência, para determinação das medidas sumárias de diferenças entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . Um intervalo de confiança 90% para a diferença das médias foi construído para cada uma das combinações possíveis entre os medicamentos dos estudos para avaliar a intercambiabilidade entre os mesmos.

Um teste de Qui-quadrado foi aplicado para testar a hipótese de homogeneidade estatísticas entre os dados provenientes dos diversos estudos como pré-requisito para combiná-los em uma mesma análise.

Os cálculos necessários à aplicação da meta-análise foram realizados em softwares computacionais específicos para análises estatísticas, o Minitab<sup>®</sup> Version 14 e no Microsoft Excel 2003<sup>®</sup>.

#### **4.2.1 Protocolo para a seleção de estudos para compor a metanálise**

O presente protocolo foi desenvolvido previamente a seleção dos estudos a serem incorporados na metanálise, com o objetivo de padronizar os métodos de inclusão/exclusão de estudos objetos de análise.

O protocolo foi dividido em três partes: a primeira com o objetivo de filtrar os estudos; a segunda, para verificar a disponibilidade e adequação dos estudos; e a



terceira, para checar os critérios epidemiológicos, ou seja, se os dados são compatíveis para análise, do ponto de vista do tipo de desenho, tamanho da amostra, população, entre outros. Conforme é apresentado a seguir:

1ª parte:

- a. Estudos mais recentes, protocolados na Anvisa entre 2003 e 2009;
- b. Que tenham a conclusão de Bioequivalência;
- c. Que tenham sido analisados e aprovados pela Anvisa;
- d. Que não sejam repetidos (excluindo-se as cópias).

2ª parte:

- a. Que os medicamentos façam parte da lista do programa Farmácia Popular do MS;
- b. Que os medicamentos estejam sendo comercializados conforme lista da CMED;
- c. Dados estejam disponíveis na Anvisa para análise;

3ª parte:

- a. Que os dados sejam compatíveis para análise (critérios epidemiológicos), desenho do estudo, tamanho da amostra e população estudada.

A pesquisa foi fundamentada na base de dados de estudos de bioequivalência protocolados na ANVISA da COBIO/GGMED. Essa base de dados contém todos os estudos que deram entrada na agência desde o ano de 1999, início do programa de genéricos no Brasil, quando teve início a análise de estudos de bioequivalência pelo órgão federal.

No início da primeira parte de seleção de estudos a base de dados continha 99 estudos relacionados aos seis princípios ativos estudados. Foram sendo aplicados filtros para eliminar estudos que não contemplavam os critérios previamente definidos. O primeiro passo foi eliminar estudos muito antigos, que haviam sido depositados na ANVISA anteriormente a 2003. Esse critério foi definido, pois nesse ano houve uma significativa mudança nos regulamentos da Bioequivalência no Brasil.

Em seguida, foram eliminados estudos que não tinham a conclusão de bioequivalência e os que haviam sido reprovados pela análise da ANVISA, estes portanto, não são comercializados. Por último, foram excluídas as cópias, ou estudos repetidos. Devido aos processos de registro de medicamentos na Anvisa serem independentes para cada empresa, por motivos comerciais é bastante freqüente que um mesmo medicamento seja comercializado por diversas empresas. Ou seja, uma empresa produz o medicamento e esse é colocado em embalagens diferentes (com o nome da outra empresa) e são vendidos como se fossem medicamentos diferentes. Assim, cada empresa deve protocolar no órgão federal uma cópia do mesmo estudo, referente a determinado produto, isso gera nas bases de dados o registro de estudos repetidos, que foram nesse passo excluídos.

Na segunda parte, foi verificado inicialmente se os medicamentos selecionados faziam parte da lista do programa Farmácia Popular. Em seguida, foi pesquisado junto à base de dados da CMED(referência), se esses medicamentos estavam realmente sendo comercializados no País. Por razões comerciais, algumas vezes, apesar de possuir o registro do medicamento, uma determinada empresa pode por um determinado tempo suspender a comercialização, e o interesse desse trabalho foi estudar somente os produtos que efetivamente estivessem sendo comercializados.

Por último, foi realizada a busca dos dados dos estudos, essa etapa foi dividida em três partes: primeiro foi verificado o arquivo de dados de estudos, que fica em um servidor na ANVISA; depois, foram verificados os dados dos estudos mais recentes no SINEB – Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência; e por último, para os estudos não localizados nos dois primeiros passos, foi necessário solicitar os processos físicos dos registros da UNDOC – Unidade de Documentação da ANVISA, dos quais foram retirados as informações necessárias.

Na terceira parte, foi verificada a compatibilidade dos dados de cada um dos estudos conforme os critérios definidos por Chow e Liu (12) para a metanálise:

1. O mesmo delineamento *crossover* 2x2 (experimento cruzado de 2 períodos e 2 seqüências) ter sido utilizado;

2. O mesmo modelo estatístico *crossover* 2x2 ter sido usado para estudar a bioequivalência baseado nos dados log-transformados;
3. As variabilidades inter-indivíduos, ou seja, a variação entre os voluntários, ter sido equivalente em todos os estudos;
4. As variabilidades intra-indivíduos, ou seja, a média da variação dentro dos voluntários, ter sido equivalente para todos os estudos.

Os estudos que tiveram atendidos os critérios descritos acima foram selecionados e incluídos nos cálculos da metanálise.

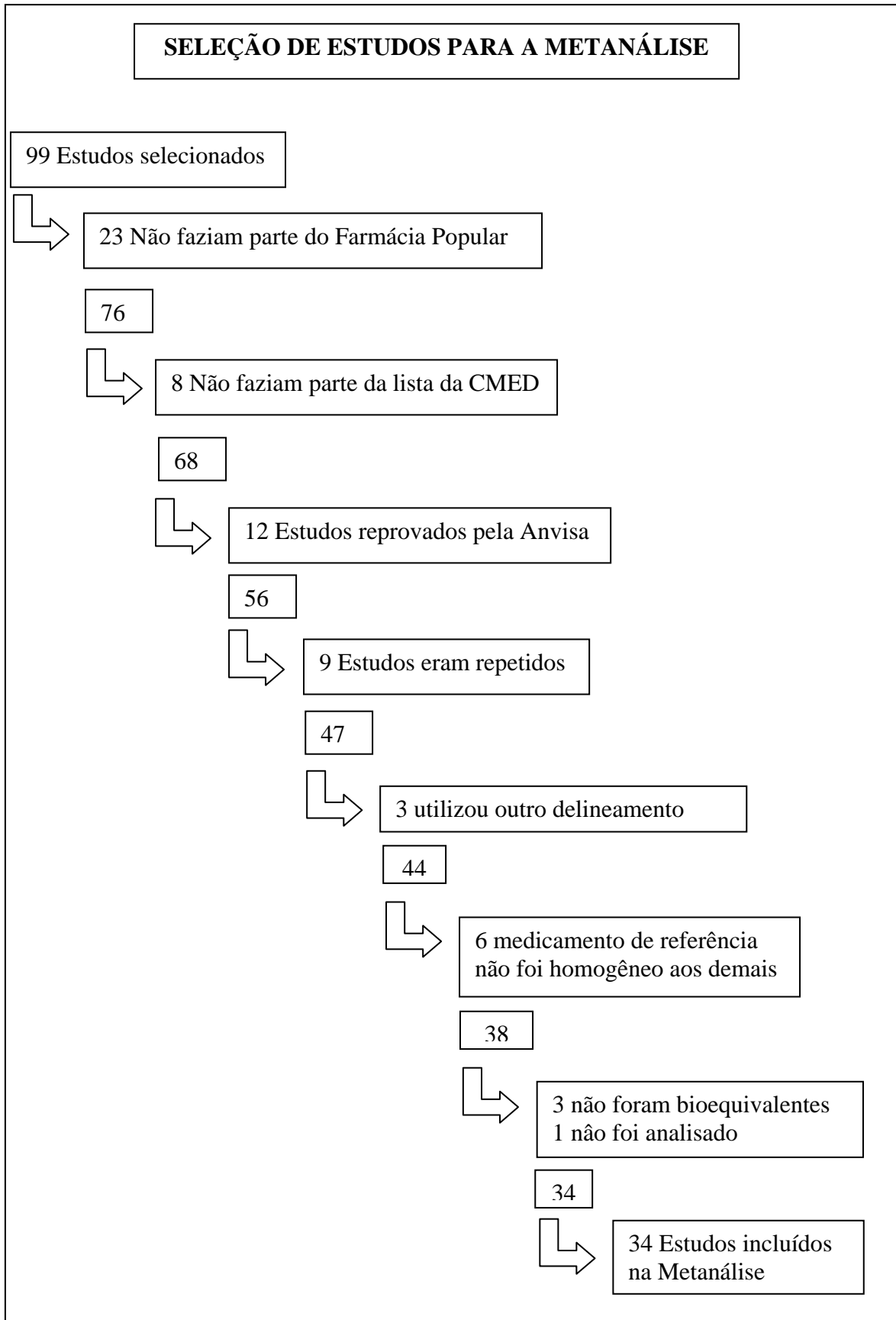
## 5 RESULTADOS

Para a realização da metanálise foram encontrados 99 estudos nas bases de dados de estudos de bioequivalência na ANVISA. Desses 42 atenderam aos critérios de inclusão definidos no protocolo para seleção, apresentado na metodologia (passos 1 e 2). Por fim, outros 34 estudos atenderam aos critérios epidemiológicos (passo 3) e puderam ser combinados e incluídos nos cálculos finais. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 1.

Dentre os seis princípios ativos estudados (Hidroclorotiazida, Cloridrato de Propranolol, Atenolol, Maleato de Enalapril, Captopril e Losartana Potássica) foram localizados 191 medicamentos registrados de laboratórios diferentes, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14). Os dados desses produtos estão apresentados nas seções seguintes de forma ilustrativa, tendo em vista que foi resguardada a confidencialidade dos produtos que fizeram parte da metanálise.

A análise dos resultados está descrita nas seções 5.1 a 5.6 e foi organizada da seguinte forma: primeiro por princípio ativo; em seguida são apresentados os dados dos medicamentos comercializados e que fazem parte do programa Farmácia Popular do MS; depois um quadro com a metodologia sistemática de seleção dos estudos da metanálise; em seguida é apresentada toda análise estatística da bioequivalência de cada medicamento teste *versus* seu referência (comprovação da bioequivalência); e por fim, os resultados da metanálise entre os testes, combinados dois a dois.

Quadro 1 – Seleção de estudos para a metanálise



### 5.1 Metanálise da Hidroclorotiazida

A tabela 5 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 12 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

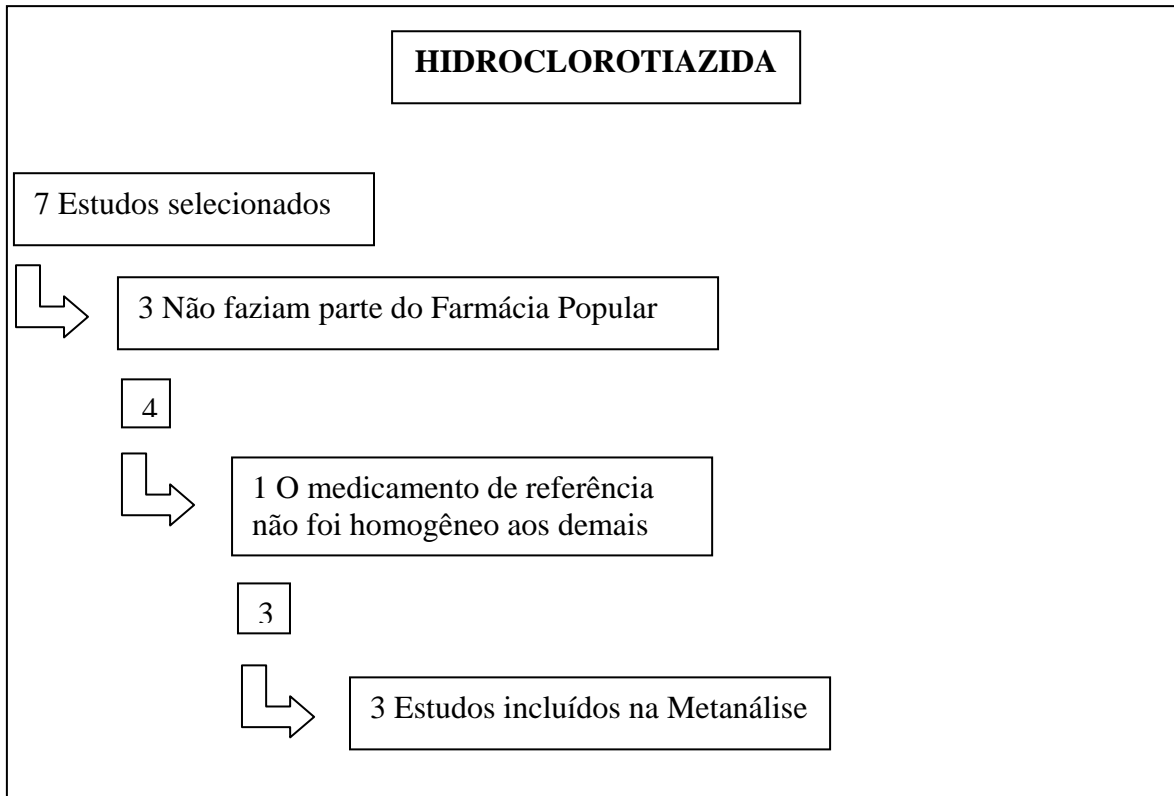
Tabela 5 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

PRODUTO	CONC	FABRICANTE
CLORIZIN	25MG	CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA
DIURETIC	25MG	ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA
DIUREZIN	25MG	CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
DIURIX	25MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO
HIDRAZIN	25MG	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MILIAN
HIDROCLORANA	25MG	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
HIDROCLOROTIAZIDA	25MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
HIDROCLOROTIAZIDA	25MG	NATURE'S PLUS FARMACÊUTICA
HIDROCLOROTIAZIDA	25MG	PRATI, DONADUZZI & CIA
HIDROCLOROTIAZIDA	25MG	SIGMA PHARMA
HIDROMED	25MG	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS
UNIAZIDA	25MG	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Hidroclorotiazida foram selecionados sete estudos, sendo que um deles não pôde ser incluído nos cálculos finais da combinação dos estudos, por não apresentar homogeneidade dos dados do medicamento referência e três não faziam parte da lista do Farmácia Popular. Dessa forma, foram incluídos três estudos nos cálculos finais da metanálise, todos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Seleção de estudos para a metanálise da Hidroclorotiazida



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 2A. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 6 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da hidroclorotiazida

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Sanofi	Clorana
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Sanofi	Clorana
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Sanofi	Clorana

As tabelas de 66 a 71 do Anexo 1A (referentes aos estudos 1 a 3) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{\max}$  e ASC.

Os parâmetros  $C_{\max}$  e ASC foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência entre os produtos Teste e Referência. A bioequivalência é

confirmada quando IC 90% está dentro do intervalo de 80 - 125%. O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 7 a 9 (referentes aos estudos 1 a 3). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC$  apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 7 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1xClorana

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da bioequivalencia
LNCmax	17,68	0,03079	0,987422	90,25	82,84	98,32	Sim
LNASC	14,47	0,02072	0,998687	99,79	93,02	107,06	Sim

Tabela 8 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2xClorana

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da bioequivalencia
LNCMAX	23,01	0,05159	0,955019	91,54	82,85	101,15	Sim
LNASC	11,47	0,01306	0,999997	97,21	92,45	102,21	Sim

Tabela 9 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3xClorana

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da bioequivalencia
LNCMAX	21,48	0,04512	0,923054	97,94	87,92	109,09	Sim
LNASC	14,44	0,02065	0,997754	98,84	91,88	106,32	Sim

Para combinar os dados dos estudos, primeiro testou-se a homogeneidade dos medicamentos referência entre os 3 estudos. Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 0,9947$  e  $\chi^2_R = 2,6358$ , correspondentes aos parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC$ , que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0,05,2) = 5,9999$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, pode-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.



## Resultados da Metanálise – Hidroclorotiazida

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes 1, 2 e 3 para os parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC estão apresentados nas Tabelas 10 e 11 e nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 10 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>máx</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.

LnCmax						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da bioequivalencia
Todos estudos	-0,0729	0,0005549	92,96825	89,39	96,69	Sim
Teste 1 x 2	-0,0142	0,0063659	98,58760	86,31	112,61	Sim
Teste 1 x 3	-0,0818	0,0072467	92,14990	79,96	106,19	Não
Teste 2 x 3	-0,0675	0,0066222	93,47007	81,62	107,04	Sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 11 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.

LnASC						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da bioequivalencia
Todos estudos	-0,0150	0,000228	98,50439	96,05	101,02	Sim
Teste 1 x 2	0,0263	0,006365	102,6627	89,88	117,26	Sim
Teste 1 x 3	0,0096	0,007246	100,9668	87,61	116,35	Sim
Teste 2 x 3	-0,0167	0,006622	98,34807	85,88	112,63	Sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

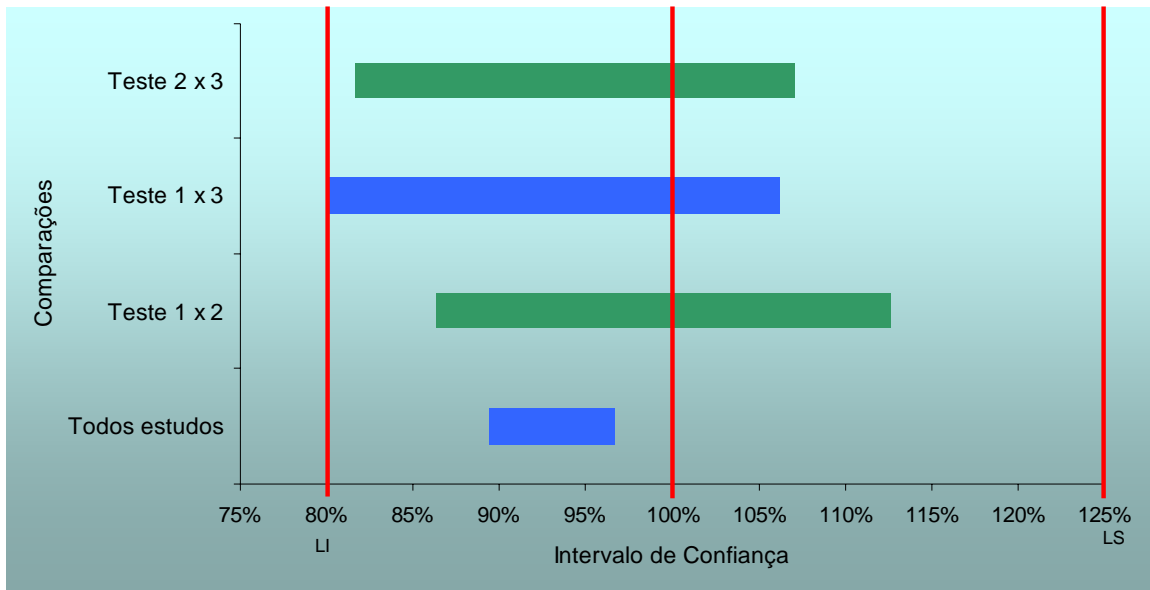


Figura 1 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{máx}$  das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.

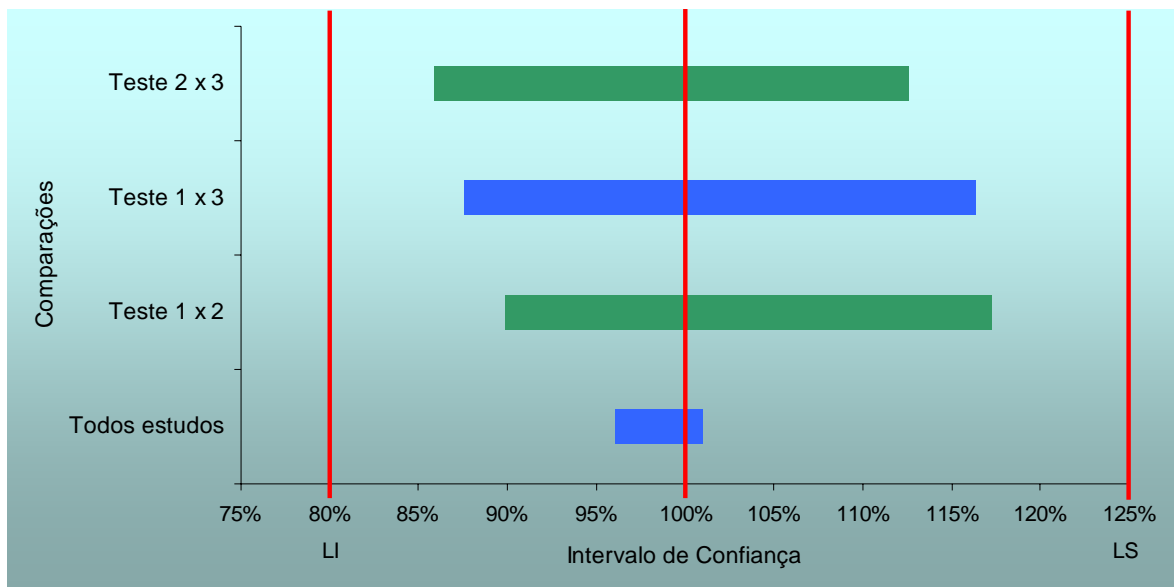


Figura 2 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Hidroclorotiazida.

## 5.2 Metanálise da Cloridrato de Propranolol

A tabela 12 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 30 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

Tabela 12 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

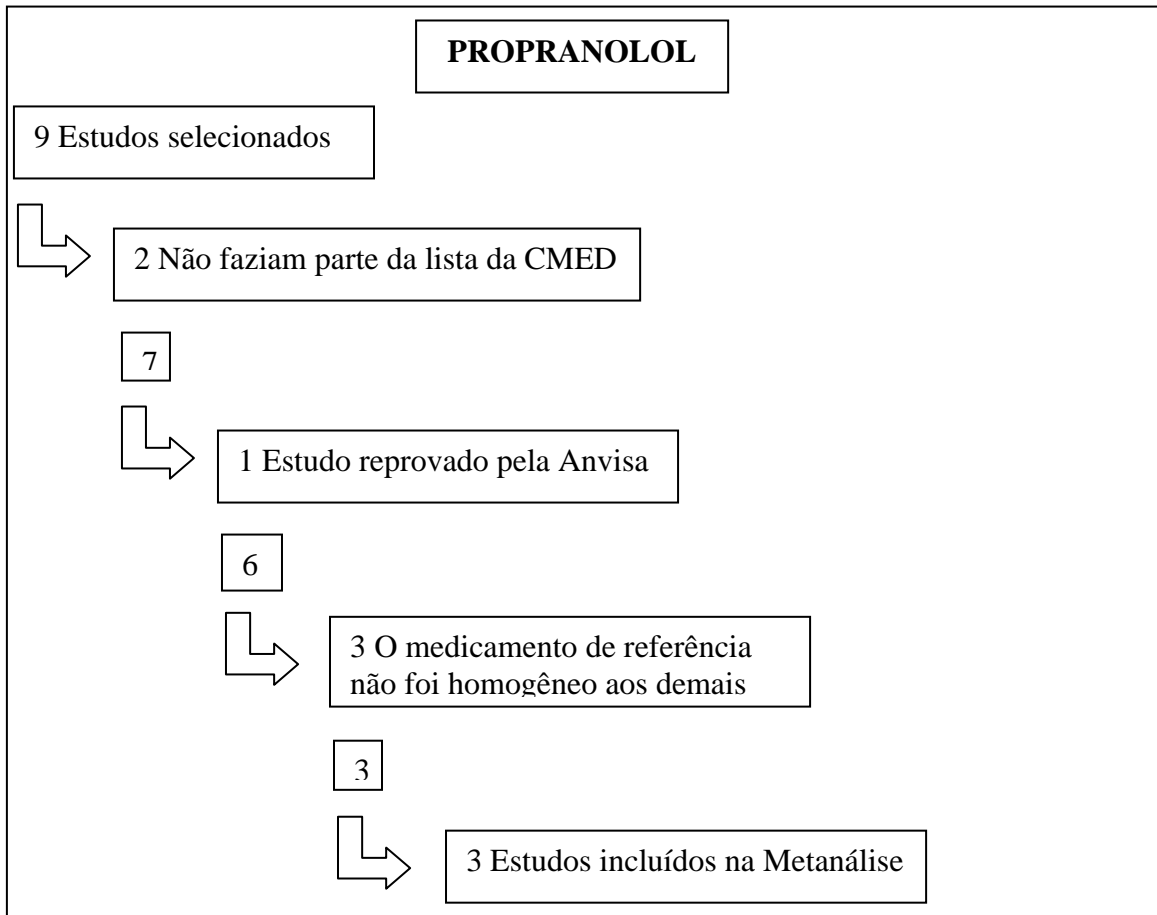
PRODUTO	CONC	FABRICANTE
AMPRAX	40MG	VITAPAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
ANTITENSIN	40MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO
CARDBLOC	40MG	SANDOZ BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG	MEDLEY S/A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG	NATURE'S PLUS FARMACÊUTICA
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG	PRATI, DONADUZZI & CIA
HIPERNOLOL	40MG	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA
INDERAL	40MG	ASTRAZENECA DO BRASIL
PHARNOLOL	40MG	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
POLOL	40MG	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PRADINOLOL	40MG	LABORATÓRIO DUCTO FARMACÊUTICA
PRANOLAL	40MG	CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA
PRESSOFLUX	40MG	MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PRONOL	40MG	H.B.FARMA LABORATÓRIOS
PRONOLOL	40MG	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MILIAN
PROPACOR	40MG	BUNKER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PROPALOL	40MG	LABORATÓRIO GLOBO
PROPANOLAB	40MG	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO
PROPANOLOL	40MG	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PROPANOLON	40MG	BRASTERÁPICA INDUSTRIA FARMACEUTICA
PROPANOX	40MG	ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA
PROPARIL	40MG	BIOFARMA FARMACÊUTICA
PROPRAMED	40MG	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS
PROPRANOL	40MG	H.B.FARMA LABORATÓRIOS
PROPRANOLOL	40MG	AYERST SIGMA PHARMA
PROPRANOLOM	40MG	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES
SANPRONOL	40MG	SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA
UNI PROPALOL	40MG	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Cloridrato de Propranolol foram selecionados nove estudos, sendo que três deles não puderam ser incluídos nos cálculos finais da combinação dos estudos por a não apresentarem homogeneidade dos dados do medicamento referência, dois não faziam parte da lista da CMED e um foi reprovado pela Anvisa. Dessa forma, foram incluídos três estudos nos cálculos

finalis da metanálise, todos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 – Seleção de estudos para a metanálise do Cloridrato de Propranolol



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 1B. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 13 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Cloridrato de Propranolol

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	EMS S.A.	Propranolol
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	EMS S.A.	Propranolol
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	EMS S.A.	Propranolol

As tabelas de 72 a 77 do Anexo 1B (referentes aos estudos 1 a 3) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{\max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{\max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 14 a 16 (referentes aos estudos 1 a 3). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{\max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 14 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Propranolol

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	30,03	0,08636	0,780416	101,12	88,44	115,62	Sim
LNASC	23,43	0,05345	0,934086	102,80	92,52	114,22	Sim

Tabela 15 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Propranolol

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	31,61	0,09526	0,784801	104,20	91,20	119,06	Sim
LNASC	16,92	0,02822	0,998261	101,96	94,83	109,64	Sim

Tabela 16 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Propranolol

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	25,94	0,06514	0,948662	99,77	90,12	110,45	Sim
LNASC	23,65	0,05441	0,974685	103,30	94,13	113,36	Sim

Para combinar os dados dos estudos, primeiro testou-se a homogeneidade dos medicamentos referência entre os 3 estudos. Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 1,9641$  e  $\chi_R^2 = 3,1607$ , correspondentes aos parâmetros  $C_{\max}$  e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, pôde-se combinar os dados dos estudos e obteve-se um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

## Resultados da Metanálise – Cloridrato de Propranolol

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes 1, 2 e 3 para os parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC estão apresentados nas Tabelas 17 e 18 e nas Figuras 3 e 4, respectivamente.

Tabela 17 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>max</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propranolol.

LnC <sub>max</sub>						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	0,01582	0,0008545	101,59518	96,78	106,65	Sim
Teste 1 x 2	-0,0300	0,011037	97,044848	81,50	115,56	Sim
Teste 1 x 3	0,0135	0,0103049	101,35750	85,62	119,99	Sim
Teste 2 x 3	0,0435	0,0097494	104,44398	88,64	123,07	Sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 18 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propranolol.

LnASC						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	0,02677	0,000480	102,7139	99,04	106,52	Sim
Teste 1 x 2	0,0082	0,011037	100,8187	84,66	120,06	Sim
Teste 1 x 3	-0,0048	0,010304	99,51764	84,07	117,81	Sim
Teste 2 x 3	-0,0130	0,009749	98,70943	83,77	116,31	Sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

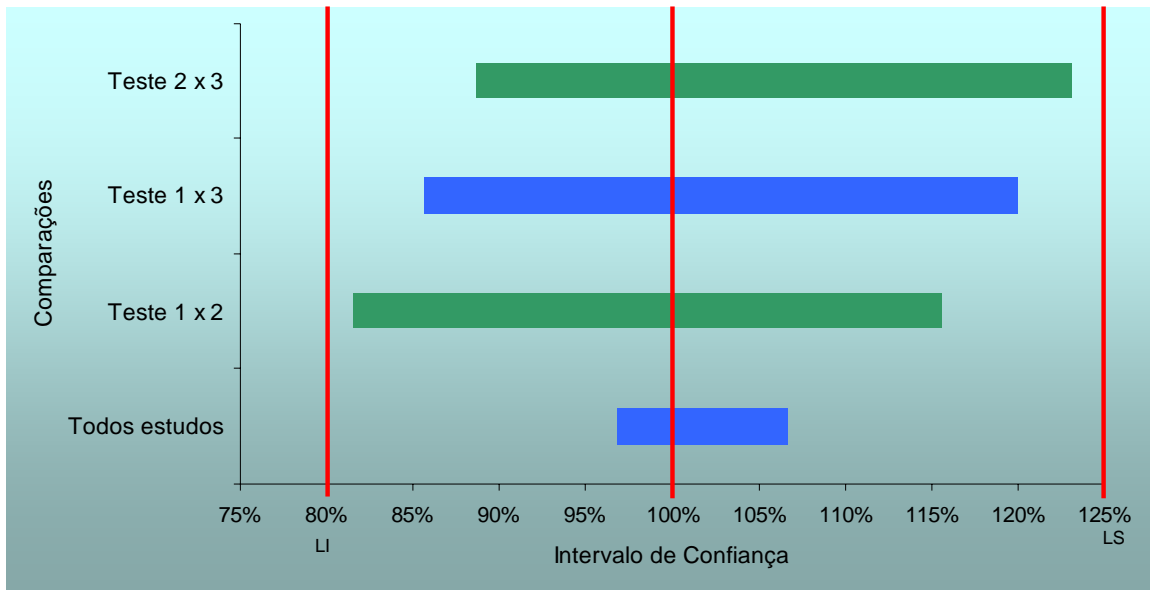


Figura 3 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{max}$  das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol.

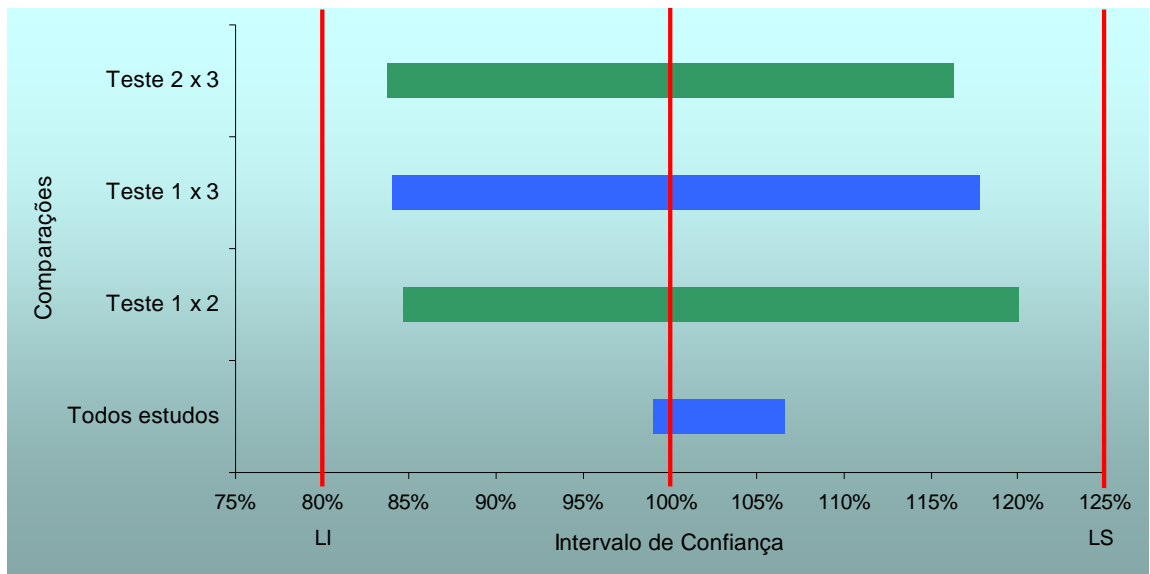


Figura 4 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Cloridrato de Propanolol.

### 5.3 Metanálise do Atenolol

A tabela 19 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 25 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

Tabela 19 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

PRODUTO	CONC	FABRICANTE
ABLOK	25MG	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA
ANGIPRESS	25MG	LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA
ANGITENS	25MG	LABORATÓRIO GLOBO
ATENEGRAN	25MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
ATENOBAL	25MG	LABORATÓRIOS BALDACCI
ATENOKIN	25MG	LABORATÓRIO KINDER
ATENOLOL	25MG	AUROBINDO PHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA
ATENOLOL	25MG	BRITON LABORATORIES DO BRASIL
ATENOLOL	25MG	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS
ATENOLOL	25MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
ATENOLOL	25MG	LABORATORIES IPCA DO BRASIL
ATENOLOL	25MG	LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA
ATENOLOL	25MG	MEDLEY S/A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
ATENOLOL	25MG	MEPHA FARMACÊUTICA
ATENOLOL	25MG	NATURE 'S PLUS FARMACÊUTICA
ATENOLOL	25MG	NOVARTIS BIOCÊNCIAS
ATENOLOL	25MG	PRATI, DONADUZZI & CIA
ATENOLOL	25MG	RANBAXY FARMACÊUTICA
ATENOLOL	25MG	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
ATENOLOL	25MG	SIGMA PHARMA
ATENOPRESS	25MG	HEXAL DO BRASIL
BIOTENOR	25MG	BIOFARMA FARMACÊUTICA
GENOPRESS	25MG	LABORATÓRIO GENOMA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
PLENACOR	25MG	MERCK SA INDÚSTRIAS QUÍMICAS
TELOL	25MG	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

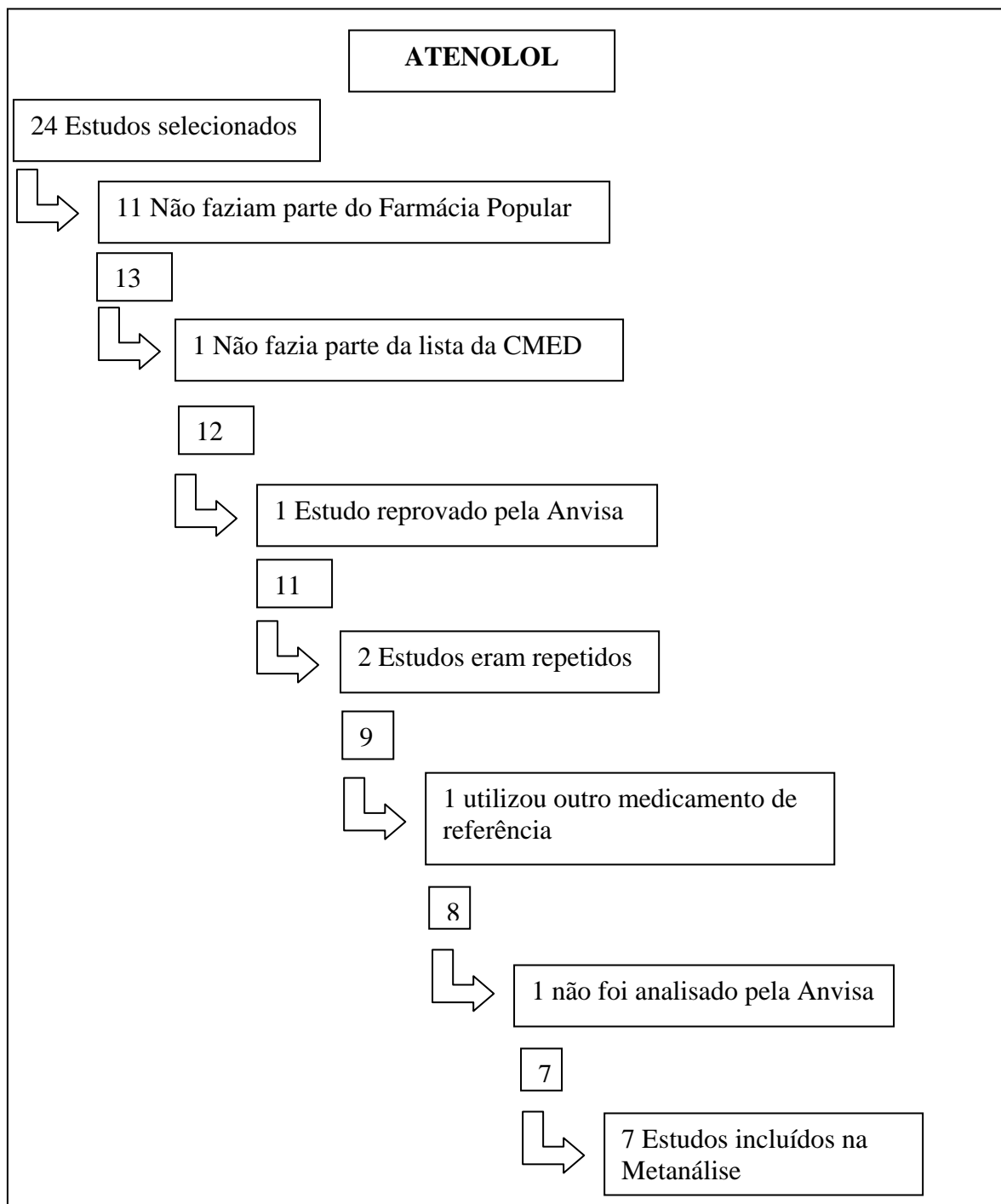
Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Atenolol foram selecionados 24 estudos, sendo que 12 não faziam parte do programa Farmácia Popular ou da CMED, um foi reprovado e outro ainda não analisado pela Anvisa, dois eram



repetidos e um deles não pode ser incluído nos cálculos finais da combinação dos estudos, por ter utilizado outro medicamento referência. Dessa forma, foram incluídos sete estudos nos cálculos finais da metanálise, todos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Seleção de estudos para a metanálise do Atenolol



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 2C. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 20 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Atenolol

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 4	Empresa teste 3	Teste 4	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 5	Empresa teste 3	Teste 5	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 6	Empresa teste 3	Teste 6	Astra Zeneca	Atenol
Estudo 7	Empresa teste 3	Teste 7	Astra Zeneca	Atenol

As tabelas de 78 a 91 do Anexo 1C (referentes aos estudos 1 a 7) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 21 a 27 (referentes aos estudos 1 a 7). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 21 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Atenol

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	20,49	0,0411	0,979015	98,84	90,26	108,23	Sim
LNASC	15,02	0,0223	0,999420	95,70	89,51	102,32	Sim

Tabela 22 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	25,92	0,0650	0,823012	92,10	81,13	104,55	Sim
LNASC	22,61	0,0499	0,908624	98,07	87,76	109,59	Sim

Tabela 23 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	19,16	0,0360	0,975747	93,24	85,03	102,23	Sim
LNASC	14,78	0,0216	0,998408	91,27	84,98	98,01	Sim

Tabela 24 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	23,00	0,0515	0,924091	105,43	94,67	117,43	Sim
LNASC	18,82	0,0348	0,983039	103,75	94,96	113,35	Sim

Tabela 25 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	20,15	0,0398	0,957342	106,22	96,22	117,26	Sim
LNASC	17,98	0,0318	0,982944	114,33	104,66	<b>124,90</b>	Sim

Tabela 26 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	20,30	0,0404	0,937031	95,05	85,61	105,51	Sim
LNASC	18,25	0,0328	0,970500	95,09	86,55	104,48	Sim

Tabela 27 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Atenol

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	27,34	0,0721	0,819893	108,75	95,74	123,52	Sim
LNASC	17,75	0,0310	0,990261	104,27	95,91	113,36	Sim

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 3,7734$  e  $\chi_R^2 = 3,1176$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são

menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,6) = 12,5915$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, pode-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

### Resultados da Metanálise – Atenolol

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes de 1 a 7 para os parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC estão apresentados nas Tabelas 28 e 29 e nas Figuras 5 e 6, respectivamente.

Tabela 28 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>máx</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.

Comparação	LnCmax					
	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	-0,00092	0,0002817	99,9084	97,17	102,72	sim
IC teste 1 x 2	0,0706	0,0075724	107,3182	92,93	123,93	sim
IC teste 1 x 3	0,0583	0,0073849	106,0078	91,96	122,20	sim
IC teste 1 x 4	-0,0646	0,0072262	93,7450	81,45	107,90	sim
IC teste 1 x 5	-0,0720	0,0075436	93,0511	80,60	107,43	sim
IC teste 1 x 6	0,0391	0,0079186	103,9911	89,76	120,48	sim
IC teste 1 x 7	-0,0956	0,0072262	90,8871	<b>78,96</b>	104,61	<b>não</b>
IC teste 2 x 3	-0,0123	0,0081210	98,7789	85,10	114,66	sim
IC teste 2 x 4	-0,1352	0,0079623	87,3524	<b>75,36</b>	101,25	<b>não</b>
IC teste 2 x 5	-0,1426	0,0082796	86,7058	<b>74,59</b>	100,79	<b>não</b>
IC teste 2 x 6	-0,0315	0,0086547	96,8998	83,08	113,02	sim
IC teste 2 x 7	-0,1662	0,0079623	84,6893	<b>73,07</b>	98,16	<b>não</b>
IC teste 3 x 4	-0,1229	0,0077748	88,4322	<b>76,43</b>	102,32	<b>não</b>
IC teste 3 x 5	-0,1304	0,0080921	87,7776	<b>75,64</b>	101,86	<b>não</b>
IC teste 3 x 6	-0,0192	0,0084671	98,0976	84,25	114,23	sim
IC teste 3 x 7	-0,1539	0,0077748	85,7362	<b>74,10</b>	99,20	<b>não</b>
IC teste 4 x 5	-0,0074	0,0079334	99,2598	85,66	115,02	sim
IC teste 4 x 6	0,1037	0,0083085	110,9298	95,40	<b>128,98</b>	<b>não</b>
IC teste 4 x 7	-0,0310	0,0076161	96,9513	83,92	112,01	sim
IC teste 5 x 6	0,1112	0,0086258	111,7570	95,84	<b>130,32</b>	<b>não</b>
IC teste 5 x 7	-0,0235	0,0079334	97,6743	84,29	113,18	sim
IC teste 6 x 7	-0,1347	0,0083085	87,3989	<b>75,17</b>	101,62	<b>não</b>

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 29 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.

Comparação	LnASC					
	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	0,00076	0,000180	100,0759	97,88	102,32	sim
IC teste 1 x 2	-0,0244	0,004846	97,5886	86,97	109,50	sim
IC teste 1 x 3	0,0475	0,004726	104,8640	93,59	117,49	sim
IC teste 1 x 4	-0,0807	0,004624	92,2466	82,43	103,23	sim
IC teste 1 x 5	-0,1778	0,004827	83,7080	<b>74,62</b>	93,90	<b>não</b>
IC teste 1 x 6	0,0064	0,005067	100,6442	89,46	113,22	sim
IC teste 1 x 7	-0,0857	0,004624	91,7850	82,02	102,71	sim
IC teste 2 x 3	0,0719	0,005197	107,4551	95,38	121,07	sim
IC teste 2 x 4	-0,0563	0,005095	94,5259	84,00	106,37	sim
IC teste 2 x 5	-0,1534	0,005298	85,7764	<b>76,05</b>	96,75	<b>não</b>
IC teste 2 x 6	0,0308	0,005538	103,1310	91,18	116,64	sim
IC teste 2 x 7	-0,0613	0,005095	94,0530	83,58	105,84	sim
IC teste 3 x 4	-0,1282	0,004975	87,9678	<b>78,28</b>	98,86	<b>não</b>
IC teste 3 x 5	-0,2253	0,005178	79,8253	<b>70,87</b>	89,92	<b>não</b>
IC teste 3 x 6	-0,0411	0,005418	95,9759	84,97	108,40	sim
IC teste 3 x 7	-0,1332	0,004975	87,5277	<b>77,89</b>	98,36	<b>não</b>
IC teste 4 x 5	-0,0971	0,005077	90,7438	80,65	102,10	sim
IC teste 4 x 6	0,0871	0,005317	109,1035	96,71	123,09	sim
IC teste 4 x 7	-0,0050	0,004874	99,4997	88,65	111,68	sim
IC teste 5 x 6	0,1843	0,005520	120,2325	106,33	<b>135,96</b>	<b>não</b>
IC teste 5 x 7	0,0921	0,005077	109,6490	97,46	123,37	sim
IC teste 6 x 7	-0,0921	0,005317	91,1975	80,83	102,89	sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

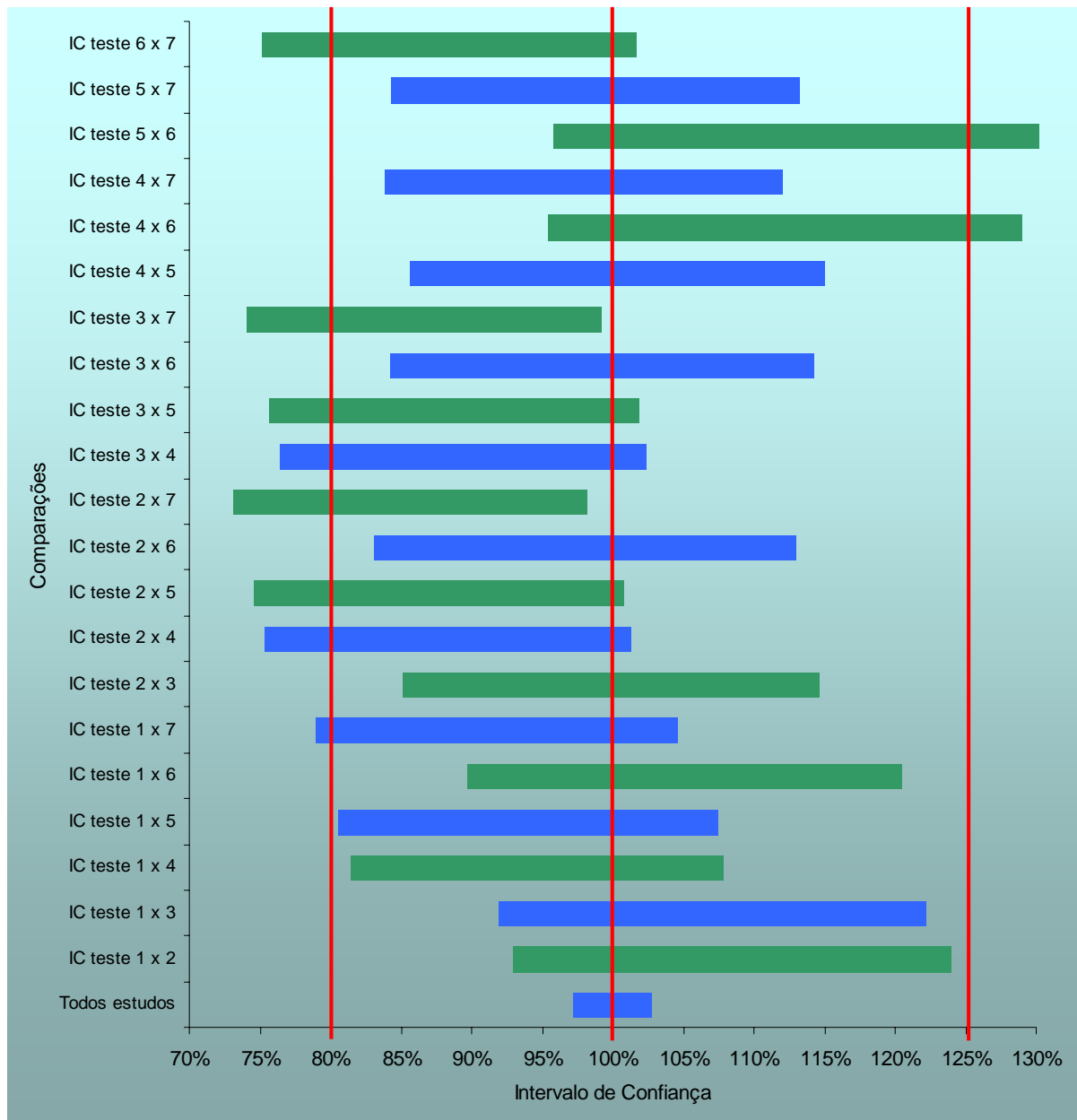


Figura 5 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{max}$  das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.

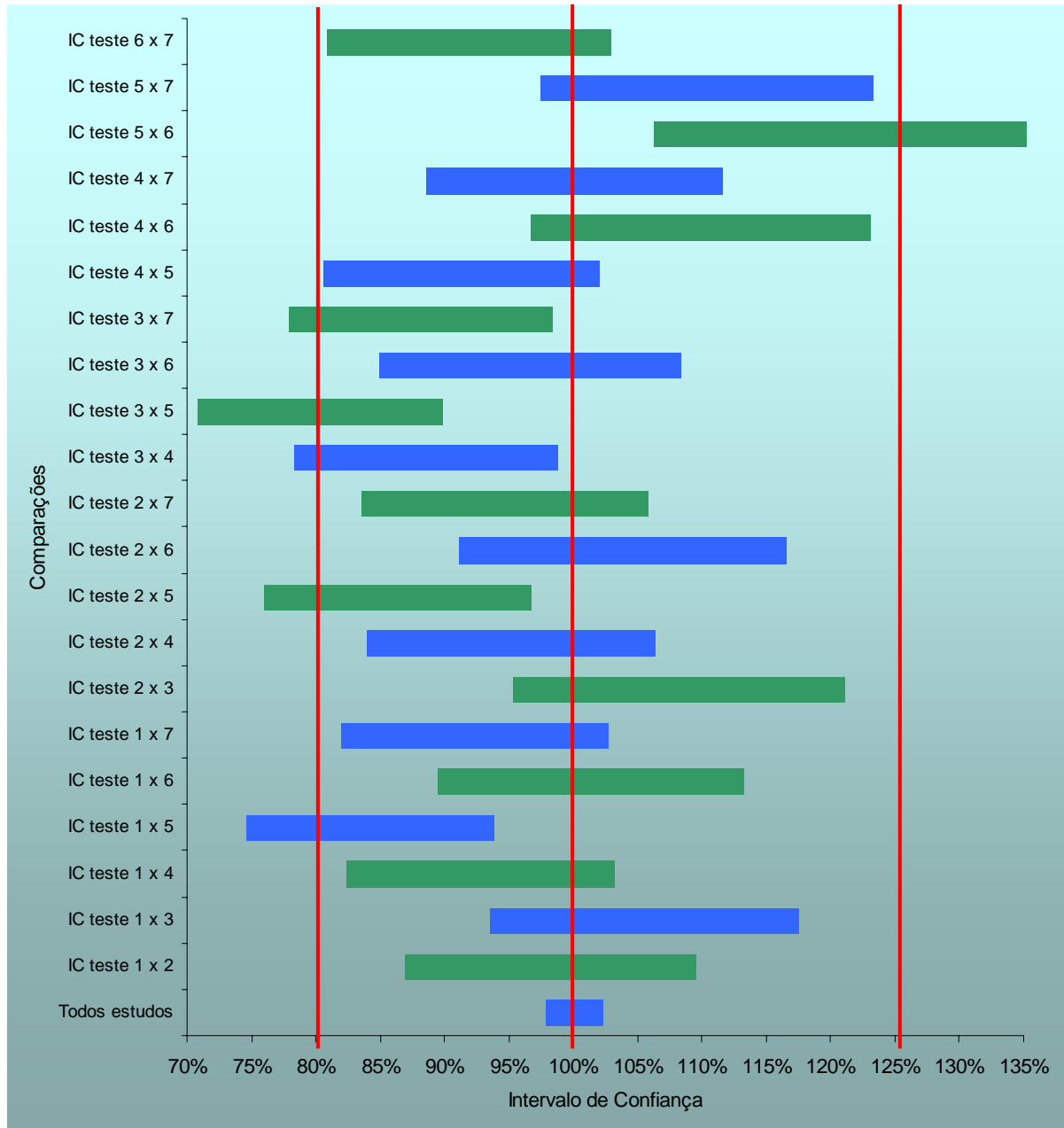


Figura 6 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Atenolol.

#### 5.4 Metanálise do Maleato de Enalapril

A tabela 30 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 47 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

Tabela 30 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

PRODUTO	CONC	FABRICANTE
ANGIOPRIL	10MG	DIFFUCAP CHEMOBRÁS QUÍMICA E FARMACÊUTICA
ATENS	10MG	LABORATÓRIO AMERICANO DE FARMACOTERAPIA – FARMASA
CARDIONATO	10MG	LABORIS FARMACÊUTICA
ENALABAL	10MG	LABORATÓRIOS BALDACCI
ENALAMED	10MG	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS
ENALAP	10MG	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MILIAN
ENALATEC	10MG	GREENPHARMA QUÍMICA FARMACÊUTICA
ENALIL	10MG	LABORATÓRIO KINDER
ENALPRESS	10MG	LASA
ENALPRIN	10MG	ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA
ENAPLEX	10MG	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
ENAPROTEC	10MG	HEXAL DO BRASIL
ENATEC	10MG	INFAN INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL
ENATIL	10MG	BRASTERÁPICA INDUSTRIA FARMACEUTICA
ENATOM	10MG	LUPER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
EUPRESSIN	10MG	LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA
GENALAPRIL	10MG	LABORATÓRIO GENOMA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
GLIOTEN	10MG	MERCK SA INDÚSTRIAS QUÍMICAS
HIPERTIN	10MG	LUPER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
LAPRITEC	10MG	HIPOLABOR FARMACEUTICA
MALEAPRIL	10MG	LABORATÓRIO GLOBO
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	AUROBINDO PHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	BRAINFARMA IND. QUÍM. E FARMACÊUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	MEDLEY S/A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	MEPHA INVESTIGAÇÃO DESENVOLVIMENTO FABRICAÇÃO FARMACÊUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	NATURE´S PLUS FARMACÊUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	NOVARTIS BIOCÊNCIAS
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	PRATI, DONADUZZI & CIA



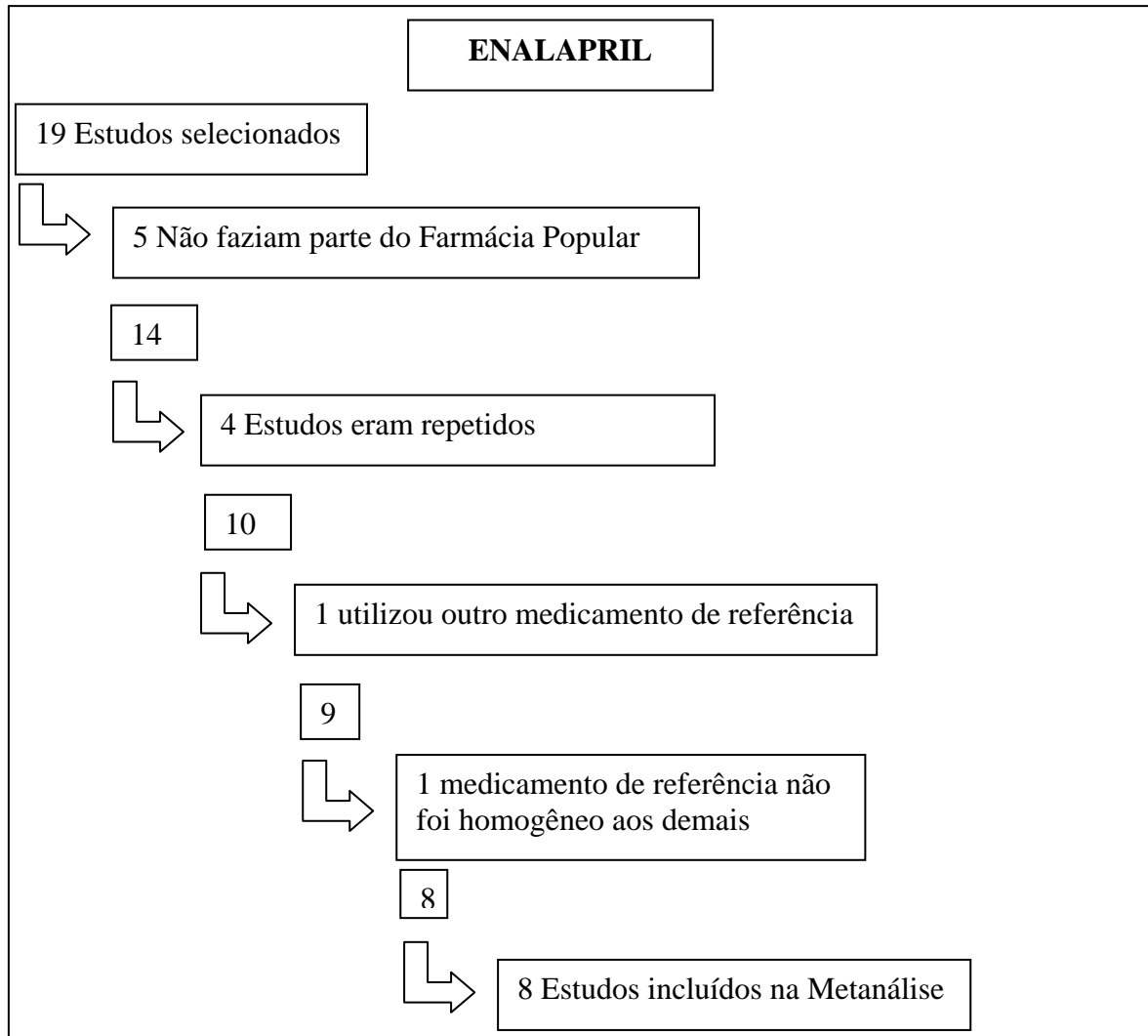
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	RANBAXY FARMACÊUTICA
MALEATO DE ENALAPRIL	10MG	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
MALENA	10MG	SIGMA PHARMA
MULTIPRESSIM	10MG	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS
PRESSEL	10MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PRESSOCORD	10MG	LABORATÓRIO GLOBO
PRESSOMEDE	10MG	MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PRESSOTEC	10MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO
PRODOPRESSIN	10MG	PRODOTTI LABORATÓRIO FARMACÊUTICO
PRYLTEC	10MG	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
RENALAPRIL	10MG	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA
RENAPRIL	10MG	VITAPAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
RENIPRESS	10MG	CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
RENITEC	10MG	MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA
RENOPRIL	10MG	BELFAR
SANVAPRESS	10MG	SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA
VASOPRIL	10MG	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA
VENALAPRIL	10MG	TKS FARMACÊUTICA

---

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Maleato de Enalapril foram selecionados 19 estudos, sendo que 5 não faziam parte do programa Farmácia Popular, 4 estudos eram repetidos, 1 deles não pode ser incluído nos cálculos finais da combinação dos estudos, devido a não apresentar homogeneidade dos dados do medicamento referência e outro por ter sido realizados com outro medicamento referência. Dessa forma, foram incluídos oito estudos nos cálculos finais da metanálise, todos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 5.

Quadro 5 – Seleção de estudos para a metanálise do Maleato de Enalapril



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 2D. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 31 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Maleato de Enalapril

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 4	Empresa teste 3	Teste 4	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 5	Empresa teste 3	Teste 5	Merck Sharp & Dohme	Renitec

Estudo 6	Empresa teste 3	Teste 6	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 7	Empresa teste 3	Teste 7	Merck Sharp & Dohme	Renitec
Estudo 8	Empresa teste 3	Teste 8	Merck Sharp & Dohme	Renitec

As tabelas de 92 a 107 do Anexo 1D (referentes aos estudos 1 a 8) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 32 a 39 (referentes aos estudos 1 a 8). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 32 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Renitec

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	17,70	0,03086	0,992362	111,78	103,01	121,30	Sim
LNASC	12,60	0,01576	0,999926	108,67	102,51	115,21	Sim

Tabela 33 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Renitec

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	18,34	0,03307	0,979741	111,57	101,95	122,09	Sim
LNASC	10,15	0,01025	0,999993	106,14	100,94	111,60	Sim

Tabela 34 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Renitec

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	23,62	0,05430	0,886594	98,05	87,36	110,06	Sim
LNASC	21,31	0,04441	0,937395	102,85	92,65	114,17	Sim

Tabela 35 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Renitec

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	15,70	0,05860	0,994214	102,73	94,91	111,20	Sim
LNASC	15,02	0,03822	0,996450	100,24	92,91	108,13	Sim

Tabela 36 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Renitec

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	22,18	0,01936	0,954472	91,08	82,42	100,65	Sim
LNASC	13,21	0,01498	0,999892	92,92	87,52	98,66	Sim

Tabela 37 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Renitec

Parametro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	32,83	0,02440	0,707826	98,71	85,31	114,20	Sim
LNASC	24,55	0,01191	0,912785	105,93	94,87	118,28	Sim

Tabela 38 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Renitec

Parametro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	20,18	0,03827	0,956756	89,80	81,33	99,15	Sim
LNASC	14,35	0,01699	0,998524	91,21	84,98	97,90	Sim

Tabela 39 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste8x Renitec

Parametro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	22,10		0,955532	111,52	100,95	123,20	Sim
LNASC	17,49		0,994717	104,82	96,85	113,45	Sim

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 4,3465$  e  $\chi_R^2 = 2,2562$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,7) = 14,0671$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, os dados dos estudos foram combinados e um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente foram obtidos.

## Resultados da Metanálise – Maleato de Enalapril

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes de 1 a 8 para os parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC estão apresentados nas Tabelas 40 e 41 e nas Figuras 7 e 8, respectivamente.

Tabela 40 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>max</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.

Comparação	LnC <sub>max</sub>					
	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	0,01587	0,00015	101,59967	99,56	103,68	sim
IC teste 1 x 2	0,0019	0,00489	100,19169	89,25	112,47	sim
IC teste 1 x 3	0,1310	0,00489	113,99703	101,55	<b>127,97</b>	não
IC teste 1 x 4	0,0844	0,00501	108,80593	96,79	122,31	sim
IC teste 1 x 5	0,2048	0,00452	122,72343	109,81	<b>137,16</b>	não
IC teste 1 x 6	0,1244	0,00452	113,24590	101,33	<b>126,56</b>	não
IC teste 1 x 7	0,2190	0,00489	124,47695	110,88	<b>139,74</b>	não
IC teste 1 x 8	0,0023	0,00452	100,23071	89,68	112,02	sim
IC teste 2 x 3	0,1291	0,00518	113,77893	101,02	<b>128,15</b>	não
IC teste 2 x 4	0,0825	0,00530	108,59777	96,29	122,48	sim
IC teste 2 x 5	0,2028	0,00481	122,48863	109,22	<b>137,37</b>	não
IC teste 2 x 6	0,1225	0,00481	113,02924	100,79	<b>126,76</b>	não
IC teste 2 x 7	0,2170	0,00518	124,23880	110,31	<b>139,93</b>	não
IC teste 2 x 8	0,0004	0,00481	100,03895	89,20	112,19	sim
IC teste 3 x 4	-0,0466	0,00530	95,44629	84,63	107,65	sim
IC teste 3 x 5	0,0738	0,00481	107,65493	96,00	120,73	sim
IC teste 3 x 6	-0,0066	0,00481	99,34110	88,58	111,41	sim
IC teste 3 x 7	0,0879	0,00518	109,19315	96,95	122,99	sim
IC teste 3 x 8	-0,1287	0,00481	87,92396	<b>78,40</b>	98,60	não
IC teste 4 x 5	0,1204	0,00493	112,79112	100,44	<b>126,67</b>	não
IC teste 4 x 6	0,0400	0,00493	104,08063	92,68	116,88	sim
IC teste 4 x 7	0,1346	0,00530	114,40273	101,44	<b>129,03</b>	não
IC teste 4 x 8	-0,0821	0,00493	92,11879	82,03	103,45	sim
IC teste 5 x 6	-0,0804	0,00444	92,27733	82,65	103,02	sim
IC teste 5 x 7	0,0142	0,00481	101,42884	90,44	113,75	sim
IC teste 5 x 8	-0,2025	0,00444	81,67202	<b>73,16</b>	91,18	não
IC teste 6 x 7	0,0946	0,00481	109,91740	98,01	123,27	sim
IC teste 6 x 8	-0,1221	0,00444	88,50714	<b>79,28</b>	98,81	não
IC teste 7 x 8	-0,2166	0,00481	80,52150	<b>71,80</b>	90,30	não

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 41 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.

Comparação	LnASC					Confirmação da Bioequivalencia
	$\hat{D}^*$	$\hat{V}ar(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	
Todos estudos	0,01490	0,00009	101,50165	99,93	103,09	sim
IC teste 1 x 2	0,0236	0,00288	102,38930	93,70	111,88	sim
IC teste 1 x 3	0,0551	0,00288	105,66389	96,70	115,46	sim
IC teste 1 x 4	0,0808	0,00295	108,41705	99,11	118,60	sim
IC teste 1 x 5	0,1566	0,00266	116,94935	107,39	<b>127,36</b>	<b>não</b>
IC teste 1 x 6	0,0256	0,00266	102,58923	94,20	111,72	sim
IC teste 1 x 7	0,1751	0,00288	119,14091	109,03	<b>130,19</b>	<b>não</b>
IC teste 1 x 8	0,0361	0,00266	103,67348	95,20	112,90	sim
IC teste 2 x 3	0,0315	0,00305	103,19818	94,20	113,06	sim
IC teste 2 x 4	0,0572	0,00312	105,88709	96,56	116,12	sim
IC teste 2 x 5	0,1330	0,00283	114,22029	104,61	<b>124,72</b>	sim
IC teste 2 x 6	0,0020	0,00283	100,19527	91,76	109,40	sim
IC teste 2 x 7	0,1515	0,00305	116,36070	106,22	<b>127,47</b>	<b>não</b>
IC teste 2 x 8	0,0125	0,00283	101,25422	92,73	110,56	sim
IC teste 3 x 4	0,0257	0,00312	102,60558	93,56	112,52	sim
IC teste 3 x 5	0,1015	0,00283	110,68053	101,37	120,85	sim
IC teste 3 x 6	-0,0295	0,00283	97,09015	88,92	106,01	sim
IC teste 3 x 7	0,1200	0,00305	112,75461	102,92	123,52	sim
IC teste 3 x 8	-0,0190	0,00283	98,11629	89,86	107,13	sim
IC teste 4 x 5	0,0758	0,00290	107,86989	98,69	117,91	sim
IC teste 4 x 6	-0,0553	0,00290	94,62463	86,57	103,43	sim
IC teste 4 x 7	0,0943	0,00312	109,89130	100,21	120,51	sim
IC teste 4 x 8	-0,0447	0,00290	95,62470	87,48	104,52	sim
IC teste 5 x 6	-0,1310	0,00261	87,72108	80,62	95,45	sim
IC teste 5 x 7	0,0186	0,00283	101,87394	93,30	111,23	sim
IC teste 5 x 8	-0,1205	0,00261	88,64819	81,47	96,46	sim
IC teste 6 x 7	0,1496	0,00283	116,13393	106,36	<b>126,80</b>	<b>não</b>
IC teste 6 x 8	0,0105	0,00261	101,05689	92,87	109,96	sim
IC teste 7 x 8	-0,1391	0,00283	87,01754	<b>79,69</b>	95,01	<b>não</b>

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

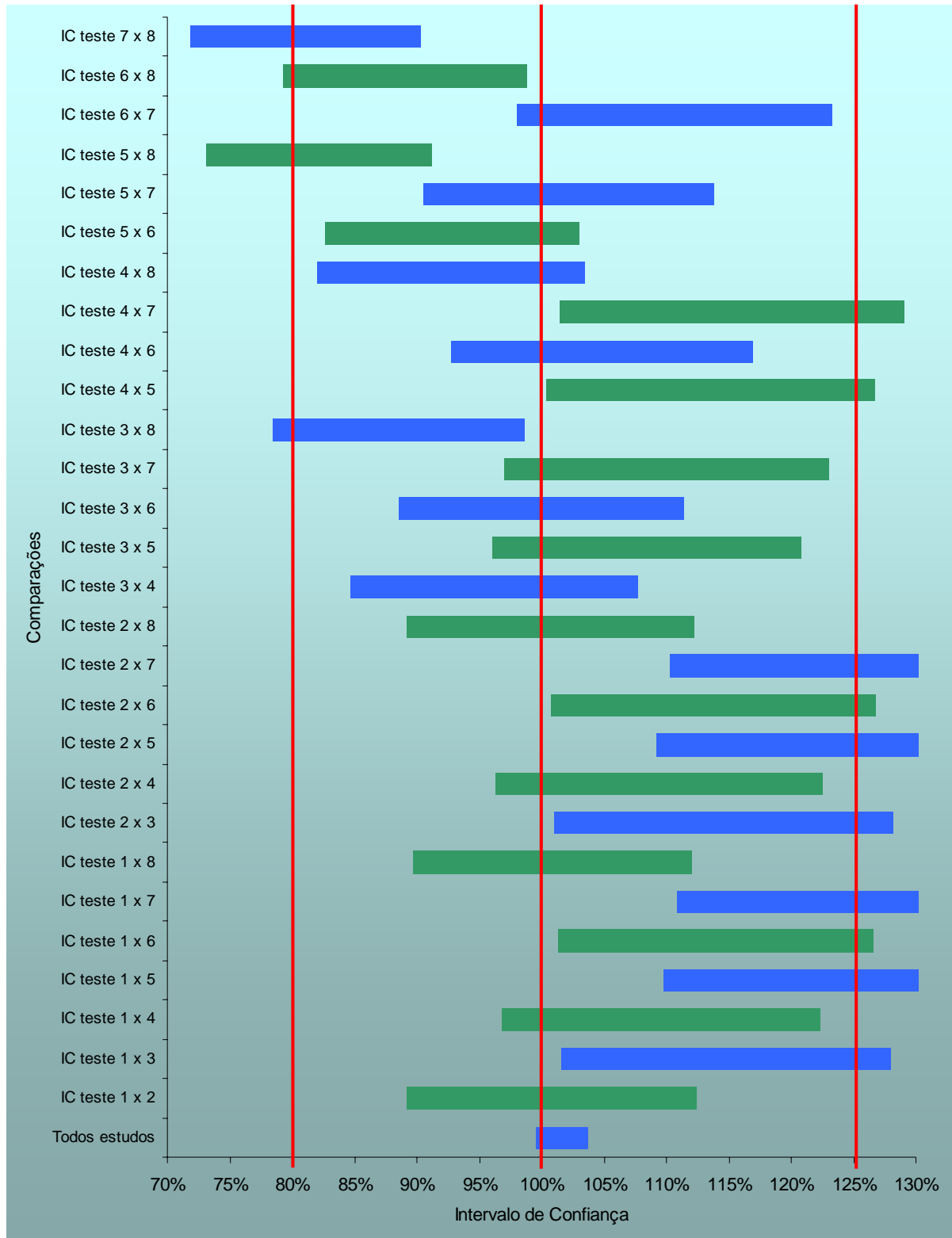


Figura 7 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{máx}$  das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.

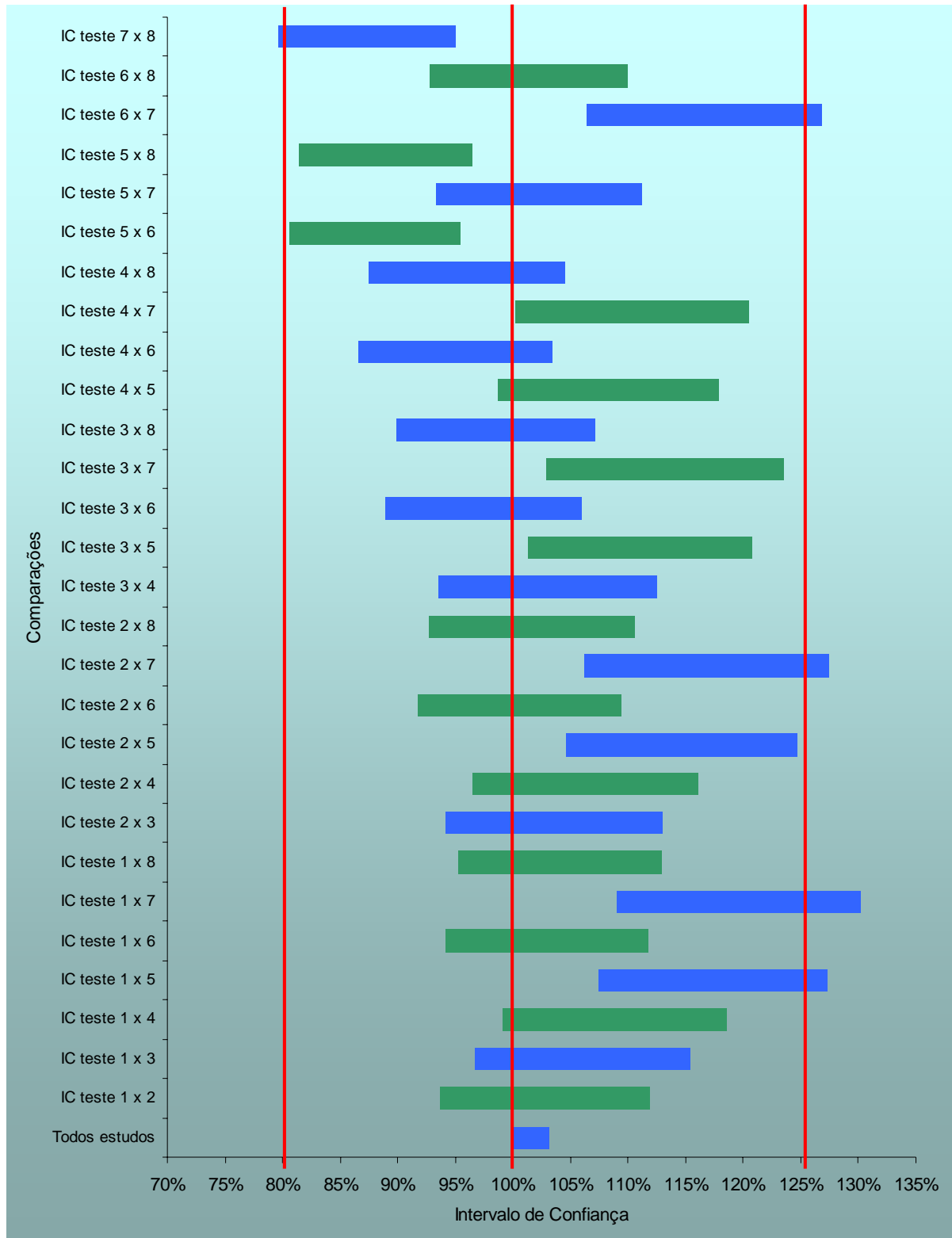


Figura 8 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre oito apresentações farmacêuticas que contém Maleato de Enalapril.



## 5.5 Metanálise do Captopril

A tabela 42 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 53 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

Tabela 42 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

PRODUTO	CONC	FABRICANTE
ABEPOTEN	25MG	ABNAT INDUSTRIA FARMACEUTICA
ABEPOTEN	25MG	MDCPHARMA
ANTIPRESSIN	25MG	TKS FARMACÊUTICA
AORTEN	25MG	BRASTERÁPICA INDUSTRIA FARMACEUTICA
CABIOTEN	25MG	BIOFARMA FARMACÊUTICA
CAPOBAL	25MG	LABORATÓRIOS BALDACCI
CAPOTRAT	25MG	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL
CAPOTRINEO	25MG	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA
CAPOX	25MG	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CAPRIL	25MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO
CAPTIL	25MG	INFAN INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL
CAPTOCORD	25MG	LABORATÓRIO GLOBO
CAPTOLAB	25MG	MULTILAB INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS
CAPTOLIN	25MG	H.B.FARMA LABORATÓRIOS
CAPTOMAX	25MG	CAPTOMAX INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MILIAN
CAPTOMED	25MG	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS
CAPTOMIDO	25MG	BELFAR
CAPTON	25MG	ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA
CAPTOPRIL	25MG	BUNKER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CAPTOPRIL	25MG	ARROW FARMACÊUTICA
CAPTOPRIL	25MG	CINFRA BRASIL
CAPTOPRIL	25MG	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS
CAPTOPRIL	25MG	EUROFARMA LABORATÓRIOS
CAPTOPRIL	25MG	LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA
CAPTOPRIL	25MG	MARIOL INDUSTRIAL
CAPTOPRIL	25MG	MERCK SA INDÚSTRIAS QUÍMICAS
CAPTOPRIL	25MG	NATURE'S PLUS FARMACÊUTICA
CAPTOPRIL	25MG	NOVARTIS BIOCÊNCIAS
CAPTOPRIL	25MG	PRATI, DONADUZZI & CIA
CAPTOPRIL	25MG	RANBAXY FARMACÊUTICA

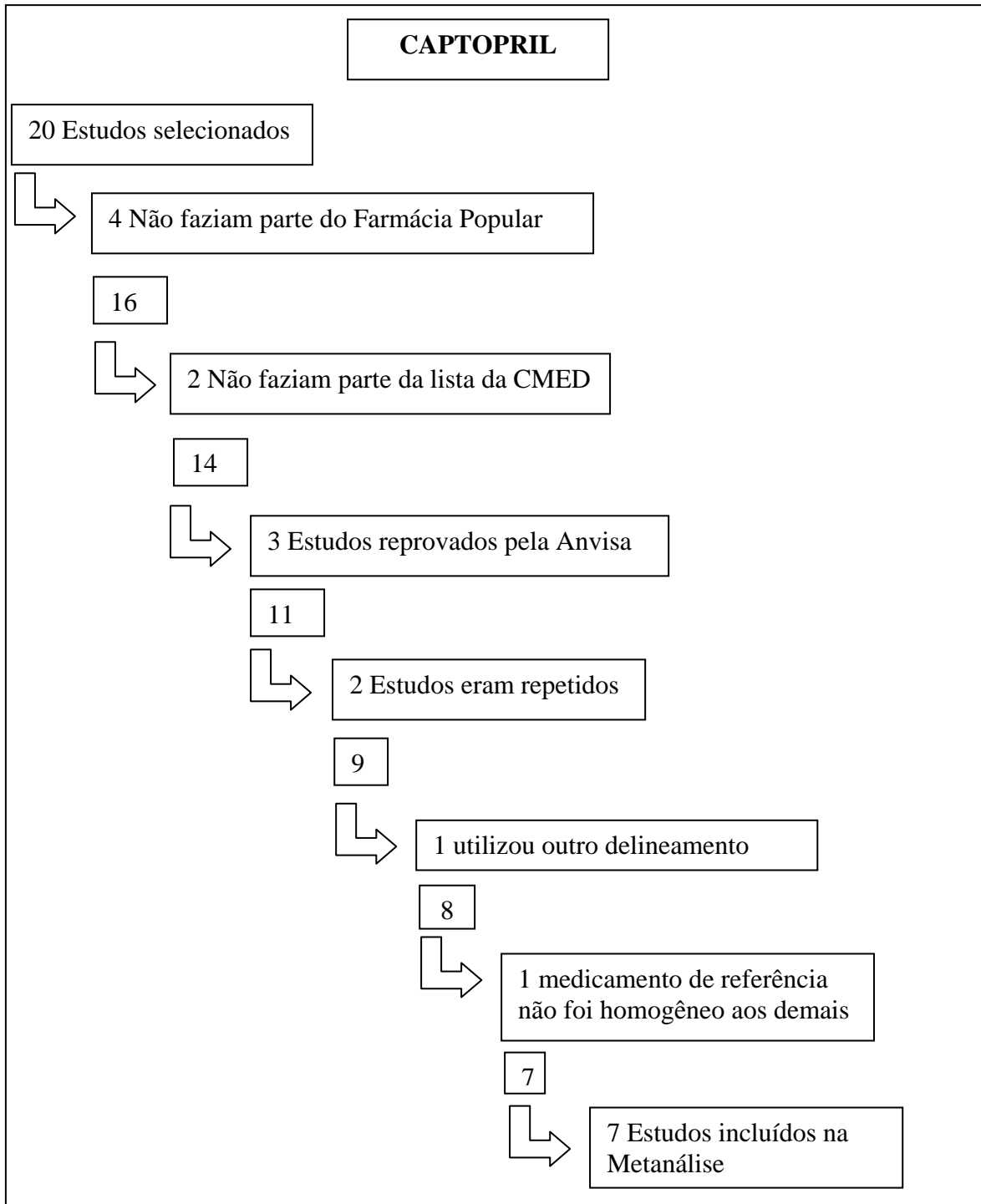
CAPTOPRIL	25MG	SIGMA PHARMA
CAPTOPRON	25MG	CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA
CAPTOSEN	25MG	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CAPTOSIF	25MG	LABORATÓRIO SINTERÁPICO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO
CAPTOTEC	25MG	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CAPTOZEN	25MG	VITAPAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
CARDIOM	25MG	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES
CATOPROL	25MG	MEDLEY S/A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
DUCTOPRIL	25MG	LABORATÓRIO DUCTO INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
GENOPRIL	25MG	LABORATÓRIO GENOMA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
HEMOPRESS	25MG	JARREL FARMACÊUTICA
HIPOCATRIL	25MG	CIA. BRASILEIRA DE ANTIBIÓTICOS – CIBRAN
HIPOTEN	25MG	SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA
HIPOTENSIL	25MG	MEDINFAR PRODUTOS FARMACEUTICOS
LABOPRIL	25MG	LABORIS FARMACÊUTICA
NORMAPRIL	25MG	CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO
PRESSOMAX	25MG	LABORATÓRIO KINDER
PRESSTOPRIL	25MG	MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
PRILPRESSIN	25MG	EMS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
REPRIL	25MG	CELLOFARM
RITPRESS	25MG	PHARMASCIENCE LABORATORIOS
TOMPRIL	25MG	LUPER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
VENOPRIL	25MG	LUPER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

---

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Captopril foram selecionados 20 estudos, sendo que 6 não faziam parte do Farmácia Popular ou da CMED, 3 foram reprovados pela ANVISA, dois eram repetidos, um utilizou outro delineamentos estatístico e um deles não pode ser incluído nos cálculos finais da combinação dos estudos, devido a não apresentar homogeneidade dos dados do medicamento referência. Dessa forma, foram incluídos sete estudos nos cálculos finais da metanálise, todos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 6.

Quadro 6 – Seleção de estudos para a metanálise do Captopril



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 2E. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 43 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise do Captopril

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 4	Empresa teste 3	Teste 4	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 5	Empresa teste 3	Teste 5	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 6	Empresa teste 3	Teste 6	Bristol-Myers	Capoten
Estudo 7	Empresa teste 3	Teste 7	Bristol-Myers	Capoten

As tabelas de 108 a 121 do Anexo 1E (referentes aos estudos 1 a 7) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 44 a 50 (referentes aos estudos 1 a 7). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA em todos os estudos.

Tabela 44 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Capoten

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	24,53	0,058411	0,891003	109,07	97,25	122,32	Sim
LNASC	16,62	0,027249	0,995150	101,27	93,64	109,53	Sim

Tabela 45 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Capoten

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	22,33	0,048662	0,958298	101,84	92,27	112,41	Sim
LNASC	15,19	0,022802	0,999321	100,22	93,67	107,23	Sim

Tabela 46 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Capoten

Parametro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	16,87	0,0280662	0,990674	97,61	89,83	106,06	Sim
LNASC	13,67	0,0185204	0,999216	98,15	91,75	105,00	Sim

Tabela 47 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste4x Capoten

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	24,57	0,058597	0,890067	102,27	91,17	114,72	Sim
LNASC	19,74	0,038218	0,974363	104,64	95,37	114,81	Sim

Tabela 48 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste5x Capoten

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	13,98	0,019355	0,999443	96,72	90,53	103,34	Sim
LNASC	12,29	0,014984	0,999924	99,71	94,06	105,69	Sim

Tabela 49 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste6x Capoten

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	15,72	0,024401	0,996634	97,17	90,08	104,82	Sim
LNASC	10,95	0,011911	0,999984	95,26	90,35	100,44	Sim

Tabela 50 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste7x Capoten

Parametro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	19,75	0,038272	0,982032	90,20	82,50	98,61	Sim
LNASC	13,09	0,01699	0,999907	94,89	89,41	100,70	Sim

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 4,9215$  e  $\chi_R^2 = 5,4456$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,6) = 12,5915$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, os dados dos estudos foram combinados e um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente foram obtidos.

## Resultados da Metanálise – Captopril

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes de 1 a 7 para os parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC estão apresentados nas Tabelas 51 e 52 e nas Figuras 9 e 10, respectivamente.

Tabela 51 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>máx</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.

Comparação	LnCmax					Confirmação da Bioequivalencia
	$\hat{D}^*$	$\hat{V}ar(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	
Todos estudos	0,0002163	-0,009124	99,091717	96,71	101,53	sim
IC teste 1 x 2	0,0058049	0,0685	107,09403	94,42	121,48	sim
IC teste 1 x 3	0,0063728	0,1110	111,73639	97,92	<b>127,51</b>	<b>não</b>
IC teste 1 x 4	0,0061179	0,0643	106,64286	93,70	121,37	sim
IC teste 1 x 5	0,006136	0,1201	112,76311	99,06	<b>128,36</b>	<b>não</b>
IC teste 1 x 6	0,006245	0,1155	112,24034	98,49	<b>127,91</b>	<b>não</b>
IC teste 1 x 7	0,0058994	0,1900	120,91978	106,49	<b>137,30</b>	<b>não</b>
IC teste 2 x 3	0,0060597	0,0424	104,33484	91,73	118,67	sim
IC teste 2 x 4	0,005804	-0,0042	99,578721	87,79	112,95	sim
IC teste 2 x 5	0,0058229	0,0516	105,29355	92,81	119,46	sim
IC teste 2 x 6	0,0059322	0,0469	104,80541	92,27	119,04	sim
IC teste 2 x 7	0,0055862	0,1214	112,90992	99,78	<b>127,77</b>	<b>não</b>
IC teste 3 x 4	0,0063728	-0,0467	95,44148	83,64	108,91	sim
IC teste 3 x 5	0,0063910	0,0091	100,91888	88,42	115,18	sim
IC teste 3 x 6	0,0065003	0,0045	100,45101	87,91	114,78	sim
IC teste 3 x 7	0,0061543	0,0790	108,21880	95,05	123,21	sim
IC teste 4 x 5	0,0061361	0,0558	105,73901	92,89	120,36	sim
IC teste 4 x 6	0,0062454	0,0512	105,24880	92,35	119,94	sim
IC teste 4 x 7	0,0058994	0,1256	113,38759	99,86	<b>128,75</b>	<b>não</b>
IC teste 5 x 6	0,0062636	-0,0046	99,53639	87,32	113,46	sim
IC teste 5 x 7	0,0059176	0,0698	107,23345	94,42	121,78	sim
IC teste 6 x 7	0,0060269	0,0745	107,73290	94,75	122,49	sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 52 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.

Comparação	LnASC					Confirmação da Bioequivalencia
	$\hat{D}^*$	$\hat{V}ar(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	
Todos estudos	0,0001174	-0,00888	99,115746	97,35	100,91	sim
IC teste 1 x 2	0,003150	0,0104	101,04715	92,09	110,88	sim
IC teste 1 x 3	0,0034593	0,0313	103,17868	93,61	113,72	sim
IC teste 1 x 4	0,0033209	-0,0327	96,786366	87,99	106,46	sim
IC teste 1 x 5	0,0033308	0,0156	101,57242	92,33	111,75	sim
IC teste 1 x 6	0,0033901	0,0612	106,31002	96,55	117,06	sim
IC teste 1 x 7	0,0032023	0,0651	106,73121	97,20	117,20	sim
IC teste 2 x 3	0,0032893	0,0209	102,10944	92,87	112,27	sim
IC teste 2 x 4	0,003150	-0,0431	95,78337	87,29	105,10	sim
IC teste 2 x 5	0,0031608	0,0052	100,51983	91,59	110,31	sim
IC teste 2 x 6	0,0032201	0,0508	105,20833	95,78	115,56	sim
IC teste 2 x 7	0,0030323	0,0547	105,62516	96,43	115,70	sim
IC teste 3 x 4	0,0034593	-0,0640	93,804616	85,11	103,39	sim
IC teste 3 x 5	0,0034692	-0,0157	98,443226	89,31	108,52	sim
IC teste 3 x 6	0,0035285	0,0299	103,03487	93,39	113,67	sim
IC teste 3 x 7	0,0033407	0,0339	103,44309	94,01	113,82	sim
IC teste 4 x 5	0,0033308	0,0483	104,94497	95,39	115,46	sim
IC teste 4 x 6	0,0033901	0,0939	109,83987	99,76	120,94	sim
IC teste 4 x 7	0,0032023	0,0978	110,27505	100,42	121,09	sim
IC teste 5 x 6	0,0034000	0,0456	104,66426	95,04	115,26	sim
IC teste 5 x 7	0,003212	0,0495	105,07893	95,68	115,40	sim
IC teste 6 x 7	0,0032715	0,0040	100,39619	91,33	110,36	sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

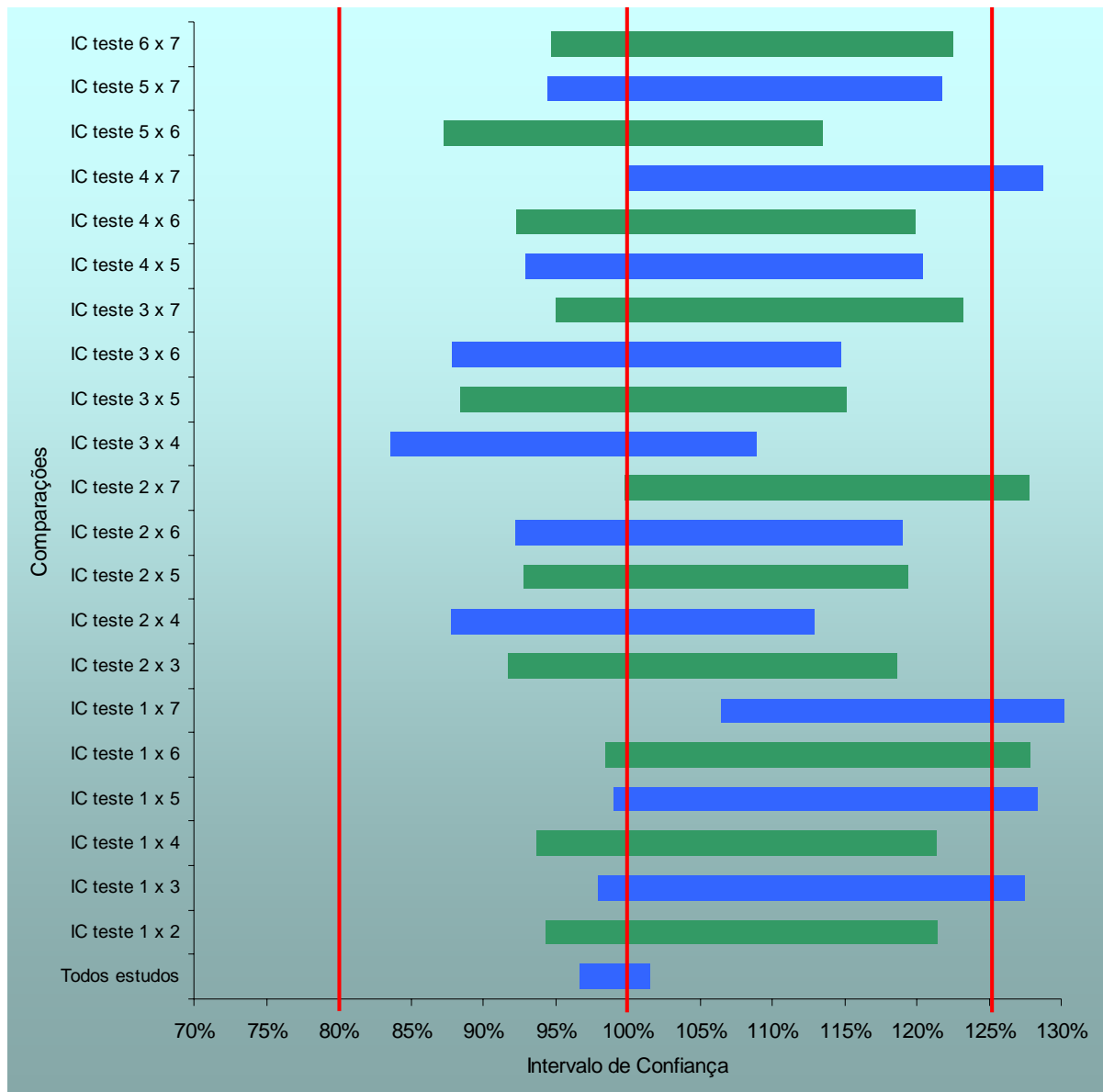


Figura 9 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{máx}$  das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.



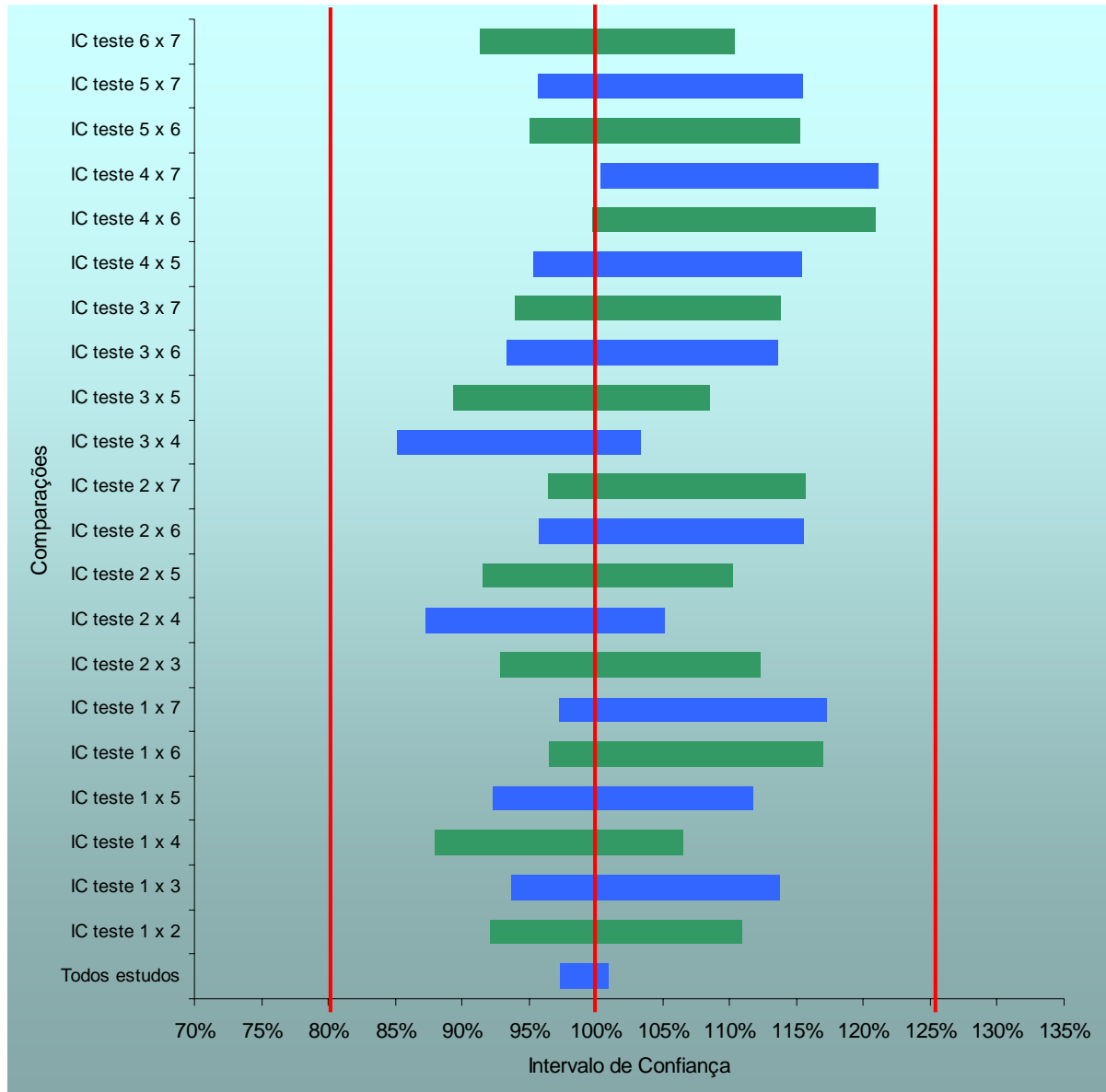


Figura 10 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre sete apresentações farmacêuticas que contém Captopril.

## 5.6 Metanálise da Losartana Potássica

A tabela 53 apresenta os medicamentos registrados, comercializados e que fazem parte da lista do programa Farmácia Popular (14), são 24 medicamentos genéricos ou similares de laboratórios diferentes.

Tabela 53 – Lista de produtos comercializados e do farmácia popular

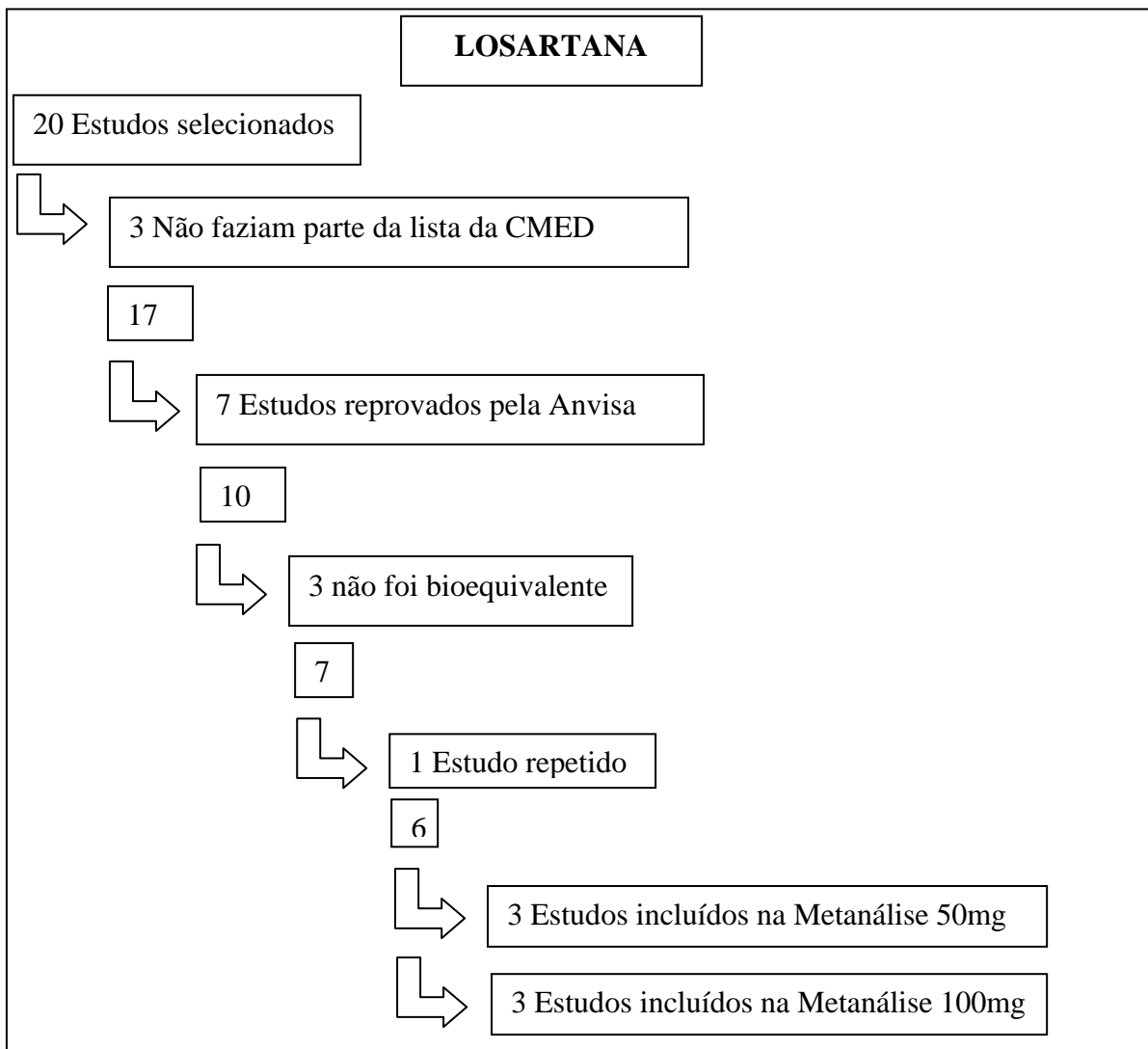
PRODUTO	CONC	FABRICANTE
ARADOIS	50/100MG	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA
LOSARTANA POTÁSSICA	50MG	BIOLUNIS INTERNACIONAL INDUSTRIA DE MEDICAMENTOS
LOSARTAN POTÁSSICO	50MG	BRAINFARMA IND. QUÍM. E FARMACÊUTICA
LOSARTANA POTÁSSICA	50MG	CRISTÁLIA PRODUTOS FARMACÊUTICOS
LOSARTANA POTÁSSICA	50/100MG	EMS S/A
LOSARTANA POTÁSSICA	50MG	EUROFARMA LABORATÓRIOS
LOSARTANA POTÁSSICA	50/100MG	GERMED FARMACEUTICA
LOSARTANA POTASSICA	50MG	LABORATÓRIO FARMASA
LANZACOR	50MG	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA
LOSARTANA POTÁSSICA	50MG	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIR
CORUS	50MG	LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA
CARDVITA	50MG	LABORIS FARMACÊUTICA
LOSARTEC	50MG	MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO
VALTRIAN	50/100MG	MEDLEY S/A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
LOSARTAN POTÁSSICO	50MG	MEPHA FARMACÊUTICA
LOSARTION	50MG	MERCK
LOSARTANA POTÁSSICA	50/100MG	PRATI, DONADUZZI & CIA
LOSARTAN POTÁSSICO	50MG	RANBAXY FARMACÊUTICA
LOSAPRIN	50MG	ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA
LORSACOR	50MG	SANDOZ DO BRASIL INDUSTRIA FARMACÊUTICA
ZAARPRESS	50/100MG	SIGMA PHARMA
TORLOS	50MG	TORRENT DO BRASIL
LOSACORON	50MG	VITAPAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
LOSARTANA POTÁSSICA	50MG	ZYDUS HEALTHCARE BRASIL

Fonte: Manual de informações às unidades credenciadas – Farmácia Popular, 2007

Para a realização da metanálise do princípio ativo Losartana Potássica foram selecionados 20 estudos, sendo que 3 não faziam parte do Farmácia Popular, 7

foram reprovados pela ANVISA, um era repetido, três não eram bioequivalentes e três deles correspondiam a apresentação de 50mg e outros três a de 100mg. Dessa forma, foram realizadas duas metanálises, onde foram incluídos três estudos nos cálculos finais de cada uma, todos estudos utilizaram o mesmo medicamento referência com lotes diferentes. Os motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 7.

Quadro 7 – Seleção de estudos para a metanálise da Losartana Potássica



Os dados dos parâmetros farmacocinéticos dos estudos utilizados para as análises estatísticas estão disponíveis no Anexo 2F. Os estudos foram codificados para preservar a identidade dos patrocinadores, conforme tabela abaixo:

Tabela 54 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da Losartana Potássica 50mg

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 50mg
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 50mg
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 50mg

As tabelas de 122 a 127 do Anexo 1F (referentes aos estudos 1 a 3) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 55 a 57 (referentes aos estudos 1 a 3). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 55 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Cozaar 50mg

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	46,41	0,19507	0,580307	96,47	81,48	114,20	Sim
LNASC	18,81	0,03477	0,998791	103,44	96,32	111,08	Sim

Tabela 56 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Cozaar 50mg

Parâmetro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	51,33	0,23385	0,615967	98,48	83,74	115,83	Sim
LNASC	19,93	0,03896	0,999669	93,93	87,91	100,36	Sim

Tabela 57 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Cozaar 50mg

Parametro	Coeficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	25,61	0,06351	0,849774	92,94	82,24	105,03	Sim
LNASC	13,96	0,01929	0,999259	99,13	92,67	106,04	Sim

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 0,6743$  e  $\chi_R^2 = 1,7387$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, os dados dos estudos foram combinados e um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente foram obtidos.

### Resultados da Metanálise – Losartana Potássica 50mg

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes 1, 2 e 3 para os parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC estão apresentados nas Tabelas 58 e 59 e nas Figuras 11 e 12, respectivamente.

Tabela 58 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>máx</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica.

LnCmax						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{V}ar(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	-0,035058	0,0016174	96,554865	90,32	103,22	sim
Teste 1 x 2	-0,0207	0,016828	97,951913	<b>78,98</b>	121,47	<b>não</b>
Teste 1 x 3	0,0372	0,0242234	103,79502	80,17	<b>134,38</b>	<b>não</b>
Teste 2 x 3	0,0579	0,0221381	105,96528	82,79	<b>135,63</b>	<b>não</b>

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 59 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica.

LnASC						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{V}ar(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	-0,01784	0,000292	98,23139	95,48	101,06	sim
Teste 1 x 2	0,0964	0,016828	110,1193	88,80	<b>136,56</b>	<b>não</b>
Teste 1 x 3	0,0426	0,024223	104,3471	80,60	<b>135,09</b>	<b>não</b>
Teste 2 x 3	-0,0538	0,022138	94,75820	<b>74,03</b>	121,29	<b>não</b>

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

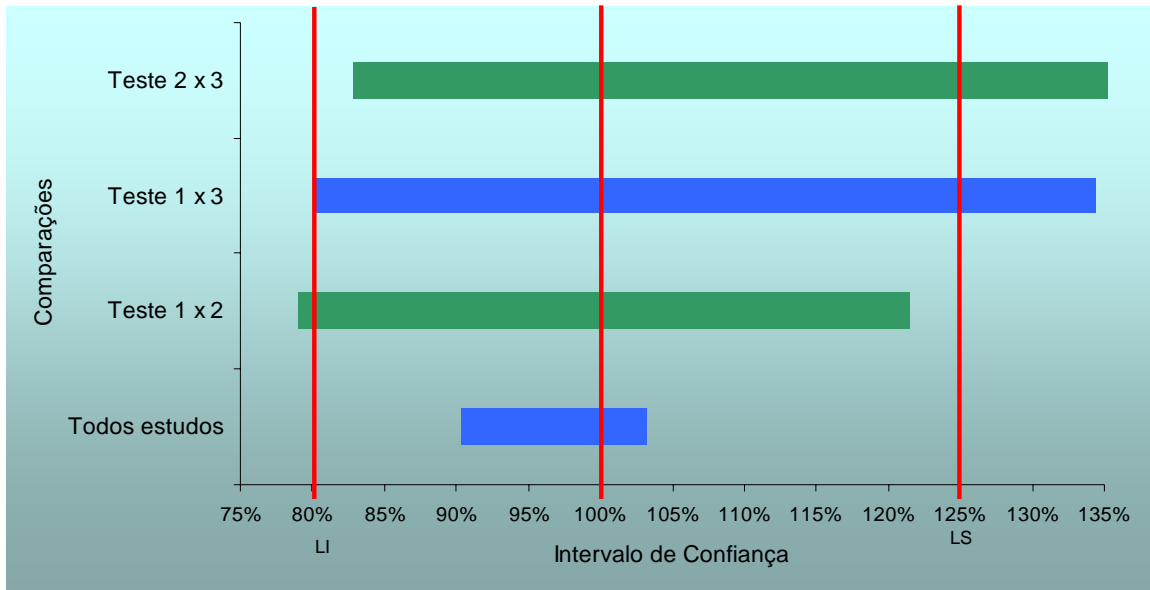


Figura 11 - Intervalos de confiança do parâmetro  $C_{\max}$  das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 50mg

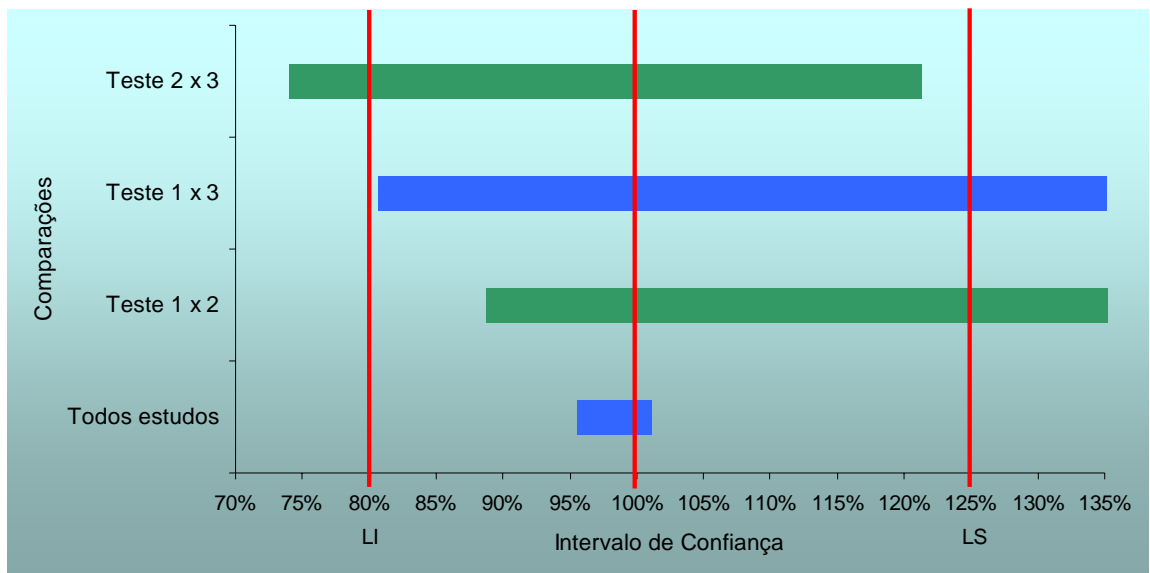


Figura 12 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 50mg

Tabela 60 - Descrição dos estudos incluídos na metanálise da Losartana Potássica 100mg

Estudo	Empresa teste	Med. Teste	Empresa Referência	Med. Referência
Estudo 1	Empresa teste 1	Teste 1	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 100mg
Estudo 2	Empresa teste 2	Teste 2	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 100mg
Estudo 3	Empresa teste 3	Teste 3	Merck, Sharp & Dohme	Cozaar 100mg

As tabelas de 128 a 133 do Anexo 1G (referentes aos estudos 1 a 3) apresentam, os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{max}$  e ASC. A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto (medicamento).

O intervalo de confiança a 90%, o coeficiente de variação, o poder do teste e a razão entre as médias dos produtos para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão apresentados nas Tabelas de 61 a 63 (referentes aos estudos 1 a 3). Os IC 90% dos parâmetros  $C_{max}$  e ASC apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa em todos os estudos.

Tabela 61 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste1x Cozaar 100mg

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	40,81	0,15401	0,560547	95,66	80,52	113,66	Sim
LNASC	14,26	0,02014	0,999812	95,54	89,76	101,68	Sim

Tabela 62 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste2x Cozaar 100mg

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	37,48	0,13142	0,907260	90,32	80,78	100,99	Sim
LNASC	20,08	0,03951	0,999932	100,13	94,19	106,45	Sim

Tabela 63 - Intervalos de confiança e conclusão do estudo Teste3x Cozaar 100mg

Parâmetro	Coefficiente de variação	MSE	Poder	Razão	Limite Inferior	Limite Superior	Confirmação da Bioequivalencia
LNCmax	22,53	0,04953	0,912187	91,06	81,55	101,68	Sim
LNASC	17,51	0,03019	0,986651	102,60	94,13	111,83	Sim

Para testar a hipótese nula de homogeneidade do medicamento de referência entre os estudos, considerou-se a estatística dada em (2.2.2.2). Foram obtidos os valores

$\chi_R^2 = 2,2307$  e  $\chi_R^2 = 0,4105$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0,05,2) = 5,9999$ . Como a hipótese nula de homogeneidade não foi rejeitada, os dados dos estudos foram combinados e um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente foram obtidos.

### Resultados da Metanálise – Losartana Potássica 100mg

Os intervalos de confiança 90% da metanálise entre as combinações dos produtos Testes 1, 2 e 3 para os parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC estão apresentados nas Tabelas 64 e 65 e nas Figuras 13 e 14, respectivamente.

Tabela 64 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>máx</sub> e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica.

LnCmax						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	-0,0848	0,0010664	91,86858	87,02	96,98	sim
Teste 1 x 2	0,0575	0,0121188	105,9157	88,23	<b>127,14</b>	<b>não</b>
Teste 1 x 3	0,0494	0,0180743	105,06054	84,05	<b>131,32</b>	<b>não</b>
Teste 2 x 3	-0,0081	0,0141271	99,19259	81,44	120,82	sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$

Tabela 65 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC e conclusão das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica.

LnASC						
Comparação	$\hat{D}^*$	$\hat{Var}(\hat{D})^*$	Razão**	Limite Inferior**	Limite Superior**	Confirmação da Bioequivalencia
Todos estudos	-0,0059	0,000287	99,40381	96,64	102,24	sim
Teste 1 x 2	-0,0470	0,012118	95,40749	<b>79,48</b>	114,53	<b>não</b>
Teste 1 x 3	-0,0713	0,018074	93,11670	<b>74,50</b>	116,39	<b>não</b>
Teste 2 x 3	-0,0243	0,014127	97,59894	80,13	118,88	sim

\*: escala logarítmica, \*\*: escala original,  $\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'})$



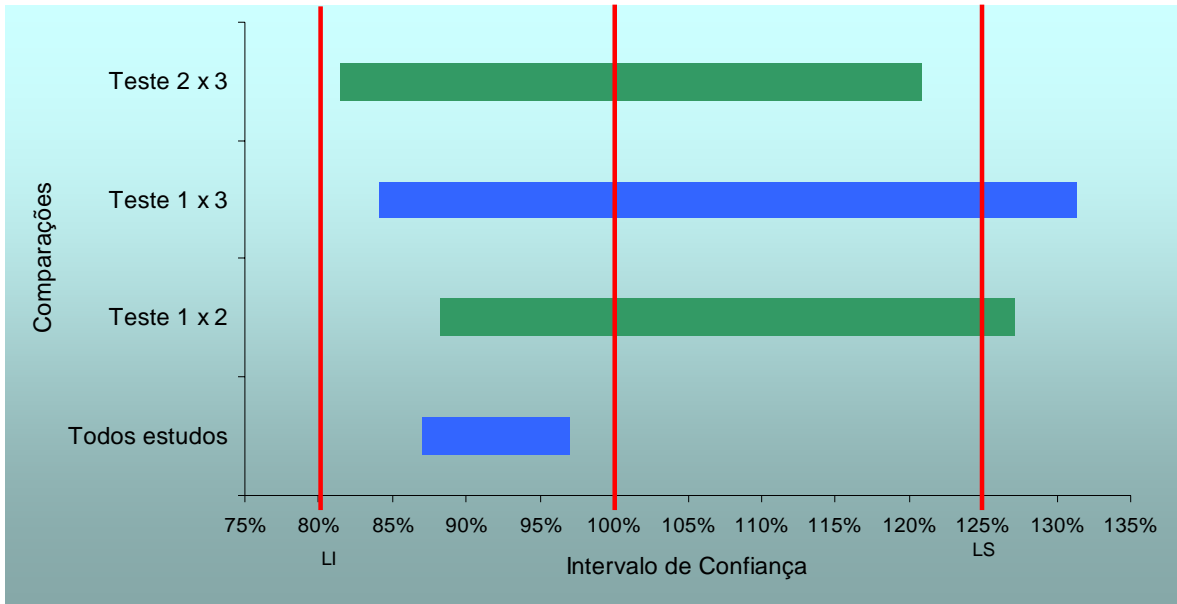


Figura 13 - Intervalos de confiança do parâmetro C<sub>max</sub> das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 100mg

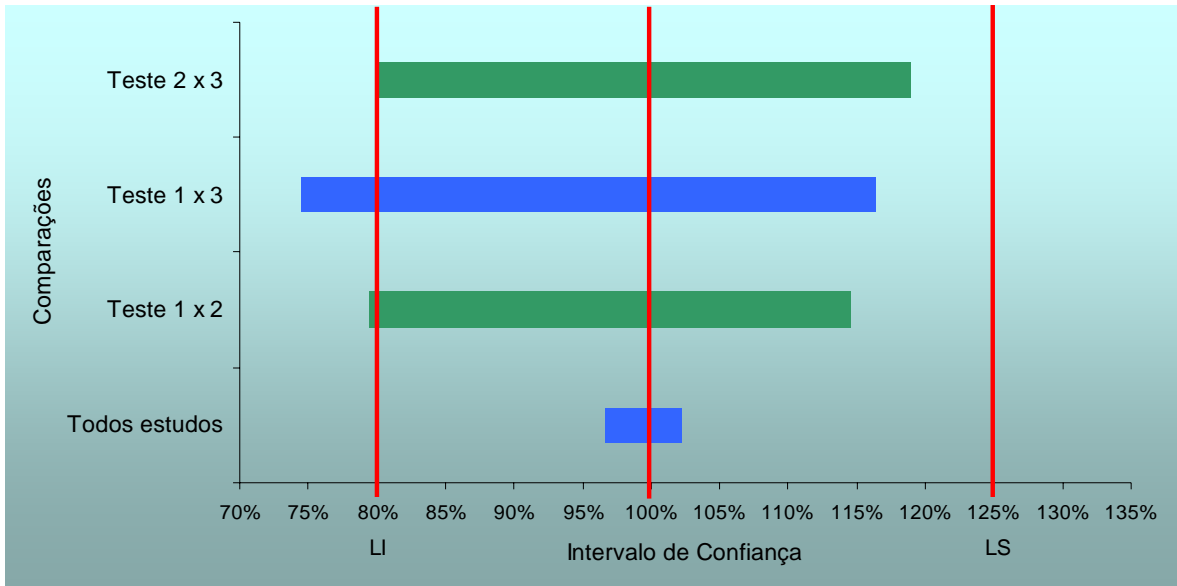


Figura 14 - Intervalos de confiança do parâmetro ASC das combinações de estudos na metanálise entre três apresentações farmacêuticas que contém Losartana Potássica 100mg

## 6 DISCUSSÃO

Para a aplicação da metanálise a estudos de bioequivalência foram selecionados 34 estudos de seis medicamentos anti-hipertensivos, aprovados pela ANVISA e que seus respectivos produtos fizessem parte do programa Farmácia Popular e estivessem sendo comercializados. Os dados foram revistos e a avaliação dos limites de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos de cada estudo foi refeita para confirmar a bioequivalência dos produtos. Os resultados obtidos mostraram que todos os medicamentos estudados confirmaram a bioequivalência entre cada produto teste e o seu respectivo referência propiciando a combinação dos estudos na metanálise.

### **Metanálise da Hidroclorotiazida**

As tabelas de 66 a 71 do Anexo 1A apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros  $C_{m\acute{a}x}$  e ASC. Foi observado que os valores p para o efeito de seqüência foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos em todos os três estudos. Para o efeito de medicamento, os valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros, também em todos os estudos. Para o efeito de período, observou-se um valor-p menor que 0,05, em ambos parâmetros no estudo Teste1xClorana, indicando efeito significativo de período. Embora a presença de diferenças significativas entre os períodos não seja desejável, ela pode ocorrer de maneira aleatória e não invalida o ensaio, desde que as causas sejam devidamente investigadas e justificadas (46). Para os demais estudos os efeitos de período não foram significativos.

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$  e ASC dos produtos Testes 1, 2 e 3 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1, 2 e 3 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Foi empregado um teste estatístico para avaliar a homogeneidade entre os medicamentos referencia. Foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 0,9947$  e  $\chi_R^2 = 2,6358$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos testes 1, 2 e 3 obtidos na metanálise, demonstraram que os medicamentos testes apresentaram valores de extensão de absorção semelhantes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram dentro dos limites de 80% a 125% (47).

Porém para o parâmetro Cmax, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1 e T3, onde o intervalo de confiança foi limítrofe (79,96 a 106,19), o que de acordo com os limites estabelecidos pela ANVISA impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade. Para as demais combinações entre os produtos Testes os intervalos de confiança estavam dentro dos limites, confirmando a possibilidade de troca entre as formulações.

No caso da Hidroclorotiazida, a diferença observada na velocidade de absorção entre os produtos T1 e T3 não deve ter repercussões clínicas significativas no tratamento a um paciente, pois além da diferença ter sido pequena (0,04%) o fármaco é de ampla faixa terapêutica, a ASC foi muito semelhante e seu efeito terapêutico não depende da ação aguda e sim do efeito acumulativo.

### **Metanálise do Propranolol**

As tabelas de 72 a 77 do Anexo 1B apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>máx</sub> e ASC. Foi observado que os valores-p para o efeito de seqüência foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em todos os três estudos. Para o efeito de período, observou-se valores-p maiores que 0,05, em ambos parâmetros, indicando ausência

de efeito significativo entre os períodos. Para o efeito de medicamento, os valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros.

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC dos produtos Testes 1, 2 e 3 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1, 2 e 3 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 1,9641$  e  $\chi^2_R = 3,1607$ , correspondentes aos parâmetros C<sub>max</sub> e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos testes 1, 2 e 3 obtidos na metanálise, demonstraram que os medicamentos testes apresentaram valores de extensão de absorção semelhantes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram dentro dos limites de 80% a 125% (47).

Para o parâmetro C<sub>max</sub>, também foi observado que os produtos apresentaram velocidade de absorção semelhantes, e os intervalos de confiança estavam de acordo com os limites estabelecidos pela ANVISA, confirmando a possibilidade de intercambiabilidade entre todas as formulações estudadas.

### **Metanálise do Atenolol**

As tabelas de 78 a 91 do Anexo 1C apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>máx</sub> e ASC. Foi observado que os valores p para o efeito de seqüência e de período foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos em os estudos Teste1xAtenol, Teste4xAtenol, Teste6xAtenol e Teste7xAtenol. Para o efeito de medicamento, os

valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros, para os estudos descritos. Para o efeito de período, observou-se um valor-p menor que 0,05 no parâmetro ASC no estudo Teste2xAtenol, indicando efeito significativo de período. Embora a presença de diferenças significativas entre os períodos não seja desejável, ela pode ocorrer de maneira aleatória e não invalida o ensaio, desde que as causas sejam devidamente investigadas e justificadas (46).

Para o efeito de medicamento, foi observado significância estatística para o parâmetro ASC (valor p menor que 0,10) para os estudos T3xAtenol e T5xAtenol. O efeito de produto indica se existe ou não igualdade entre os produtos avaliados. A constatação do efeito de produto não significa que as formulações avaliadas não sejam bioequivalentes. O conceito de bioequivalência está definido dentro do intervalo de confiança de 90%, e sob este aspecto, mesmo havendo efeito de produto, as formulações estando dentro dos limites estabelecidos pelos órgãos reguladores serão consideradas bioequivalentes (48).

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC dos produtos Testes 1 a 7 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1 a 7 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 3,7734$  e  $\chi^2_R = 3,1176$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,6) = 12,5915$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos T1xT5 (74,62 a 93,90%), T2xT5 (76,05 a 96,75%), T3xT4 (78,28 a 98,86%), T3xT5 (70,87 a 89,92), T3xT7 (77,89 a 98,36%) e T5xT6 (106,33 a 135,96%), demonstraram que esses medicamentos apresentaram valores de extensão de absorção diferentes

(ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram fora dos limites de 80% a 125% (47).

Para o parâmetro Cmax, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1xT7 (78,96 a 104,61%), T2xT4 (75,36 a 101,25%), T2xT5 (74,59 a 100,79), T2xT7 (73,07 a 98,16%), T3xT4 (76,43 a 102,32%), T3xT5 (75,64 a 101,86%), T3xT7 (74,10 a 99,20%), T4xT6 (95,40 a 128,98%), T5xT6 (95,84 a 130,32%) e T6xT7 (75,17 a 101,62%), onde os intervalos de confiança extrapolando os limites do intervalo. O que de acordo com estabelecido pela ANVISA impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade.

Para Cmax, foi observado que 10 das 21 combinações de estudos (47%), concluíram pela não bioequivalência entre as formulações testes. Sendo que a mais freqüente foi o Teste 7, que de acordo com os dados, não é intercambiável com outros 4 medicamentos. Por fim, observou-se que nenhum dos produtos testes pode ser intercambiável com todos os demais. Já no caso da ASC 6 das 21 combinações (28%), concluíram pela não bioequivalência. O produto Teste 5 foi o mais freqüente, concluindo pela não intercambiabilidade entre outras 4 cópias. Esses resultados demonstram que a substituição de um medicamento por outro pode modificar a resposta terapêutica.

### **Metanálise do Maleato de Enalapril**

As tabelas de 92 a 107 do Anexo 1D apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>máx</sub> e ASC. Foi observado que os valores p para o efeito de seqüência e de período foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos em os estudos Teste3xRenitec, Teste4xRenitec, Teste6xRenitec e Teste8xRenitec. Para o efeito de medicamento, os valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros, para os estudos descritos.

Para o efeito de medicamento, foi observado significância estatística para o parâmetro ASC (valor p menor que 0,10) para os estudos T1xRenitec, T5xRenitec e T7xRenitec. Para o Cmax foi observado um valor-p significativo para os estudos T1xRenitec e T2xRenitec. O efeito de produto indica se existe ou não igualdade

entre os produtos avaliados. A constatação do efeito de produto não significa que as formulações avaliadas não sejam bioequivalentes. O conceito de bioequivalência está definido dentro do intervalo de confiança de 90%, e sob este aspecto, mesmo havendo efeito de produto, as formulações estando dentro dos limites estabelecidos pelos órgãos reguladores serão consideradas bioequivalentes (48).

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC dos produtos Testes 1 a 8 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Anvisa. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1 a 8 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 4,3465$  e  $\chi^2_R = 2,2562$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,7) = 14,0671$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos T1xT5 (107,39 a 127,36%), T1xT7 (109,03 a 130,19%), T2xT5 (104,61 a 124,72%), T2xT7 (106,22 a 127,47%), T6xT7 (106,36 a 126,80%) e T7xT8 (79,69 a 95,01%), demonstraram que esses medicamentos apresentaram valores de extensão de absorção diferentes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram fora dos limites de 80% a 125% (47).

Para o parâmetro Cmax, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1xT3 (101,55 a 127,97%), T1xT5 (109,81 a 137,16%), T1xT6 (101,33 a 126,56%), T1xT7 (110,88 a 139,74%), T2xT3 (101,02 a 128,15%), T2xT5 (109,22 a 137,37%), T2xT6 (100,79 a 126,76%), T2xT7 (110,31 a 139,93%), T3xT8 (78,40 a 98,60%), T4xT5 (100,44 a 126,67%), T4xT7 (101,44 a 129,03%), T5xT8 (73,16 a 91,18%), T6xT8 (79,28 a 98,81%) e T7xT8 (71,80 a 90,30%), onde os intervalos de confiança extrapolando os limites do intervalo. O que de acordo com

estabelecido pela ANVISA impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade.

Em relação ao C<sub>max</sub>, foi observado que 14 das 28 combinações de estudos (50%), concluíram pela não bioequivalência entre as formulações testes. Sendo que as mais freqüentes foram os Testes 1, 2, 5, 7 e 8, que de acordo com os dados, não foram intercambiáveis com outros 4 medicamentos. Observou-se que nenhum dos produtos testes pôde ser considerado intercambiável com todos os demais. Já no caso da ASC 6 das 28 combinações (21%), concluíram pela não bioequivalência. O produto Teste 7 foi o mais freqüente, concluindo pela não intercambiabilidade entre outras 4 cópias. Apesar do Maleato de Enalapril ser um medicamento muito seguro com ampla janela terapêutica os resultados sugerem que a substituição de um genérico por outro poderá trazer respostas terapêuticas diferenciadas.

A soma desses resultados, de acordo com as orientações da ANVISA, impede a conclusão de bioequivalência entre as diversas formulações de Maleato de Enalapril, e conseqüentemente indicam que não se poderia realizar a intercambiabilidade desses produtos farmacêuticos. A importância clínica desses achados, no que se refere segurança e eficácia ainda necessita ser melhor avaliada por ensaios clínicos comparando as diferentes formulações farmacêuticas de Maleato de Enalapril. No entanto, está claro que um genérico ou um similar não pode ser sempre substituído por outro. Isso é particularmente importante quando se tratar de um medicamento de índice terapêutico estreito, onde a ausência de efeito terapêutico ou a presença de efeitos tóxicos podem comprometer de forma significativa a eficácia e segurança.

### **Metanálise do Captopril**

As tabelas 108 a 121 do Anexo 1E apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>max</sub> e ASC. Foi observado que os valores-p para o efeito de seqüência foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em todos os sete estudos. Para o efeito de período, observou-se valores-p maiores que 0,05, em ambos parâmetros, indicando ausência de efeito significativo entre os períodos. Para o efeito de medicamento, os valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros, também em todos os estudos.



Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC dos produtos Testes 1 a 7 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1 a 7 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 4,9215$  e  $\chi^2_R = 5,4456$ , correspondentes aos parâmetros C<sub>max</sub> e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,6) = 12,5915$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos Testes de 1 a 7 obtidos na metanálise, demonstraram que os medicamentos testes apresentaram valores de extensão de absorção semelhantes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram dentro dos limites de 80% a 125% (47).

Para o parâmetro C<sub>max</sub>, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1xT3 (97,92 a 127,51%), T1xT5 (99,06 a 128,36%), T1xT6 (98,49 a 127,91%), T1xT7 (106,49 a 137,30%), T2xT7 (99,78 a 127,77%) e T4xT7 (99,86 a 128,75%), onde os intervalos de confiança extrapolando os limites do intervalo. O que de acordo com estabelecido pela ANVISA impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade.

Para C<sub>max</sub>, foi observado que 6 das 21 combinações de estudos (28%), concluíram pela não bioequivalência entre as formulações testes. Sendo que a mais freqüente foi o Teste 1, que de acordo com os dados, não é intercambiável com outros 4 medicamentos. Por fim, observou-se que nenhum dos produtos testes pode ser intercambiável com todos os demais. Já no caso da ASC foi observado que todas as 21 combinações dos produtos teste concluíram pela bioequivalência e conseqüentemente pela intercambiabilidade entre as cópias.

Esses resultados demonstram que existe uma diferença significativa entre as diversas formulações de genéricos de Captopril, no que se refere ao Cmax mas não em relação a ASC. Contudo, é interessante observar que uma vez que os intervalos de confiança sempre estiveram acima dos limites estabelecidos, e nunca abaixo, poderíamos pensar que esse desvio possa não interferir na resposta terapêutica, todavia essa interpretação pode estar equivocada, uma vez que a substituição de um medicamento que está no limite superior máximo por outro que possui um outro de Cmax 30% menor, pode implicar em uma necessidade de aumento de dose para se obter a mesma resposta terapêutica aguda, como por exemplo no acompanhamento do descenso noturno da pressão arterial de alguns pacientes hipertensos.

### **Metanálise da Losartana Potássica 50mg**

As tabelas de 122 a 127 do Anexo 1F apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>máx</sub> e ASC. Foi observado que os valores p para o efeito de seqüência foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos em todos os três estudos. Para o efeito de medicamento, os valores-p foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros, também em todos os estudos. Para o efeito de período, observou-se um valor-p menor que 0,05 em ambos parâmetros no estudo Teste2xCozaar 50mg, e para o parâmetros ASC do estudo Teste1xCozaar 50mg, indicando efeito significativo de período. Embora a presença de diferenças significativas entre os períodos não seja desejável, ela pode ocorrer de maneira aleatória e não invalida o ensaio, desde que as causas sejam devidamente investigadas e justificadas (46). Para os demais estudos os efeitos de período não foram significativos.

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC dos produtos Testes 1, 2 e 3 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1, 2 e 3 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi^2_R = 0,6743$  e  $\chi^2_R = 1,7387$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos T1xT2, T1xT3 e T2xT3 obtidos na metanálise (79,48 a 114,53%), (74,50 a 116,39%) e (74,03 a 121,29%) respectivamente, demonstraram que esses medicamentos apresentaram valores de extensão de absorção diferentes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram fora dos limites de 80% a 125% (47).

Para o parâmetro Cmax, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1xT2, T1xT3 e T2xT3, onde os intervalos de confiança foram (88,23 a 127,14%), (84,05 a 131,32%) e (82,76 a 135,63%) respectivamente, ou seja, extrapolando os limites do intervalo. O que de acordo com estabelecidos pela ANVISA impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade.

Dessa forma, foi observado que todas as combinações de estudos Testes para ambos os parâmetros farmacocinéticos (Cmax e ASC) concluíram pela não bioequivalência e conseqüentemente pela impossibilidade de intercambiabilidade entre as qualquer das cópias estudadas.

### **Metanálise da Losartana Potássica 100mg**

As tabelas de 128 a 133 do Anexo 1G apresentam os resultados da análise de variância (ANOVA) para os parâmetros C<sub>máx</sub> e ASC. Foi observado que os valores-p para o efeito de seqüência foram maiores que 0,10 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em todos os três estudos. Para o efeito de período, observou-se valores-p maiores que 0,05, em ambos parâmetros, indicando ausência de efeito significativo entre os períodos. Para o efeito de medicamento, os valores-p

foram maiores que 0,05 indicando ausência de efeito significativo entre os grupos, em ambos parâmetros.

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos Cmax e ASC dos produtos Testes 1, 2 e 3 em relação aos seus respectivos referências apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA. Os resultados demonstraram que os produtos apresentaram em média a mesma biodisponibilidade que o medicamento referência e podem ser com este intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre os produtos Testes 1, 2 e 3 foi avaliada por meio do método de metanálise proposto por Chow e Liu (12). Para testar a homogeneidade, foram obtidos os valores  $\chi_R^2 = 2,2307$  e  $\chi_R^2 = 0,4105$ , correspondentes aos parâmetros Cmax e ASC, que são menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05,2) = 5,9999$ . Uma vez que o teste indicou que os produtos são homogêneos, pôde-se combinar os dados dos estudos e obter um estimador para o efeito dos medicamentos e o seu intervalo de confiança correspondente.

Os intervalos de confiança 90% para a comparação entre os produtos T1xT2 e T1xT3 obtidos na metanálise (79,48 a 114,53%) e (74,50 a 116,39%) respectivamente, demonstraram que esses medicamentos apresentaram valores de extensão de absorção diferentes (ASC), tendo em vista que os intervalos de confiança se apresentaram fora dos limites de 80% a 125% (47). Para a combinação entre os produtos T2xT3 os IC estavam dentro dos limites (80,13 a 118,88%).

Para o parâmetro Cmax, foi observada uma diferença na velocidade de absorção entre os produtos T1xT2 e T1xT3, onde os intervalos de confiança foram (88,23 a 127,14%) e (84,05 a 131,32%) respectivamente, ou seja, extrapolando o limite superior do intervalo. O que de acordo com os limites estabelecidos pela Anvisa impede a conclusão de bioequivalência entre as formulações, e conseqüentemente sua intercambiabilidade. Para a combinação entre os produtos T2xT3 os intervalos de confiança estavam dentro dos limites (81,44 a 120,82), confirmando a possibilidade de troca entre essas formulações.

Dessa forma, foi observado que apenas a combinação de estudos Teste2xTeste3 para ambos os parâmetros farmacocinéticos ( $C_{max}$  e ASC) concluiu pela bioequivalência e conseqüentemente pela intercambiabilidade.

De forma semelhante ao que o observado com o Maleato de Enalapril, a intercambiabilidade entre os medicamentos que contém Losartana Potássica de 50 e 100mg está comprometida, ou seja, a resposta terapêutica entre os mesmos pode ser diferente.

Os limites de aceitação definidos para os estudos de bioequivalência (80-125%), assumem que a diferença entre a formulação teste e a referência pode ser de até 20%. Essa diferença entre cada medicamento teste e seu respectivo referência insere uma variabilidade entre as formulações testes de um mesmo princípio ativo. Assim, se um produto tem um desvio para o lado superior do intervalo quando comparado a outro com desvio no sentido oposto, quando comparados entre si fatalmente extrapolarão os limites do intervalo de confiança (80-125%).

Essa variação que é aceita quando comparado ao medicamento de referência acarreta uma diferença entre os produtos testes que impede a intercambiabilidade indireta, que poderia ser definida como a possibilidade de troca entre as cópias genéricas e similares aprovadas por uma agência reguladora de um mesmo medicamento referência. A intercambiabilidade entre um medicamento genérico ou similar é garantida através dos seus testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, porém, a intercambiabilidade indireta não pode ser garantida, tendo em vista a diferença que cada produto teste pode apresentar. Os resultados obtidos neste trabalho demonstraram isso claramente.

A aplicação exaustiva a um grande conjunto de estudos demonstrou que o método de metanálise proposto por Chow e Liu para aplicação em estudos de bioequivalência é consistente e fornece informações importantes sobre a intercambiabilidade entre cópias genéricas e similares de medicamentos. A presente revisão também serve como fonte de evidências científicas sobre a intercambiabilidade entre cópias de medicamentos de um mesmo princípio ativo, que pode servir de ponto de partida para uma revisão do registro de um determinado

produto, através de análises laboratoriais oficiais de controle e até a realização de um novo estudo de bioequivalência para confirmação da intercambiabilidade.

Uma possível limitação deve ser destacada, o método pressupõe que as variâncias inter e intra-individuais sejam iguais para todos os estudos envolvidos nas análises, porém, essa hipótese não é investigada diretamente com um teste específico. É aplicado um teste para a avaliação da homogeneidade entre produtos de referência, que de acordo com o autor englobaria as variâncias inter e intra-individuais. Contudo, nos resultados foram encontrados valores de variâncias intra-individuais bastantes distintos.

É importante destacar que apesar dos achados deste estudo demonstrarem uma restrição na intercambiabilidade entre cópias de medicamentos de um mesmo princípio ativo, isso não abala a importância da política de genéricos implantada em 1999, que trouxe enormes avanços para a área de medicamentos no país. Com a implantação dos genéricos aliado à criação da Anvisa foi instituído efetivamente no país os conceitos de qualidade em medicamentos e da necessidade de provas de biodisponibilidade e bioequivalência. É inegável ainda a ampliação do acesso à medicamentos, principalmente para a população mais carente, que com os genéricos pôde ter acesso a produtos de qualidade a um preço mais acessível.

Outros estudos podem ser desenvolvidos no intuito de confirmar a aplicação aqui exposta. Os próprios Chow e Liu apresentam métodos alternativos para a metanálise de estudos de bioequivalência, bem como citam que a aplicação pode ser feita também para avaliação da bioequivalência populacional ou individual, que ainda não são aceitas pelas agências regulatórias para o registro de medicamentos.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir que, dentre os medicamentos genéricos e similares anti-hipertensivos distribuídos pelo programa Farmácia Popular estudados, a intercambiabilidade pode ser feita com segurança entre os três produtos dos fármacos **Hidroclorotiazida** e **Propranolol**. No entanto, na avaliação da intercambiabilidade dos medicamentos dos princípios ativos **Atenolol**, **Maleato de Enalapril**, **Captopril** e **Losartana Potássica**, os produtos estudados não contemplam os intervalos preconizados na regulamentação nacional, portanto a resposta farmacocinética e por conseguinte a efetividade do medicamento pode ser afetada em alguns pacientes que utilizem diferentes marcas de genéricos ou similares no tratamento da hipertensão arterial.

Dessa forma, conclui-se que a aplicação da metodologia seja uma ferramenta a ser utilizada pela ANVISA, na avaliação da concessão de novos registros e para monitoramentos pós-registros de produtos já comercializados, como forma de aprimorar o controle de qualidade dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storpirtis, S., Consiglieri, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v.31, n.2, p. 63-70, 1995.
2. Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei 6360, de 23 de setembro de 1976, estabelece o medicamento genérico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1999.
3. Castro A. A. Revisão Sistemática e Meta-análise. *Compacta: Temas de Cardilogia.*,3(1);5-9, 2001.
4. Brasil. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1973.
5. Chow, S. C. and Liu, J. P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker, New York, 2000. p.379-408.
6. Quental C., Salles Filho S., Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2006; 9: p.408-24.
7. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 16 de 2 de março de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2007a.
8. Schramm, S. G. Emprego de meta-análise para avaliação da intercambiabilidade entre medicamentos. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciência Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2008.
9. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 51 de de 15 de agosto de 2007. Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº. 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº. 17, de 2 de março de 2007]. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2007.



10. Porta, V. Avaliação da Bioequivalência de Formulações do Mercado Nacional contendo Fluconazol. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas: Universidade de São Paulo; 1999.
11. Ferreira, K. A. e Lopes, R. A. Metanálise em Estudos de Bioequivalência: Aplicação em Estudos de Medicamentos Genéricos Registrados no Brasil. [Monografia Especialização em Saúde Coletiva]. Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília. Brasília, 2002.
12. Chow, S. C. and Liu, J. P. Meta-analysis for bioequivalence review. *J. Biopharm. Stat.* 1997 7; 97-111.
13. Johnston, A., He, X., Holt, D. W. Bioequivalence of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil: A Meta-Analysis of Three Studies in Stable Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 82(11):1413-1418, December 15, 2006.
14. Ministério da Saúde. Cidadão, Ações e Programas: Medicamentos disponibilizados nas drogarias e farmácias credenciadas na expansão do programa para a rede privada. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lista\\_medicamentos\\_pfpb\\_co\\_pagamento.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lista_medicamentos_pfpb_co_pagamento.pdf) . Acesso em 15/09/2009.
15. Bueno, M. M. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciência Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2005.
16. Organização Pan-americana da Saúde. Introdução. In: Workshop: Perspectivas para o fortalecimento dos mercados de medicamentos similares e genéricos em países em desenvolvimento. Brasília: Anvisa, OPAS, 2003. Disponível em [www.opas.org.br](http://www.opas.org.br). Acesso em: 30 ago. 2008.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1993.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1998.
19. Anvisa. Medicamento genérico: Profissionais de Saúde: Confiabilidade e Qualidade. 2009e. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/confiabilidade.htm>. Acesso em: 08 de maio de 2009.
20. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 391 de 09 de agosto de 1999. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos no Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1999b.
21. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 10 de 2 de janeiro de 2001. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2001.
22. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 84 de 19 de março de 2002. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2002.
23. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 135 de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003d.
24. Reis, D. V.; Tavares Neto, J.; Oliveira, M. R.; Lopes, R. A. Análise do impacto das ações da Anvisa no desenvolvimento dos centros de bioequivalência de medicamentos no Brasil. [Monografia Especialização]. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz. Brasília, 2009.
25. Bueno, E. À sua saúde: A Vigilância Sanitária na história do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2005.
26. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 133 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003b.

27. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 134 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003c.
28. Passos, V. M. A., Assis, T. D. e Barreto, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiol. Serv. Saúde*, mar. 2006, vol.15, no.1, p.35-45. ISSN 1679-4974.
29. Ministério da Saúde VIGITEL Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabelas\\_vigitel\\_hipertensao\\_2008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabelas_vigitel_hipertensao_2008.pdf). Acesso em 15/09/2009.
30. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n. 02, de 05 de março de 2002. Implantação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. *Diário Oficial da União* 2002; 06 mar.
31. Ferreira, K. A. Análise de custo-efetividade de procedimentos para o adiamento da fase terminal da doença renal crônica associada ao diabetes mellitus e à hipertensão arterial sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
32. Ministério da Saúde. Profissional e Gestor, Medicamentos: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2008. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome\\_2008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome_2008.pdf). Acesso em 15/09/2009.
33. Ministério da Saúde. Portaria n. 371/GM , de 04 de março de 2002. Institui o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, parte integrante do Plano Nacional de Reorganização da Atenção a Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus. *Diário Oficial da União* 2002; 06 mar.
34. Ministério da Saúde. HiperDia. Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br/> Acesso em 02/06/2008.
35. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Brasília DF: Ministério da Saúde; 2006.

36. Ministério da Saúde. Cidadão: Farmácia Popular do Brasil. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=30269](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=30269). Acesso em 15/09/2009.
37. Ministério da Saúde. Cidadão: Farmácia Popular do Brasil. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=25060&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25060&janela=1). Acesso em 15/09/2009.
38. Ministério da Saúde. Cidadão, Farmácia Popular do Brasil: Manual de Informações às Unidades Credenciadas do Programa Farmácia Popular. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_farmacia\\_final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_farmacia_final.pdf). Acesso em 15/09/2009.
39. Fletcher R. H. and Fletcher S. W. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Quarta edição: Artmed, 2006.
40. Dersimonian, R. and Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin. Trials* 1986 7; 177-88.
41. Silva, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2003, vol. 8, no. 2
42. Mulrow, C. D. Rationale for systematic reviews pp. 1-8. In I Chalmers & DG Altman. *Systematic Reviews*. (3<sup>a</sup> ed.). BMJ Publishing Group, Londres. 1996.
43. Oxman, A. D. Checklists for review articles, pp. 75-85 In I Chalmers & DG Altman (ed.). *Systematic review*. BMJ Publishing Group, Londres. 1996.
44. Sacks, H. S. *et al.* Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England Journal of Medicine* 19:450-455. 1987.
45. Petitti, D. B. Metanalysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. New York: Oxford University Press; 2000.

46. Brioschi, T.M.L.S. Avaliação da bioequivalência de comprimidos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. São Paulo, 2006. 171p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.

47. Brasil. Anvisa. Resolução – RE nº 1170 de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2006.

48. Kano, E. K. Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos *in vitro* e *in vivo* (bioequivalência). São Paulo, 2002. 233p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.

## ANEXOS

ANEXO 1A – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Hidroclorotiazida

Estudo 1: Teste1 x Clorana

Tabela 66 – ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Clorana

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,14172	0,14172	0,90773	0,35062
Erro	23	3,59089	0,15613	5,07083	0,00012
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,12968	0,12968	4,21205	0,05169
Período	1	0,20177	0,20177	6,55324	0,01751
Erro	23	0,70815	0,03079		
Total	49	4,77			

Tabela 67 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Clorana

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,12297	0,12297	0,91069	0,34985
Erro	23	3,10561	0,13503	6,51763	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00005	0,00005	0,00253	0,96032
Período	1	0,14739	0,14739	7,11458	0,01376
Erro	23	0,47649	0,02072		
Total	49	3,85			

## Estudo 2: Teste2 x Clorana

Tabela 68 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Clorana

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,12341	0,12341	0,56134	0,45997
Erro	28	6,15580	0,21985	4,26110	0,00013
intrasujeitos					
Medicamento	1	0,11715	0,11715	2,27054	0,14305
Período	1	0,02221	0,02221	0,43041	0,51714
Erro	28	1,44465	0,05159		
Total	59	7,86			

Tabela 69 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Clorana

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01249	0,01249	0,06472	0,80104
Erro	28	5,40505	0,19304	14,77621	0,00000
intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01205	0,01205	0,92227	0,34510
Período	1	0,01037	0,01037	0,79411	0,38045
Erro	28	0,36579	0,01306		
Total	59	5,81			

## Estudo 3: Teste3 x Clorana

Tabela 70 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Clorana

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,04812	0,04812	0,30325	0,58766
Erro	21	3,33249	0,15869	3,51684	0,00287
intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00499	0,00499	0,11052	0,74284
Período	1	0,00187	0,00187	0,04154	0,84046
Erro	21	0,94758	0,04512		
Total	45	4,34			

Tabela 71 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Clorana

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,17200	0,17200	1,09323	0,30764
Erro	21	3,30401	0,15733	7,61947	0,00001
intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00157	0,00157	0,07589	0,78564
Período	1	0,00151	0,00151	0,07337	0,78914
Erro	21	0,43363	0,02065		
Total	45	3,91			

ANEXO 1B – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise do Propranolol

Estudo 1: Teste1 x Propranolol

Tabela 72 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Propranolol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,13637	0,13637	0,26326	0,61222
Erro	26	13,46756	0,51798	5,99818	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00174	0,00174	0,02018	0,88814
Período	1	0,32340	0,32340	3,74492	0,06392
Erro	26	2,24527	0,08636		
Total	55	16,17			

Tabela 73 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Propranolol

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,25883	0,25883	0,49717	0,48702
Erro	26	13,53590	0,52061	9,74022	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01067	0,01067	0,19958	0,65876
Período	1	0,14325	0,14325	2,68011	0,11366
Erro	26	1,38969	0,05345		
Total	55	15,34			



## Estudo 2: Teste2 x Propranolol

Tabela 74 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Propranolol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,51463	0,51463	1,03202	0,31808
Erro	29	14,46107	0,49866	5,23469	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02622	0,02622	0,27527	0,60380
Período	1	0,00873	0,00873	0,09160	0,76431
Erro	29	2,76255	0,09526		
Total	61	17,77			

Tabela 75 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Propranolol

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,33527	0,33527	0,44161	0,51160
Erro	29	22,01708	0,75921	26,90159	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00586	0,00586	0,20753	0,65210
Período	1	0,01488	0,01488	0,52736	0,47354
Erro	29	0,81843	0,02822		
Total	61	23,19			

## Estudo 3: Teste3 x Propranolol

Tabela 76 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Propranolol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00032	0,00032	0,00057	0,98116
Erro	34	18,92719	0,55668	8,54641	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00010	0,00010	0,00150	0,96936
Período	1	0,01420	0,01420	0,21806	0,64350
Erro	34	2,21464	0,06514		
Total	71	21,16			

Tabela 77 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Propranolol

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,04361	0,04361	0,07078	0,79181
Erro	34	20,94715	0,61609	11,32290	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01894	0,01894	0,34810	0,55909
Período	1	0,04954	0,04954	0,91057	0,34670
Erro	34	1,84998	0,05441		
Total	71	22,91			

ANEXO 1C – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 7 utilizados na metanálise do Atenolol

Estudo 1: Teste1 x Atenol

Tabela 78 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,06924	0,06924	0,16266	0,68990
Erro	27	11,49347	0,42568	10,34862	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00198	0,00198	0,04803	0,82818
Período	1	0,00115	0,00115	0,02801	0,86834
Erro	27	1,11063	0,04113		
Total	57	12,68			

Tabela 79 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,13409	0,13409	0,29306	0,59270
Erro	27	12,35338	0,45753	20,49947	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02792	0,02792	1,25087	0,27324
Período	1	0,00011	0,00011	0,00499	0,94419
Erro	27	0,60262	0,02232		
Total	57	13,12			

## Estudo 2: Teste2 x Atenol

Tabela 80 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,10948	0,10948	0,82663	0,37310
Erro	22	2,91370	0,13244	2,03673	0,05127
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,08073	0,08073	1,24152	0,27720
Período	1	0,12369	0,12369	1,90210	0,18170
Erro	22	1,43057	0,06503		
Total	47	4,66			

Tabela 81 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,19270	0,19270	1,13525	0,29821
Erro	22	3,73436	0,16974	3,40414	0,00290
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00453	0,00453	0,09084	0,76594
Período	1	0,32947	0,32947	6,60740	0,01745
Erro	22	1,09700	0,04986		
Total	47	5,36			

## Estudo 3: Teste3 x Atenol

Tabela 82 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00013	0,00013	0,00068	0,97935
Erro	23	4,31821	0,18775	5,20891	0,00010
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,06119	0,06119	1,69768	0,20549
Período	1	0,00623	0,00623	0,17280	0,68149
Erro	23	0,82901	0,03604		
Total	49	5,21			

Tabela 83 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00767	0,00767	0,05278	0,82033
Erro	23	3,34207	0,14531	6,72179	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,10426	0,10426	4,82284	0,03843
Período	1	0,01610	0,01610	0,74460	0,39710
Erro	23	0,49720	0,02162		
Total	49	3,97			

## Estudo 4: Teste4 x Atenol

Tabela 84 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste4x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00048	0,00048	0,00164	0,96801
Erro	24	7,00446	0,29185	5,66334	0,00003
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,03640	0,03640	0,70625	0,40899
Período	1	0,04890	0,04890	0,94883	0,33973
Erro	24	1,23681	0,05153		
Total	51	8,33			

Tabela 85 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,18200	0,18200	0,97490	0,33331
Erro	24	4,48053	0,18669	5,36600	0,00006
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01760	0,01760	0,50601	0,48373
Período	1	0,01267	0,01267	0,36417	0,55186
Erro	24	0,83499	0,03479		
Total	51	5,53			

## Estudo 5: Teste5 x Atenol

Tabela 86 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste5x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,37837	0,37837	2,75266	0,11128
Erro	22	3,02403	0,13746	3,45529	0,00263
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,04369	0,04369	1,09833	0,30601
Período	1	0,00002	0,00002	0,00043	0,98364
Erro	22	0,87519	0,03978		
Total	47	4,32			

Tabela 87 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,20256	0,20256	1,88500	0,18360
Erro	22	2,36405	0,10746	3,37675	0,00305
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,21525	0,21525	6,76395	0,01632
Período	1	0,11465	0,11465	3,60271	0,07088
Erro	22	0,70010	0,03182		
Total	47	3,60			

## Estudo 6: Teste6 x Atenol

Tabela 88 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste6x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,11560	0,11560	0,63530	0,43478
Erro	20	3,63914	0,18196	4,50621	0,00072
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02840	0,02840	0,70343	0,41155
Período	1	0,00343	0,00343	0,08505	0,77356
Erro	20	0,80758	0,04038		
Total	43	4,59			

Tabela 89 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,02690	0,02690	0,18454	0,67210
Erro	20	2,91535	0,14577	4,44811	0,00079
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02786	0,02786	0,85017	0,36749
Período	1	0,00869	0,00869	0,26528	0,61216
Erro	20	0,65541	0,03277		
Total	43	3,63			

## Estudo 7: Teste7 x Atenol

Tabela 90 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste7x Atenol

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,60148	0,60148	2,39097	0,13512
Erro	24	6,03750	0,25156	3,48995	0,00164
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,09145	0,09145	1,26870	0,27115
Período	1	0,01274	0,01274	0,17677	0,67791
Erro	24	1,72997	0,07208		
Total	51	8,47			

Tabela 91 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Atenol

ANOVA - LnASC - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,15328	0,15328	0,52525	0,47562
Erro	24	7,00360	0,29182	9,40671	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02273	0,02273	0,73273	0,40047
Período	1	0,00147	0,00147	0,04724	0,82977
Erro	24	0,74453	0,03102		
Total	51	7,93			

ANEXO 1D – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 8 utilizados na metanálise do Maleato de Enalapril

Estudo 1: Teste1 x Renitec

Tabela 92 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,15178	0,15178	0,64715	0,42872
Erro	25	5,86332	0,23453	7,59932	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,16718	0,16718	5,41704	0,02833
Período	1	0,27931	0,27931	9,05021	0,00592
Erro	25	0,77156	0,03086		
Total	53	7,23			

Tabela 93 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,31066	0,31066	1,53633	0,22667
Erro	25	5,05521	0,20221	12,82814	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,09326	0,09326	5,91623	0,02250
Período	1	0,08091	0,08091	5,13308	0,03239
Erro	25	0,39407	0,01576		
Total	53	5,93			

Estudo 2: Teste2 x Renitec

Tabela 94 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,22994	0,22994	1,11450	0,30256
Erro	22	4,53898	0,20632	6,23842	0,00003
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,14374	0,14374	4,34617	0,04891
Período	1	0,02493	0,02493	0,75373	0,39467
Erro	22	0,72758	0,03307		
Total	47	5,67			

Tabela 95 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,22338	0,22338	1,54270	0,22729
Erro	22	3,18558	0,14480	14,12810	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,04257	0,04257	4,15329	0,05375
Período	1	0,00214	0,00214	0,20843	0,65248
Erro	22	0,22548	0,01025		
Total	47	3,68			

## Estudo 3: Teste3 x Renitec

Tabela 96 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00808	0,00808	0,02889	0,86660
Erro	22	6,15177	0,27963	5,14976	0,00015
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00463	0,00463	0,08527	0,77301
Período	1	0,00014	0,00014	0,00249	0,96062
Erro	22	1,19457	0,05430		
Total	47	7,36			

Tabela 97 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01100	0,01100	0,04916	0,82657
Erro	22	4,92290	0,22377	5,03814	0,00018
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00946	0,00946	0,21300	0,64896
Período	1	0,00495	0,00495	0,11144	0,74167
Erro	22	0,97713	0,04441		
Total	47	5,93			



## Estudo 4: Teste4 x Renitec

Tabela 98 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste4x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00305	0,00305	0,01920	0,89112
Erro	21	3,33489	0,15880	6,52460	0,00003
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00835	0,00835	0,34287	0,56442
Período	1	0,00000	0,00000	0,00002	0,99615
Erro	21	0,51113	0,02434		
Total	45	3,86			

Tabela 99 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,15733	0,15733	0,73852	0,39984
Erro	21	4,47359	0,21303	9,55104	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00006	0,00006	0,00286	0,95789
Período	1	0,00360	0,00360	0,16162	0,69173
Erro	21	0,46839	0,02230		
Total	45	5,10			

## Estudo 5: Teste5 x Renitec

Tabela 100 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste5x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01025	0,01025	0,03830	0,84636
Erro	26	6,95965	0,26768	5,57526	0,00002
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,12214	0,12214	2,54394	0,12280
Período	1	0,05872	0,05872	1,22311	0,27888
Erro	26	1,24831	0,04801		
Total	55	8,40			

Tabela 101 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,02566	0,02566	0,11018	0,74260
Erro	26	6,05552	0,23290	13,46852	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,07543	0,07543	4,36174	0,04669
Período	1	0,00566	0,00566	0,32736	0,57213
Erro	26	0,44961	0,01729		
Total	55	6,61			

## Estudo 6: Teste6 x Renitec

Tabela 102 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste6x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,08435	0,08435	0,55930	0,46125
Erro	26	3,92134	0,15082	1,47323	0,16469
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00238	0,00238	0,02323	0,88005
Período	1	0,13549	0,13549	1,32349	0,26044
Erro	26	2,66173	0,10237		
Total	55	6,81			

Tabela 103 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,08052	0,08052	0,66148	0,42342
Erro	26	3,16500	0,12173	2,08068	0,03361
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,04646	0,04646	0,79415	0,38102
Período	1	0,04774	0,04774	0,81593	0,37466
Erro	26	1,52114	0,05851		
Total	55	4,86			

## Estudo 7: Teste7 x Renitec

Tabela 104 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste7x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,09589	0,09589	0,55111	0,46572
Erro	22	3,82802	0,17400	4,35771	0,00052
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,13891	0,13891	3,47889	0,07555
Período	1	0,00272	0,00272	0,06810	0,79655
Erro	22	0,87845	0,03993		
Total	47	4,94			

Tabela 105 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00627	0,00627	0,04108	0,84125
Erro	22	3,35657	0,15257	7,48964	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,10149	0,10149	4,98222	0,03611
Período	1	0,00194	0,00194	0,09510	0,76069
Erro	22	0,44816	0,02037		
Total	47	3,91			

## Estudo 8: Teste8 x Renitec

Tabela 106 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste8x Renitec

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 8					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,04266	0,04266	0,18555	0,67019
Erro	26	5,97758	0,22991	4,81946	0,00007
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,16650	0,16650	3,49032	0,07304
Período	1	0,15922	0,15922	3,33771	0,07921
Erro	26	1,24030	0,04770		
Total	55	7,59			

Tabela 107 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste8x Renitec

ANOVA - LnASC - Teste 8					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00131	0,00131	0,00974	0,92215
Erro	26	3,50868	0,13495	4,48056	0,00014
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,03105	0,03105	1,03094	0,31929
Período	1	0,10424	0,10424	3,46095	0,07418
Erro	26	0,78309	0,03012		
Total	55	4,43			

ANEXO 1E – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 7 utilizados na metanálise do Captopril

Estudo 1: Teste1 x Capoten

Tabela 108 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,13515	0,13515	1,00378	0,32639
Erro	24	3,23129	0,13464	2,30500	0,02295
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,09792	0,09792	1,67645	0,20772
Período	1	0,00169	0,00169	0,02901	0,86618
Erro	24	1,40186	0,05841		
Total	51	4,87			

Tabela 109 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,07694	0,07694	0,52966	0,47379
Erro	24	3,48612	0,14525	5,33061	0,00006
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00208	0,00208	0,07641	0,78458
Período	1	0,00710	0,00710	0,26059	0,61438
Erro	24	0,65398	0,02725		
Total	51	4,23			

## Estudo 2: Teste2 x Capoten

Tabela 110 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,25306	0,25306	1,26303	0,27097
Erro	27	5,40959	0,20036	4,11731	0,00023
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00483	0,00483	0,09916	0,75526
Período	1	0,10940	0,10940	2,24810	0,14538
Erro	27	1,31386	0,04866		
Total	57	7,09			

Tabela 111 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,03586	0,03586	0,21387	0,64746
Erro	27	4,52663	0,16765	7,35255	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00007	0,00007	0,00318	0,95542
Período	1	0,03912	0,03912	1,71584	0,20127
Erro	27	0,61566	0,02280		
Total	57	5,22			

## Estudo 3: Teste3 x Capoten

Tabela 112 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,13379	0,13379	1,33222	0,26080
Erro	22	2,20943	0,10043	3,57827	0,00208
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00702	0,00702	0,25003	0,62202
Período	1	0,07179	0,07179	2,55803	0,12400
Erro	22	0,61746	0,02807		
Total	47	3,04			

Tabela 113 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01838	0,01838	0,21473	0,64764
Erro	22	1,88288	0,08559	4,62114	0,00034
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00417	0,00417	0,22503	0,63991
Período	1	0,05093	0,05093	2,75016	0,11144
Erro	22	0,40745	0,01852		
Total	47	2,36			

## Estudo 4: Teste4 x Capoten

Tabela 114 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste4x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,04107	0,04107	0,45240	0,50762
Erro	24	2,17886	0,09079	1,54932	0,14522
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00657	0,00657	0,11206	0,74072
Período	1	0,01760	0,01760	0,30038	0,58871
Erro	24	1,40633	0,05860		
Total	51	3,65			

Tabela 115 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste4x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 4					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00094	0,00094	0,01599	0,90043
Erro	24	1,41284	0,05887	1,54034	0,14842
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02670	0,02670	0,69864	0,41148
Período	1	0,01645	0,01645	0,43036	0,51805
Erro	24	0,91723	0,03822		
Total	51	2,37			

## Estudo 5: Teste5 x Capoten

Tabela 116 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste5x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00202	0,00202	0,01570	0,90133
Erro	24	3,09024	0,12876	6,65234	0,00001
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01436	0,01436	0,74166	0,39765
Período	1	0,01927	0,01927	0,99550	0,32836
Erro	24	0,46453	0,01936		
Total	51	3,59			

Tabela 117 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste5x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 5					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00164	0,00164	0,01456	0,90496
Erro	24	2,69869	0,11245	7,50406	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00011	0,00011	0,00748	0,93178
Período	1	0,00201	0,00201	0,13412	0,71741
Erro	24	0,35963	0,01498		
Total	51	3,06			

## Estudo 6: Teste6 x Capoten

Tabela 118 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste6x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,02660	0,02660	0,29100	0,59476
Erro	23	2,10258	0,09142	3,74638	0,00122
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,01027	0,01027	0,42075	0,52299
Período	1	0,00136	0,00136	0,05576	0,81542
Erro	23	0,56123	0,02440		
Total	49	2,70			

Tabela 119 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste6x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 6					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00625	0,00625	0,10269	0,75152
Erro	23	1,40009	0,06087	5,11057	0,00011
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02940	0,02940	2,46797	0,12984
Período	1	0,00928	0,00928	0,77885	0,38662
Erro	23	0,27396	0,01191		
Total	49	1,72			

## Estudo 7: Teste7 x Capoten

Tabela 120 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste7x Capoten

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01502	0,01502	0,18102	0,67400
Erro	26	2,15777	0,08299	2,16844	0,02674
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,14901	0,14901	3,89338	0,05920
Período	1	0,02974	0,02974	0,77700	0,38614
Erro	26	0,99508	0,03827		
Total	55	3,35			

Tabela 121 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste7x Capoten

ANOVA - LnASC - Teste 7					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01244	0,01244	0,16519	0,68774
Erro	26	1,95722	0,07528	4,43063	0,00016
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,03857	0,03857	2,27007	0,14395
Período	1	0,00047	0,00047	0,02787	0,86870
Erro	26	0,44175	0,01699		
Total	55	2,45			



ANEXO 1F – Análise de variância dos parâmetros C<sub>max</sub> e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Losartana Potássica 50mg

Estudo 1: Teste1 x Cozaar 50mg

Tabela 122 - ANOVA do parâmetro C<sub>max</sub> do estudo Teste1x Cozaar 50mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,02671	0,02671	0,07600	0,78432
Erro	37	13,00347	0,35145	1,80164	0,03871
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02523	0,02523	0,12933	0,72118
Período	1	0,38018	0,38018	1,94893	0,17102
Erro	37	7,21759	0,19507		
Total	77	20,65			

Tabela 123 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Cozaar 50mg

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,40308	0,40308	0,98193	0,32816
Erro	37	15,18861	0,41050	11,80551	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02224	0,02224	0,63952	0,42899
Período	1	0,15054	0,15054	4,32944	0,04444
Erro	37	1,28657	0,03477		
Total	77	17,05			

Estudo 2: Teste2 x Cozaar 50mg

Tabela 124 - ANOVA do parâmetro C<sub>max</sub> do estudo Teste2x Cozaar 50mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,44359	0,44359	1,02981	0,31529
Erro	48	20,67624	0,43076	1,84204	0,01835
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00584	0,00584	0,02498	0,87507
Período	1	1,54338	1,54338	6,59993	0,01336
Erro	48	11,22467	0,23385		
Total	99	33,89			

Tabela 125 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Cozaar 50mg

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,25046	0,25046	0,87467	0,35435
Erro	48	13,74501	0,28635	7,35081	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,09801	0,09801	2,51603	0,11926
Período	1	0,21690	0,21690	5,56799	0,02241
Erro	48	1,86986	0,03896		
Total	99	16,18			

## Estudo 3: Teste3 x Cozaar 50mg

Tabela 126 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Cozaar 50mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,01764	0,01764	0,03511	0,85300
Erro	23	11,55627	0,50245	7,91104	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,06692	0,06692	1,05369	0,31533
Período	1	0,00721	0,00721	0,11359	0,73915
Erro	23	1,46078	0,06351		
Total	49	13,11			

Tabela 127 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Cozaar 50mg

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,05247	0,05247	0,18737	0,66915
Erro	23	6,44064	0,28003	14,51892	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00096	0,00096	0,04979	0,82539
Período	1	0,00658	0,00658	0,34119	0,56483
Erro	23	0,44360	0,01929		
Total	49	6,94			

ANEXO 1G – Análise de variância dos parâmetros Cmax e ASC dos estudos 1 a 3 utilizados na metanálise da Losartana Potássica 100mg

Estudo 1: Teste1 x Cozaar 100mg

Tabela 128 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste1x Cozaar 100mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,32523	0,32523	0,56461	0,45868
Erro	28	16,12907	0,57604	3,74016	0,00041
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,02946	0,02946	0,19131	0,66518
Período	1	0,42339	0,42339	2,74905	0,10848
Erro	28	4,31241	0,15401		
Total	59	21,22			

Tabela 129 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste1x Cozaar 100mg

ANOVA - LnASC - Teste 1					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,17017	0,17017	0,42573	0,51942
Erro	28	11,19226	0,39972	19,84706	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,03129	0,03129	1,55357	0,22294
Período	1	0,02537	0,02537	1,25986	0,27121
Erro	28	0,56393	0,02014		
Total	59	11,98			

Estudo 2: Teste2 x Cozaar 100mg

Tabela 130 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste2x Cozaar 100mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,23460	0,23460	0,41487	0,52209
Erro	57	32,23206	0,56547	4,30277	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,30559	0,30559	2,32528	0,13282
Período	1	0,01180	0,01180	0,08976	0,76557
Erro	57	7,49100	0,13142		
Total	117	40,28			

Tabela 131 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste2x Cozaar 100mg

ANOVA - LnASC - Teste 2					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,72942	0,72942	1,64100	0,20538
Erro	57	25,33639	0,44450	11,24947	0,00000
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00005	0,00005	0,00134	0,97090
Período	1	0,05377	0,05377	1,36080	0,24826
Erro	57	2,25223	0,03951		
Total	117	28,37			

## Estudo 3: Teste3 x Cozaar 100mg

Tabela 132 - ANOVA do parâmetro C<sub>máx</sub> do estudo Teste3x Cozaar 100mg

ANOVA - LnC <sub>MAX</sub> - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,00248	0,00248	0,01035	0,91988
Erro	22	5,27931	0,23997	4,84495	0,00024
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,10533	0,10533	2,12655	0,15890
Período	1	0,06870	0,06870	1,38699	0,25150
Erro	22	1,08965	0,04953		
Total	47	6,55			

Tabela 133 - ANOVA do parâmetro ASC do estudo Teste3x Cozaar 100mg

ANOVA - LnASC - Teste 3					
Fonte	G.L.	SS	MS	F	p-valor
Intersujeitos					
Sequência	1	0,08775	0,08775	1,11714	0,30200
Erro	22	1,72814	0,07855	2,60182	0,01472
Intrasujeitos					
Medicamento	1	0,00789	0,00789	0,26139	0,61426
Período	1	0,00541	0,00541	0,17929	0,67610
Erro	22	0,66420	0,03019		
Total	47	2,49			

## Anexo 2A – Dados dos estudos utilizados na metanálise da Hidroclorotiazida.

## Estudo Teste 1:

Voluntário	Sequência	$C_{max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	188,84	1665,91	1869,94	156,91	1518,51	1774,73
2	2	267,37	1867,65	1994,89	308,99	1782,05	2060,66
3	1	247,59	1634,35	1848,61	247,69	1889,90	2252,30
4	1	286,67	2021,59	2335,05	255,87	1879,15	2403,27
5	1	290,16	1930,13	2315,39	308,61	1929,81	2146,33
6	1	323,71	1881,04	2249,26	215,04	1483,23	1710,33
7	1	335,42	2317,68	2547,79	346,25	2681,50	2886,33
9	2	477,48	3028,62	3183,20	334,85	2438,95	2632,14
10	1	366,54	2950,92	3375,96	324,62	2909,28	3812,42
11	1	322,89	2107,81	2294,78	381,19	2688,42	2914,02
12	2	468,71	2753,05	3002,78	312,11	2310,97	2669,17
13	2	267,83	1923,26	2245,90	243,67	1426,23	1744,15
15	1	186,69	982,54	1088,93	389,09	1870,98	2037,13
16	1	292,83	1708,13	1837,91	366,99	2336,25	2508,66
17	1	217,67	1171,04	1378,05	220,34	1257,67	1476,51
18	1	576,13	2877,21	3200,83	407,32	2835,44	3083,65
20	1	307,28	1966,62	2221,13	294,15	2279,67	2544,84
21	2	313,84	2047,12	2246,63	303,01	2135,53	2381,67
22	2	349,11	2633,74	2960,42	210,61	1620,24	1815,68
23	2	296,50	1364,77	1430,17	212,73	1441,38	1701,05
24	1	222,30	1776,97	1949,60	290,31	1805,09	1912,84
25	2	614,11	2724,93	2992,25	468,21	3203,90	3451,33
26	2	563,71	3065,04	3291,89	365,74	2354,78	2555,93
27	1	304,42	1624,51	1757,26	272,92	1839,01	2293,41
28	2	574,38	2882,45	3246,16	539,13	3164,13	3403,52
<b>Média Aritmética</b>		346,49	2116,28	2354,59	311,05	2123,28	2406,88
<b>Média Geométrica</b>		327,12	2030,63	2261,71	299,79	2053,77	2336,54
<b>Desvio Padrão</b>		125,55	598,85	652,77	86,58	559,31	606,19
<b>Coef. Variação</b>		36,24	28,30	27,72	27,83	26,34	25,19

## Estudo Teste 2:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	342	2020,18	2117,41	359	1999,7	2173,89
2	1	584	3040,225	3170,89	451	2593,315	2765,86
3	1	305	2001,64	2256,14	347	1756,05	1899,29
4	2	227	1472,025	1516,46	108	1298,163	1362,32
5	1	266	1444,468	1502,25	298	1480,905	1566,93
6	1	373	2089,4	2245,98	331	1879,15	1999,20
7	1	276	1648,548	1748,76	201	1424,813	1589,95
8	2	272	1810,045	2013,26	316	1948,488	2086,07
9	2	292	1917,168	2063,24	321	2113,525	2262,79
10	1	398	1689,913	1905,68	307	1528,273	1736,81
11	2	349	1894,95	2065,52	427	2381,365	2538,53
12	2	307	2010,975	2148,70	320	1976,613	2133,36
13	1	213	1116	1181,99	166	958,64	1024,74
14	2	262	1295,025	1361,89	163	1100,84	1141,54
15	1	173	1349,343	1554,50	293	1697,633	1880,42
16	1	168	1155,705	1191,27	218	1238,625	1281,81
17	1	342	1390,11	1530,35	244	1461,91	1657,42
18	2	110	582,345	683,14	204	855,785	979,20
19	1	323	1276,32	1379,40	157	1017,385	1071,07
20	2	228	1555,67	1775,18	233	1457,475	1653,53
21	2	136	857,6775	919,86	152	950,14	1082,56
22	1	175	1035,625	1103,53	167	1054,023	1125,65
23	2	196	1051,638	1137,51	198	937,4725	1050,69
24	2	232	1765,585	2025,30	152	1220,04	1411,23
25	1	182	1152,813	1232,28	199	996,6175	1060,15
26	2	215	1113,618	1178,21	231	1293,505	1489,02
27	1	262	1136,255	1524,99	160	961,8	1170,57
28	2	479	1825,23	2060,52	384	1851,883	2164,15
29	1	376	1284,58	1339,76	302	1451,21	1481,14
30	2	217	1915,775	2062,96	168	1542,645	1684,45
<b>Média Aritmética</b>		276,00	1529,96	1666,56	252,57	1480,93	1617,48
<b>Média Geométrica</b>		258,98	1456,17	1588,55	237,07	1415,48	1548,96
<b>Desvio Padrão</b>		102,02	485,27	516,21	90,52	458,38	487,63
<b>Coef. Variação</b>		36,97	31,72	30,97	35,84	30,95	30,15

## Estudo Teste 3:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	1	214,06	1143,61	1361,35	299,22	1428,84	1728,31
2	2	256,14	1532,35	1750,67	284,67	1733,01	1958,99
3	1	392,90	1546,13	1790,16	317,71	1914,01	2185,86
4	2	178,23	1004,60	1350,59	174,61	1141,88	1458,95
5	2	181,22	1132,27	1231,82	305,68	1264,35	1373,87
6	1	263,62	1238,74	1500,76	274,12	1258,13	1571,93
7	2	200,31	1117,32	1402,41	192,49	1164,51	1357,82
8	2	350,31	1239,93	1820,16	150,24	872,41	1131,52
9	1	260,74	1386,08	1583,81	263,53	1251,11	1470,34
10	2	255,99	1335,49	1491,43	374,40	1641,69	1888,47
11	1	346,61	1828,75	2216,82	474,67	2167,11	2767,73
12	1	270,32	1625,40	1911,39	301,66	1649,63	1946,92
13	2	374,35	1550,88	1795,66	324,29	1401,85	1602,80
14	2	325,53	1428,60	1751,21	272,01	1162,63	1489,25
16	2	141,03	589,96	772,41	130,43	534,51	648,05
17	2	328,31	1488,35	1669,32	323,41	1493,47	1737,56
18	1	326,57	1597,76	1771,94	211,74	972,91	1142,87
19	1	396,71	2201,70	2710,03	314,72	1898,74	2361,66
20	1	187,28	1213,55	1465,34	246,41	1412,02	1855,25
21	1	179,30	1155,44	1306,13	179,79	1081,13	1302,81
22	2	219,67	1050,54	1197,61	234,27	1302,62	1439,64
23	1	223,62	899,68	1104,40	166,10	919,64	1092,02
24	2	411,98	2242,94	2612,16	353,47	1578,92	1936,38
<b>Média Aritmética</b>		273,25	1371,74	1633,37	268,25	1358,48	1628,22
<b>Média Geométrica</b>		261,50	1319,89	1576,12	255,96	1303,69	1562,30
<b>Desvio Padrão</b>		81,23	383,27	448,43	81,54	376,95	461,28
<b>Coef. Variação</b>		29,73	27,94	27,45	30,40	27,75	28,33

## Anexo 2B – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Cloridrato de Propranolol

## Estudo Teste 1:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	1	209,83	1171,46	1247,83	109,61	862,79	907,67
3	1	42,61	331,44	349,50	40,65	245,50	274,61
4	1	31,71	154,69	164,81	64,02	225,68	237,23
5	2	86,25	464,30	483,28	71,41	481,75	498,12
6	1	125,24	772,64	786,74	182,96	867,68	897,39
7	2	160,91	860,52	879,92	94,08	695,53	723,32
8	1	79,80	369,94	382,25	99,12	518,51	535,36
9	1	85,38	629,91	644,76	119,22	794,36	809,85
10	1	70,38	466,63	484,67	80,95	561,13	572,54
11	1	45,41	288,00	304,34	73,62	420,83	439,04
12	2	77,18	370,67	382,66	36,71	237,50	249,93
13	2	98,68	495,35	516,08	56,38	363,10	383,68
15	1	47,62	304,48	327,10	68,25	433,65	461,61
16	2	38,45	217,47	237,41	68,11	385,73	401,12
17	2	128,78	844,39	859,58	82,94	597,92	617,62
18	2	91,20	517,68	556,36	82,05	468,42	486,15
19	1	25,04	194,85	217,13	47,96	251,92	271,89
20	2	194,69	1302,43	1319,65	170,35	1248,73	1271,50
21	1	121,31	490,53	514,63	71,69	368,56	377,67
22	1	281,22	1013,55	1023,35	137,14	528,83	557,19
23	2	75,25	480,50	505,10	72,32	436,65	464,59
24	1	34,69	182,89	200,70	57,30	306,66	339,88
25	2	192,74	1040,04	1068,52	227,81	1363,49	1394,91
26	2	49,82	362,92	378,93	58,13	432,20	453,34
27	2	111,25	386,86	413,50	101,54	341,62	352,86
28	2	71,30	363,30	381,51	59,02	241,03	264,54
29	1	135,80	535,36	571,11	214,59	1011,92	1022,73
30	2	93,00	483,25	495,35	109,45	462,54	471,36
<b>Média Aritmética</b>		100,20	539,14	560,60	94,91	541,22	562,06
<b>Média Geométrica</b>		83,90	464,35	486,91	84,84	477,37	499,54
<b>Desvio Padrão</b>		61,81	306,71	311,33	49,93	298,02	300,63
<b>Coef. Variação</b>		61,69	56,89	55,53	52,61	55,06	53,49



## Estudo Teste 2:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	57,58	252,70	276,31	47,74	297,57	336,42
2	1	55,63	206,10	216,94	52,04	201,46	222,38
3	2	57,51	192,21	194,73	53,26	218,59	221,69
4	2	67,47	304,62	310,91	37,40	216,20	240,47
5	1	67,28	159,02	168,25	39,47	149,03	171,79
6	2	39,48	187,93	194,10	51,27	166,03	172,35
7	2	79,00	550,66	563,63	69,61	506,63	546,09
8	2	102,93	513,81	519,77	153,16	779,67	787,16
9	2	85,55	400,99	429,21	81,63	345,73	367,61
10	1	139,32	481,79	504,94	119,85	418,36	436,63
11	1	58,14	395,10	401,37	69,81	383,85	388,76
12	1	65,94	301,76	317,02	110,84	440,36	462,92
13	2	114,66	742,66	758,52	99,87	754,41	908,92
14	1	79,35	571,58	590,69	65,03	471,88	478,28
15	1	129,97	659,47	683,59	75,89	504,48	520,89
16	1	156,97	704,27	720,52	153,36	562,12	615,16
17	2	28,16	137,72	154,51	22,93	123,14	127,07
18	1	25,73	108,74	121,04	41,99	164,31	166,18
19	1	91,52	226,95	305,13	61,12	218,64	228,51
20	2	110,28	820,52	920,08	109,16	719,05	759,18
21	1	110,23	767,82	883,67	174,86	1149,94	1187,69
22	2	17,80	89,99	98,29	51,16	125,07	139,33
23	2	57,06	283,37	344,21	57,00	205,52	258,36
24	1	69,70	223,03	233,77	75,43	320,62	449,39
25	2	55,35	369,44	371,93	81,67	363,34	365,76
27	1	75,70	164,78	183,91	28,42	163,19	201,28
28	1	52,06	387,91	397,87	57,31	389,43	397,06
29	2	20,67	97,76	109,01	18,62	93,15	102,38
30	1	21,75	252,09	342,57	50,28	202,95	244,32
31	2	56,24	184,82		80,35	204,51	855,24
32	1	42,61	235,83	263,66	70,70	370,70	420,25
<b>Média Aritmética</b>		70,70	354,05	386,01	72,94	362,25	412,24
<b>Média Geométrica</b>		61,64	294,86	324,03	64,18	300,96	342,57
<b>Desvio Padrão</b>		35,42	215,06	229,27	38,12	237,87	261,75
<b>Coef. Variação</b>		50,10	60,74	59,40	52,27	65,66	63,50

## Estudo Teste 3:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	RT	67,35	263,10	286,90	89,03	392,50	427,60
2	TR	24,57	111,80	121,40	38,38	202,90	219,60
3	TR	79,52	472,60	511,70	83,19	419,50	434,40
4	TR	85,04	502,90	523,70	79,89	512,70	551,30
5	RT	172,47	827,10	854,00	163,42	669,30	685,70
6	RT	77,45	324,30	348,60	42,92	317,80	387,50
7	RT	20,59	115,20	127,30	18,02	112,90	122,60
8	RT	140,41	874,50	891,20	202,74	1047,20	1070,30
9	RT	65,39	365,20	423,90	59,95	385,00	449,70
10	RT	46,41	306,70	328,20	33,56	226,30	252,10
11	RT	83,31	473,30	515,10	87,92	548,50	594,40
12	TR	59,29	417,60	479,50	86,01	586,90	613,20
13	TR	26,72	149,40	158,00	38,03	162,80	171,30
14	TR	58,00	514,60	529,60	54,52	372,60	396,10
15	TR	86,55	435,30	483,10	97,42	466,80	488,60
16	RT	40,18	170,10	180,80	26,62	125,50	142,60
17	TR	80,97	459,00	513,50	66,74	419,90	465,60
18	RT	69,30	369,00	413,80	69,13	442,10	495,60
19	RT	52,00	269,70	290,40	44,06	274,00	297,90
20	TR	34,37	184,80	194,90	37,91	203,00	209,80
21	TR	59,71	423,70	477,20	138,95	887,00	931,70
22	RT	32,46	214,30	229,60	36,80	245,60	272,20
23	TR	193,03	1281,90	1316,10	48,75	420,00	434,80
24	RT	140,60	644,90	694,90	136,27	760,90	772,70
25	TR	104,95	599,00	622,10	83,97	493,00	566,00
26	TR	42,95	190,30	261,70	37,85	250,60	271,10
27	TR	28,06	123,10	134,00	38,62	151,30	166,80
28	TR	56,42	358,80	379,70	60,41	311,40	327,50
29	RT	53,84	372,50	400,60	76,13	532,30	578,70
30	RT	40,04	202,80	216,70	39,61	218,80	243,70
31	RT	28,86	201,50	216,70	28,35	213,10	239,50
32	TR	42,91	348,20	364,40	36,63	239,40	269,40
33	RT	109,13	605,10	619,20	102,60	647,80	665,10
34	RT	62,38	277,30	312,80	73,93	455,80	483,10
35	TR	106,53	781,00	812,50	90,07	529,90	629,80
36	TR	74,42	518,10	548,30	88,02	569,10	590,60
<b>Média Aritmética</b>		70,73	409,69	438,39	70,46	411,51	442,18
<b>Média Geométrica</b>		61,02	346,66	375,11	60,88	358,87	388,91
<b>Desvio Padrão</b>		40,76	248,12	252,38	40,58	215,29	220,64
<b>Coef. Variação</b>		57,63	60,56	57,57	57,60	52,32	49,90

## Anexo 2C – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Atenolol

## Estudo Teste 1:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
2	1	767,23	6582,93	6704,5300	426,62	4506,79	4662,65
3	2	79,08	613,80	789,7900	90,12	687,48	852,35
5	2	916,05	9464,30	9729,2200	715,3	8225,60	8417,38
6	1	535,07	6442,26	6815,23	582,91	5673,15	6016,59
7	1	325,30	5207,07	5640,32	298,63	4398,67	4738,87
8	2	367,29	4052,37	4287,09	324,03	3957,43	4287,04
9	2	1003,60	10286,74	10414,80	695,46	6155,20	6431,97
10	1	444,01	3981,84	4310,06	458,81	4989,33	5044,48
11	1	377,28	4918,33	5035,12	711,55	6115,69	6306,45
12	2	353,50	5596,84	6532,04	443,35	5392,60	5729,33
13	1	735,66	7127,33	7338,00	551,43	6373,33	6568,86
15	1	736,79	7493,73	7849,10	762,87	6526,62	6662,92
16	2	566,67	5530,55	5807,78	613,66	5663,96	5991,31
17	2	685,63	7423,01	7523,82	679,09	7453,84	7579,09
18	1	620,43	6571,00	6725,58	699,3	6797,73	6952,18
19	1	429,62	4250,18	4344,15	556,98	5256,92	5393,00
20	2	447,13	5251,58	5580,23	411,12	5113,13	5566,67
21	2	573,44	5367,73	5636,11	579,83	5523,13	5588,25
22	1	884,97	8514,16	8718,80	899,18	8399,85	8713,54
23	1	811,17	6810,16	6984,71	729,82	5798,44	6008,12
24	2	443,30	5337,46	5605,22	652,35	6816,91	7078,66
25	2	909,31	8746,71	8819,74	707,97	7210,99	7347,30
26	1	360,00	3422,83	3616,08	326,18	3660,23	3902,85
27	2	484,80	4370,48	4516,20	400,52	3733,75	3866,8
28	1	656,44	6187,03	6305,71	402,13	3887,45	4083,83
29	2	568,63	4415,99	4609,55	717,18	4627,98	4736,23
30	1	644,38	7887,06	7967,79	528,44	6285,74	6418,24
31	2	887,2	8109,92	8226,44	818,62	7925,67	8043,66
32	1	333,6	3897,54	4110,67	625,83	5912,55	6031,06
<b>Média Aritmética</b>		584,40	5995,20	6225,65	565,84	5623,11	5828,26
<b>Média Geométrica</b>		531,45	5489,18	5757,93	525,44	5253,89	5486,38
<b>Desvio Padrão</b>		223,54	2062,26	2046,65	182,04	1615,66	1613,20
<b>Coef. Variação</b>		38,25	34,40	32,87	32,17	28,73	27,68

## Estudo Teste 2:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	1	399,40	2545,88	2771,5	550,70	4317,30	4642,3
2	1	520,20	1781,88	1805	604,80	3398,73	3444,1
3	1	891,30	5379,50	5626,1	460,10	4516,18	5037,7
4	1	395,70	2306,18	2333,5	406,40	2090,18	2159,9
5	2	731,40	5759,90	6151,5	728,00	4902,43	5024,7
6	2	719,40	5771,55	6122,1	594,50	5001,58	5498,3
7	2	350,40	3197,93	3606,9	386,00	3420,73	3654,1
8	2	367,00	3078,28	3243,3	430,70	2949,15	3194,6
9	1	696,20	4199,88	4395,5	682,90	5803,70	6125
10	1	370,30	2571,50	2621,2	328,00	2110,38	2205,8
11	2	661,80	3797,08	3876,6	752,20	4791,70	4950,2
12	2	471,00	3168,63	3251,3	358,90	2978,23	3112
13	2	792,40	5184,60	5334	393,70	2659,50	2721,5
14	2	807,40	6228,90	6448,3	990,40	5498,58	5637,5
15	1	710,10	5229,23	5632,2	684,50	5404,90	5799,6
16	1	837,20	5135,80	5629,7	588,30	5128,73	5563,4
17	2	991,50	5335,10	5640,8	598,40	3568,68	3715,9
18	2	861,30	5425,53	5596,1	509,40	3340,15	3521,1
19	2	997,20	5389,88	5592,8	579,40	4125,78	4457,6
20	2	638,50	4320,15	4474,6	644,60	4021,53	4135,1
21	2	733,80	6725,43	7212,8	569,60	5045,10	5637
23	1	615,90	4087,48	4289,1	487,40	2920,20	3031,7
24	1	357,80	2869,35	3202,5	940,20	6848,73	7196,2
25	1	552,10	5358,18	5981,2	658,30	5481,63	5821,6
<b>Média Aritmética</b>		644,55	4368,66	4618,28	580,31	4180,16	4428,62
<b>Média Geométrica</b>		611,10	4125,64	4353,22	558,06	3990,30	4216,64
<b>Desvio Padrão</b>		204,78	1393,56	1490,98	167,96	1248,41	1350,56
<b>Coef. Variação</b>		31,77	31,90	32,28	28,94	29,87	30,50

## Estudo Teste 3:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	610,09	5396,65	5632,42	708,03	4504,06	4709,03
2	2	890,81	7040,82	7611,07	568,98	4691,07	4797,41
3	2	860,30	7494,80	8139,22	768,40	8290,70	8860,97
4	2	659,18	4949,04	5106,56	575,55	4522,61	4656,61
5	2	1188,76	8168,73	8637,67	1009,51	7899,65	8340,19
6	1	372,16	3384,16	3687,45	395,40	3369,18	3719,84
7	1	776,35	6941,01	7133,26	865,49	7294,83	7621,13
8	1	834,30	7560,67	8004,34	865,90	7062,69	7600,46
10	1	1201,51	8981,47	9152,19	773,88	5369,48	5506,82
11	1	1035,45	8214,00	8591,90	870,86	6264,06	6514,29
12	1	1374,80	7925,27	8108,06	932,69	6980,61	7446,84
13	1	682,26	4882,80	5190,04	443,36	4139,67	4524,99
14	1	1170,98	7512,95	7827,81	1035,05	6583,66	6850,64
15	2	1164,90	8743,70	9263,83	809,45	6536,68	7068,17
16	1	852,60	8148,63	8699,72	1110,55	8657,45	9326,03
17	1	719,09	5807,90	6106,65	690,04	5678,93	5902,78
18	2	602,85	4550,66	4856,13	635,65	5020,40	5387,11
19	1	1105,07	7263,72	7363,56	1278,41	7229,19	7322,52
20	2	1288,05	8802,44	9132,83	1067,29	8010,18	8315,47
21	1	613,08	5352,19	5484,99	491,18	3569,57	3769,63
22	2	743,20	7172,37	8061,50	928,10	7045,58	7746,96
23	2	691,21	6156,18	6632,30	1379,44	10568,04	11119,57
24	2	1116,36	8781,47	9021,07	1132,52	8147,09	8382,05
25	1	982,37	7941,99	8243,41	983,52	7547,11	7977,00
26	2	607,34	4644,064	5045,61	454,83	3738,60	4002,55
<b>Média Aritmética</b>		885,72	6872,71	7229,34	830,96	6348,84	6698,76
<b>Média Geométrica</b>		846,50	6672,09	7028,49	788,55	6080,56	6419,27
<b>Desvio Padrão</b>		262,33	1588,31	1632,29	262,85	1835,46	1934,01
<b>Coef. Variação</b>		29,62	23,11	22,58	31,63	28,91	28,87

## Estudo Teste 4:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	398,36	4343,86	4537,66	501,58	5154,76	5380,497
2	1	712,05	7361,38	7596,127	566,84	6546,81	6762,847
3	2	646,59	4644,48	4869,112	484,96	3980,52	4086,727
4	1	469,93	3941,31	4038,444	588,06	4553,08	4687,391
5	2	685,29	8578,45	8910,156	759,31	8735,72	9166,251
6	1	665,38	6125,79	6225,932	853,13	6674,01	6760,024
7	1	352,37	4111,99	4455,368	292,71	3685,38	4058,481
8	2	568,20	4461,89	4872,452	573,69	4109,41	4405,719
12	1	672,72	5611,67	5742,106	736,14	6937,68	7111,412
14	2	1227,50	9460,00	9605,645	1114,42	9240,47	9256,219
15	1	790,79	6484,67	6549,911	686,64	6522,44	6557,993
16	2	612,68	4152,52	4201,984	841,42	6306,31	6328,428
17	1	822,66	7485,59	7589,047	702,63	6814,78	6897,56
18	1	669,66	5739,29	5791,379	680,37	5290,79	5369,057
19	2	915,23	6606,08	6650,324	822,86	6556,34	6589,11
20	2	539,65	5128,25	5415,249	1095,35	7379,49	7550,55
21	1	1231,97	9819,67	9715,265	679,45	5846,24	6027,607
23	1	517,32	4622,03	4674,08	727,83	6493,73	6499,395
24	2	499,33	3874,61	4003,1	716,19	5304,72	5373,762
25	2	1131,08	4957,22	4992,835	904,87	4740,68	5026,024
26	1	706,26	6543,71	6816,495	849,63	7942,76	8001,201
109	1	753,58	8241,50	8252,993	654,68	7060,37	7089,494
110	2	322,80	3705,18	3953,593	182,77	1870,79	2137,804
111	2	265,63	2958,59	3143,734	455,46	4503,80	4640,175
113	1	479,78	4343,41	4489,372	606,21	5128,70	5162,71
122	2	1011,20	8034,722	8014,071	1667,40	9565,64	9517,115
<b>Média Aritmética</b>		679,54	5820,69	5965,63	720,94	6036,36	6170,91
<b>Média Geométrica</b>		632,87	5536,76	5699,15	667,26	5744,31	5907,14
<b>Desvio Padrão</b>		259,25	1901,76	1864,25	284,12	1779,26	1735,92
<b>Coef. Variação</b>		38,15	32,67	31,25	39,41	29,48	28,13

## Estudo Teste 5:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	2	575,10	4049,98		606,458	4090,07	4599,99
2	1	599,69	4287,91		793,65	5418,91	5758,09
3	1	1007,87	6451,94		849,072	5866,64	6854,01
4	2	1175,76	8265,83	8819,30	808,352	6346,42	7057,47
5	2	552,60	4774,72	5625,04	444,7414	3201,77	3714,21
6	1	566,99	5417,70	6484,97	827,852	7244,01	8453,06
9	2	583,02	5566,79	6779,46	756,583	6432,57	6995,28
10	1	586,29	3926,51	4800,23	493,838	4153,29	4378,74
11	2	528,17	3465,33	4428,56	551,624	4309,10	4623,86
12	2	439,25	3151,31	3965,72	591,105	4821,29	5067,13
13	1	830,16	4617,23	6479,26	654,1086	5628,24	6274,31
14	1	704,91	5111,29	6192,84	907,351	8069,34	8526,08
15	1	898,66	5489,73	7443,64	957,915	8729,62	10137,27
16	1	736,76	4610,58	5388,80	969,491	5650,11	6254,12
17	2	669,10	4624,06	5994,78	946,863	6504,18	7367,07
18	1	1399,76	6209,26	7148,85	895,443	6741,72	7087,13
19	1	1321,53	8499,03	9880,41	1582,939	9990,23	10269,25
20	2	920,29	4908,78	5787,31	610,7783	3723,95	3830,41
21	2	766,64	5806,02	8071,95	1133,098	5981,39	6785,02
22	1	941,29	5976,09	6853,24	1045,683	7000,91	7301,39
23	2	862,34	8457,51	11016,54	645,6393	5662,89	5912,07
24	2	1016,45	6417,96	7418,58	1338,7	8337,44	8588,13
25	1	762,04	4267,34	5093,81	960,398	7549,24	7933,28
26	2	594,93	4626,20	6134,3	830,508	6534,24	7086,16
<b>Média Aritmética</b>		793,32	5374,13	6528,51	841,76	6166,15	6702,23
<b>Média Geométrica</b>		757,77	5199,07	6322,47	804,91	5944,17	6465,12
<b>Desvio Padrão</b>		254,41	1458,79	1733,98	264,08	1666,16	1784,13
<b>Coef. Variação</b>		32,07	27,14	26,56	31,37	27,02	26,62

## Estudo Teste 6:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	1	361,10	3398,40	3748,5	360,70	3701,36	4213,1
2	1	419,90	3536,47	3817,3	529,90	3773,92	3985,6
3	1	653,20	5317,03	5598,4	566,50	4124,01	4378
4	1	680,40	6029,93	6139,1	530,60	4563,28	4873,6
5	2	605,90	4891,99	5229,9	878,80	7860,51	7951,1
6	2	941,70	8240,22	8353,9	1081,50	8415,98	8510,2
8	1	477,50	8102,04	8248,4	321,20	4302,80	4536,6
9	1	574,20	4808,30	5011,5	828,20	6451,94	6667,2
10	2	996,50	9124,78	9233,3	946,20	7500,48	7590,1
11	2	830,30	6024,97	6237,2	880,30	6357,01	6626
12	2	348,40	3101,86	3359,4	395,00	4076,20	4238,6
13	1	522,30	5545,03	5656,4	863,10	7742,88	7889,4
14	2	749,80	7031,98	7116,1	731,80	6376,27	6475
15	1	923,70	7561,53	7680,3	642,80	5276,08	5616,5
16	1	895,00	8019,06	8295	1004,00	8391,69	8666,5
17	1	762,00	5369,23	5509,9	618,20	5091,28	5311,7
18	1	816,80	4850,35	5102,4	444,20	4354,41	4486,9
19	2	859,00	5639,19	5751,9	622,80	4933,25	5048,6
20	2	483,60	5025,51	5137,2	449,00	4382,93	4557,2
21	2	600,70	5078,17	5204	476,90	3950,01	4117,8
22	2	696,00	6059,58	6186,5	663,60	5579,53	5838,7
24	2	589,50	3942,99	4046,2	433,00	3332,25	3634,3
<b>Média Aritmética</b>		672,16	5759,03	5939,22	648,56	5479,00	5691,49
<b>Média Geométrica</b>		644,12	5529,68	5729,38	612,21	5258,28	5489,68
<b>Desvio Padrão</b>		191,95	1661,14	1623,84	222,83	1640,56	1599,73
<b>Coef. Variação</b>		28,56	28,84	27,34	34,36	29,94	28,11



## Estudo Teste 7:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	1528,92	10463,60	11367,42	1590,52	11088,05	11681,91
2	1	865,17	8463,97	9417,261	1189,61	12025,43	12229,07
3	1	603,04	5594,10	5931,431	1114,54	7724,78	8180,158
4	1	558,81	4615,60	4870,885	546,48	4525,96	5296,806
5	2	960,92	7449,67	7630,812	970,73	6169,43	6359,027
6	1	544,00	3591,39	3738,621	466,73	3284,07	3487,328
7	2	532,29	4037,56	4381,718	753,09	5917,33	6360,192
8	2	335,78	3338,11	3794,567	574,88	3331,22	3689,389
9	2	412,18	4291,94	4461,799	923,59	4691,85	5043,537
10	1	702,13	8478,16	8763,639	605,76	7227,69	7431,117
11	2	583,79	5288,44	5790,436	470,77	5311,06	5515,182
12	1	453,82	3305,49	3663,931	886,19	5432,64	5728,082
13	1	1169,57	9643,85	10125,98	826,96	8486,15	8975,89
14	2	989,87	7758,02	8336,654	585,46	4884,10	5408,269
15	2	994,62	5972,09	6336,063	1088,53	6911,31	7202,566
16	2	983,16	7046,14	7225,038	758,64	5962,37	6161,519
17	2	827,10	6317,52	6546,794	1146,64	7250,64	7480,362
18	1	402,83	3493,96	3741,296	299,85	2188,66	2543,329
19	2	543,04	3374,62	3791,434	625,87	4361,08	4521,616
20	1	683,38	4167,58	4677,512	433,6	3583,51	4204,433
21	2	959,65	6355,27	6500,09	1145,34	7388,27	7514,794
22	1	513,50	5410,55	5545,601	1101,21	8302,50	8625,668
23	1	805,83	3498,88	4136,119	766,72	4048,54	4285,293
24	1	851,60	6910,36	7605,653	647,38	6549,83	7854,106
25	2	1713,28	11874,65	12394,67	1747,94	11892,72	12244,87
26	1	722,29	6581,56	7023,946	768,81	6618,45	6786,218
<b>Média Aritmética</b>		778,48	6050,89	6453,82	847,53	6352,22	6723,49
<b>Média Geométrica</b>		718,81	5634,66	6038,77	781,70	5875,27	6271,33
<b>Desvio Padrão</b>		332,16	2367,92	2463,71	348,92	2545,47	2555,92
<b>Coef. Variação</b>		42,67	39,13	38,17	41,17	40,07	38,01

## Anexo 2D – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Maleato de Enalapril

## Estudo Teste 1:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	78,08	119,02	122,10	101,94	147,56	149,27
2	2	170,91	266,71	268,94	121,23	243,34	246,02
3	1	55,91	132,53	135,39	96,91	132,77	133,93
4	1	190,93	264,75	267,73	191,11	241,99	243,51
5	1	138,29	152,86	154,42	146,11	225,94	227,96
6	1	113,86	205,93	208,46	199,11	354,95	358,51
7	1	107,23	170,62	172,61	100,72	151,63	152,99
8	2	172,63	304,97	307,52	173,27	295,90	297,95
9	2	224,97	243,90	244,98	160,98	254,38	256,47
10	1	146,54	217,35	219,70	227,00	278,80	280,12
11	1	190,63	347,50	351,10	252,10	374,66	374,41
12	2	87,40	209,82	212,16	106,18	219,15	221,38
13	2	134,71	260,51	262,20	145,68	278,99	281,65
14	2	112,98	159,39	164,61	139,16	176,26	177,54
15	1	107,64	160,23	162,17	132,78	195,12	196,53
16	1	63,22	136,61	138,33	104,85	164,83	167,14
17	1	127,87	159,42	160,88	116,15	154,87	156,49
18	1	137,55	204,00	205,64	208,72	305,53	306,99
19	2	141,07	220,74	224,28	174,18	252,11	253,55
21	2	115,80	126,56	128,60	72,26	114,79	116,58
22	2	204,20	290,39	292,19	137,96	214,64	216,09
23	2	95,58	210,25	212,17	86,25	181,84	183,55
24	1	99,32	183,83	186,27	101,83	190,41	192,23
25	2	177,29	287,43	288,78	187,95	271,07	272,56
26	2	264,08	399,63	402,56	294,14	377,14	378,51
27	1	68,70	103,65	106,23	106,44	131,78	133,52
28	2	147,61	212,37	214,68	156,70	275,62	277,86
<b>Média Aritmética</b>		136,11	213,00	215,36	149,69	229,85	231,60
<b>Média Geométrica</b>		126,92	201,55	204,05	141,12	218,40	220,22
<b>Desvio Padrão</b>		50,98	72,66	72,70	54,00	73,84	73,85
<b>Coef. Variação</b>		37,46	34,11	33,76	36,07	32,12	31,89

## Estudo Teste 2:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	74,97	149,56	151,55	75,46	152,78	155,31
2	1	33,87	108,49	100,19	91,79	147,94	144,64
3	2	105,81	176,64	172,91	96,29	176,80	173,58
4	1	97,76	142,14	137,05	121,66	157,84	155,46
5	2	107,35	163,57	157,67	93,04	182,29	176,57
6	1	112,99	229,33	230,45	104,32	239,68	237,95
7	1	100,81	165,88	159,29	77,44	161,46	158,63
8	2	240,64	392,82	385,39	226,99	379,77	371,97
9	1	93,96	158,25	154,60	88,59	144,58	141,62
10	2	103,72	181,09	176,77	122,96	216,04	210,46
11	2	137,43	208,72	204,26	133,00	215,97	211,07
12	1	165,24	292,86	286,83	205,22	336,37	328,60
13	1	98,68	168,12	163,70	119,65	193,01	189,43
14	2	71,85	151,69	149,39	97,84	165,38	163,00
15	1	77,79	151,32	150,35	118,34	197,33	192,63
16	2	140,92	233,28	221,63	167,54	238,86	230,71
17	1	147,19	275,45	266,48	125,94	208,09	204,02
18	1	174,70	269,21	260,81	187,77	242,83	239,28
19	2	125,80	269,94	270,08	153,86	279,73	278,20
20	2	127,66	193,65	191,33	169,50	265,26	258,20
21	1	105,43	155,00	150,56	112,85	143,92	141,13
22	2	190,88	270,91	262,43	172,36	246,98	241,34
23	1	104,94	155,40	152,45	132,58	176,72	176,92
24	2	128,33	168,30	164,76	135,43	205,49	200,18
<b>Média Aritmética</b>		119,53	201,32	196,70	130,43	211,46	207,54
<b>Média Geométrica</b>		111,91	192,48	187,86	124,85	204,29	200,60
<b>Desvio Padrão</b>		43,19	65,40	64,41	40,41	60,14	58,64
<b>Coef. Variação</b>		36,14	32,49	32,74	30,98	28,44	28,25

## Estudo Teste 3:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	1	266,00	473,82	462,51	178,00	299,97	290,30
2	1	123,00	193,90	191,67	131,00	205,22	199,88
3	2	70,80	115,56	112,55	80,50	149,08	148,52
4	1	142,00	190,08	185,74	111,00	165,21	160,61
5	2	95,60	197,52	191,53	81,00	185,67	182,52
6	1	110,00	177,15	172,72	90,10	147,87	144,81
8	1	58,00	110,86	109,44	57,10	140,91	137,53
9	2	112,00	196,79	191,49	111,00	183,94	181,33
11	1	107,00	187,30	184,46	116,00	188,72	184,89
12	2	56,40	83,90	82,35	67,60	113,83	113,15
13	2	170,00	246,16	249,16	131,00	250,34	245,40
14	1	256,00	358,96	350,04	215,00	358,75	348,09
15	2	93,00	158,88	153,44	132,00	223,03	217,65
16	1	50,50	90,24	89,60	103,00	189,68	182,76
17	2	104,00	215,83	206,19	84,10	180,69	174,80
18	2	173,00	296,61	288,88	174,00	298,62	285,54
19	2	164,00	261,83	256,86	110,00	219,52	211,84
20	1	179,00	269,71	257,13	90,10	141,55	139,25
21	2	89,80	134,30	132,21	171,00	195,50	190,37
22	1	92,30	126,71	120,45	107,00	137,26	133,20
23	2	195,00	292,88	285,42	154,00	232,04	224,26
24	1	101,00	166,09	162,65	132,00	243,88	238,20
25	2	196,00	253,20	256,50	157,00	252,88	246,09
26	1	76,30	184,83	177,81	91,00	185,83	177,48
<b>Média Aritmética</b>		128,36	207,63	202,95	119,77	203,75	198,27
<b>Média Geométrica</b>		116,07	190,73	186,42	113,81	196,16	191,13
<b>Desvio Padrão</b>		59,62	89,66	87,68	39,23	58,94	56,44
<b>Coef. Variação</b>		46,45	43,18	43,20	32,75	28,93	28,47

## Estudo Teste 4:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	1	150,00	320,26	314,09	193,00	294,80	284,76
2	1	100,00	188,50	187,51	102,00	182,20	179,15
3	2	150,00	292,85	286,50	112,00	206,59	203,89
5	2	96,20	179,82	174,99	109,00	196,92	193,34
6	1	68,00	106,58	105,92	89,00	126,65	126,10
7	1	64,10	81,65	80,00	55,20	83,93	83,14
8	1	87,70	128,16	126,96	100,00	140,56	137,98
9	2	116,00	170,88	168,57	97,10	184,74	182,61
10	1	164,00	244,73	239,64	128,00	185,01	181,24
11	1	110,00	264,02	258,22	150,00	251,75	246,27
12	2	88,40	188,97	187,55	112,00	260,02	256,95
13	2	76,50	124,50	123,80	72,90	129,74	127,66
14	1	79,90	114,91	113,00	112,00	175,10	171,69
15	2	121,00	238,48	232,55	133,00	223,74	219,67
17	2	97,00	219,28	214,46	113,00	159,76	156,72
19	2	169,00	242,74	239,04	137,00	253,52	247,96
20	1	186,00	309,26	292,42	196,00	348,24	338,12
21	2	92,50	192,09	188,45	101,00	177,38	174,48
22	1	159,00	229,30	222,52	143,00	196,64	192,81
23	2	113,00	173,83	170,82	142,00	232,82	226,81
24	1	118,00	167,83	163,26	72,60	116,44	113,01
25	2	121,00	224,18	220,29	134,00	264,41	258,35
26	1	132,00	204,95	200,40	124,00	194,27	190,33
<b>Média Aritmética</b>		115,62	200,34	196,13	118,60	199,36	195,35
<b>Média Geométrica</b>		110,91	189,59	185,92	113,94	189,89	186,27
<b>Desvio Padrão</b>		34,05	64,10	61,64	33,91	61,72	59,67
<b>Coef. Variação</b>		29,45	32,00	31,43	28,60	30,96	30,55

## Estudo Teste 5:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	2	107,90	134,46	141,78	110,90	149,89	152,02
2	1	175,70	214,32	217,08	110,20	192,87	197,58
3	1	97,10	111,50	123,20	100,60	105,14	110,86
4	1	143,70	233,23	241,25	79,50	126,97	130,34
5	2	70,70	120,16	124,50	75,70	97,50	106,11
6	1	207,50	331,34	347,57	204,50	286,18	292,60
7	2	40,10	90,14	96,30	61,50	106,58	110,24
8	2	103,00	135,95	139,82	81,90	112,89	129,51
9	2	78,00	134,84	141,06	85,00	126,45	141,96
10	2	118,30	141,27	143,82	96,00	126,88	141,69
11	1	73,80	86,49	93,12	38,90	68,64	76,45
12	2	117,00	139,34	149,01	91,40	114,05	120,64
13	1	83,90	119,38	125,70	97,60	120,91	127,88
14	1	95,50	112,09	117,10	59,90	79,57	92,67
15	2	152,30	174,16	177,18	91,70	175,05	181,21
16	2	134,00	226,83	231,49	132,30	232,58	237,05
17	1	130,00	167,77	177,18	132,30	204,48	207,41
18	2	69,80	140,97	143,54	87,50	137,72	141,04
19	1	96,50	123,14	132,60	93,90	118,74	121,65
20	1	72,10	111,34	114,78	92,40	146,32	150,31
21	1	64,90	116,74	119,45	72,30	117,75	120,15
22	2	85,60	190,53	194,22	119,30	186,84	189,70
23	1	73,40	108,36	118,69	52,70	88,83	102,24
24	2	128,50	163,02	171,97	77,90	145,73	148,52
25	1	101,00	148,55	152,15	139,80	181,82	185,29
26	2	159,20	216,18	220,72	176,00	184,99	188,57
27	1	304,30	322,88	327,27	173,60	245,03	254,36
28	2	129,80	208,60	210,45	134,70	213,95	216,62
<b>Média Aritmética</b>		114,77	161,56	167,61	102,50	149,80	156,24
<b>Média Geométrica</b>		105,42	151,95	158,28	96,02	141,19	148,54
<b>Desvio Padrão</b>		52,80	62,33	62,88	38,35	53,34	52,03
<b>Coef. Variação</b>		46,00	38,58	37,52	37,41	35,61	33,30

## Estudo Teste 6:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	2	112,37	184,38	186,77	146,84	204,82	205,62
2	1	170,62	233,88	234,49	135,17	207,89	209,52
3	2	144,91	230,96	232,66	205,44	301,94	303,00
4	2	139,20	196,45	197,32	163,89	168,56	170,65
5	1	243,16	308,18	309,95	246,26	302,28	303,81
6	1	119,86	172,83	173,93	118,22	143,52	145,07
7	2	158,75	217,13	217,99	150,02	161,15	162,25
8	1	201,19	278,17	279,25	162,59	261,53	263,36
9	2	170,23	217,09	217,66	143,18	184,31	185,05
10	1	226,34	291,25	294,11	251,81	301,13	302,14
11	1	129,88	210,29	211,26	154,61	231,17	232,35
12	2	222,68	262,27	262,86	158,26	225,34	226,19
13	2	121,38	142,84	145,50	145,03	220,48	221,60
14	1	229,30	249,86	251,30	213,14	286,33	287,13
15	2	181,62	281,79	283,84	193,97	302,55	303,64
16	1	200,80	228,47	229,41	143,62	220,97	221,98
17	2	280,25	245,75	246,64	165,99	309,76	311,73
18	1	200,23	242,78	245,71	254,70	365,75	367,04
19	1	192,70	232,31	232,91	143,59	234,80	235,70
20	2	167,80	223,92	225,52	195,75	250,54	256,47
21	1	164,47	179,94	184,16	203,36	324,69	327,70
22	2	182,03	226,41	227,66	279,28	276,68	277,91
23	2	273,68	237,73	238,59	121,22	202,15	203,27
24	2	234,88	337,70	338,51	255,77	440,58	441,41
25	1	158,34	249,25	251,16	160,12	181,93	183,49
26	1	64,13	97,41	98,71	236,91	303,79	304,59
27	2	139,09	172,63	174,00	36,37	79,88	83,26
28	1	197,23	307,39	308,50	264,23	290,81	296,40
<b>Média Aritmética</b>		179,54	230,68	232,16	180,33	249,48	251,15
<b>Média Geométrica</b>		172,04	224,23	225,79	169,81	237,52	239,39
<b>Desvio Padrão</b>		50,04	51,98	51,86	55,51	74,33	74,26
<b>Coef. Variação</b>		27,87	22,54	22,34	30,78	29,79	29,57

## Estudo Teste 7:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b><math>C_{\max R}</math></b>	<b><math>ASC_{0-t R}</math></b>	<b><math>ASC_{0-inf R}</math></b>	<b><math>C_{\max T}</math></b>	<b><math>ASC_{0-t T}</math></b>	<b><math>ASC_{0-inf T}</math></b>
1	2	105,37	164,60	164,76	72,29	127,81	128,03
2	1	145,49	220,18	220,44	118,84	184,93	185,01
3	2	206,90	325,53	321,37	157,71	229,41	229,61
4	1	125,01	264,77	265,26	105,11	192,21	192,36
5	2	92,58	133,42	133,57	50,26	104,92	105,76
6	1	136,05	237,02	237,24	110,10	174,74	174,76
7	1	94,79	124,13	125,20	107,16	150,46	150,56
8	2	102,13	151,70	151,78	105,34	135,56	136,65
9	1	72,57	111,29	111,32	104,33	155,86	155,82
10	2	78,90	158,98	159,10	126,34	221,22	221,23
11	2	93,05	148,16	148,37	68,91	142,53	142,65
12	1	100,15	165,51	166,07	86,02	152,83	152,91
13	1	186,34	304,01	303,92	190,49	328,01	328,06
14	2	168,22	257,79	258,05	151,95	267,93	268,19
15	1	111,63	156,19	156,40	125,43	142,93	142,35
16	2	219,41	313,36	311,26	192,35	264,95	265,05
17	1	110,39	146,76	146,71	107,89	130,97	130,93
18	1	135,93	189,99	189,91	86,15	156,29	156,45
19	2	81,17	154,65	155,33	88,26	163,36	161,25
20	2	140,75	168,28	168,24	109,98	174,58	174,23
21	1	156,87	230,52	230,47	189,61	200,76	200,72
22	2	82,67	148,90	149,29	80,71	124,77	125,36
23	1	178,61	241,99	242,10	88,18	154,98	155,07
24	2	115,82	190,46	189,66	116,51	177,15	177,13
<b>Média Aritmética</b>		126,70	196,18	196,08	114,16	177,46	177,51
<b>Média Geométrica</b>		120,68	187,48	187,52	108,37	171,00	171,08
<b>Desvio Padrão</b>		41,47	62,17	61,55	38,20	52,64	52,60
<b>Coef. Variação</b>		32,73	31,69	31,39	33,46	29,66	29,63



## Estudo Teste 8:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b><math>C_{\max R}</math></b>	<b><math>ASC_{0-t R}</math></b>	<b><math>ASC_{0-inf R}</math></b>	<b><math>C_{\max T}</math></b>	<b><math>ASC_{0-t T}</math></b>	<b><math>ASC_{0-inf T}</math></b>
1	2	161,24	242,12	243,04	201,25	304,99	306,30
2	2	100,09	166,70	167,36	133,25	169,56	171,60
3	2	195,87	241,49	242,42	202,83	214,41	215,03
4	1	236,85	292,56	294,11	310,33	345,16	348,05
5	1	185,30	258,84	259,91	200,93	284,81	288,21
6	1	250,85	312,71	314,24	261,70	337,55	340,07
7	1	103,65	147,28	148,56	135,23	225,26	228,48
8	1	186,75	214,58	215,26	197,54	245,55	246,45
9	2	247,06	314,57	316,26	262,85	345,58	346,95
10	2	218,48	317,40	319,21	169,82	238,70	240,00
11	1	71,04	132,01	134,72	268,54	349,50	352,07
12	1	147,16	181,64	182,72	136,97	147,41	148,05
13	2	172,73	270,83	271,75	160,44	218,78	219,62
14	2	249,61	356,88	358,72	221,39	344,74	345,59
15	1	130,93	201,69	202,60	144,44	197,22	198,44
16	2	91,85	138,78	140,07	109,75	151,39	152,20
17	2	177,05	240,55	242,07	155,61	244,92	245,91
18	2	121,64	223,18	225,42	125,04	230,61	234,48
19	2	159,10	198,83	199,59	172,72	216,83	217,44
20	1	106,81	159,36	166,80	131,08	149,83	151,13
21	1	177,77	229,09	230,01	125,54	187,92	188,88
22	1	123,87	235,08	236,06	150,12	259,70	260,30
23	2	61,53	152,51	154,13	54,98	108,96	110,13
24	1	150,08	233,87	234,75	139,27	210,73	213,10
25	1	74,01	167,85	169,30	143,37	220,96	223,05
26	2	146,55	226,11	227,27	102,20	174,84	176,17
27	1	141,78	208,79	210,67	193,79	259,45	260,39
28	2	106,33	154,84	155,75	128,49	176,36	177,17
<b>Média Aritmética</b>		153,43	222,15	223,67	169,27	234,35	235,90
<b>Média Geométrica</b>		143,36	214,45	216,10	159,88	224,80	226,32
<b>Desvio Padrão</b>		55,08	59,93	59,76	57,33	67,64	67,95
<b>Coef. Variação</b>		35,90	26,98	26,72	33,87	28,86	28,81

## Anexo 2E – Dados dos estudos utilizados na metanálise do Captopril

## Estudo Teste 1:

Voluntário	Sequência	C <sub>max</sub> R	ASC <sub>0-t</sub> R	ASC <sub>0-inf</sub> R	C <sub>max</sub> T	ASC <sub>0-t</sub> T	ASC <sub>0-inf</sub> T
1	2	915,93	4115,27		1346,99	4066,97	
2	1	1653,08	5121,04		1378,24	4233,72	
3	1	950,09	4433,48		1114,85	3655,11	
4	1	1121,06	4770,19		1232,66	4782,84	
5	2	1013,23	4281,49		920,2	3519,14	
6	2	595,23	3367,76		978,93	3984,65	
7	2	734,97	2552,14		741,2	3179,84	
8	2	789,69	4144,75		842,33	4515,92	
9	1	657,19	2880,54		629,21	2843,77	
10	2	1288,42	6353,40		1488,71	5433,38	
11	1	717,73	2812,32		1313,35	4179,99	
12	1	1319,48	5581,23		1074,94	5421,13	
13	2	810,12	3146,18		886,4	3495,54	
14	2	634,62	3672,72		1396,73	4613,75	
15	1	1153,14	5426,95		1308,8	5229,35	
16	1	1593,46	4944,84		1122,74	4622,50	
17	1	1009,43	4675,32		1627,35	4428,14	
19	1	756,63	4180,00		1133,34	5256,34	
20	2	1105,90	5338,19		730,87	3759,71	
21	1	798,23	2727,36		496,78	1662,01	
22	2	906,06	2724,29		991,3	2612,70	
23	1	1355,14	5463,12		1462,69	6111,75	
24	2	786,33	3428,06		1190,79	6284,25	
25	1	1264,71	5023,35		1691,67	6134,57	
26	2	1972,02	6743,49		1244,36	5616,93	
27	2	1460,26	3368,26		1152,36	3349,78	
<b>Média Aritmética</b>		1052,39	4279,83		1134,53	4345,91	
<b>Média Geométrica</b>		1000,53	4125,09		1091,24	4177,63	
<b>Desvio Padrão</b>		352,37	1166,98		301,24	1154,20	
<b>Coef. Variação</b>		33,48	27,27		26,55	26,56	

## Estudo Teste 2:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	1350,00	6162,58	6843,777	1410	6218,83	6937,621
2	2	677,00	3180,18	3655,702	978	4862,25	5311,671
3	2	1050,00	3533,70	3929,611	1360	3351,20	3713,261
4	2	1130,00	4464,88	4890,43	1480	4552,30	5033,691
5	1	1290,00	6022,40	6564,489	915	4463,93	4885,287
6	1	2150,00	8852,73	9825,847	2360	9201,85	9994,664
7	1	1070,00	4265,43	4649,752	1350	4434,15	5230,305
8	1	1360,00	5996,70	6533,978	928	5044,83	5411,886
9	1	1290,00	5334,28	5738,331	697	3547,15	3945,939
10	1	1120,00	4538,38	4879,683	738	4078,65	4330,24
11	2	1190,00	5106,03	5752,213	1440	5718,10	6254,935
12	2	1020,00	4110,35	4513,976	907	3713,55	4362,462
13	2	916,00	3286,93	3592,2	1030	3928,45	4291,919
14	2	1430,00	5950,08	6474,783	1160	5264,00	5813,077
15	1	782,00	3929,98	4358,622	896	4205,83	4747,802
16	2	1130,00	4152,10	4494,136	1130	3902,20	4297,59
17	1	1150,00	4573,55	5236,255	1300	5373,60	5895,704
18	1	1000,00	3741,30	4082,423	1180	3982,95	4241,702
19	1	1520,00	6291,73	6869,969	1550	5640,18	6246,662
20	2	1120,00	5094,70	5707,88	1400	5750,28	6547,493
21	1	366,00	1776,20	2021,185	667	2600,58	2764,191
22	2	894,00	4352,38	5232,753	2260	8203,90	8934,342
23	1	679,00	3714,90	4233,193	643	3728,45	4132,543
24	1	1090,00	4544,38	4989,066	885	4107,80	4677,968
25	1	1000,00	4597,20	4976,746	894	4470,45	4913,735
26	1	2140,00	8178,25	9188,62	1640	6214,08	7014,387
27	2	1580	6971,85	7887,96	1340	6126,85	6971,57
28	2	2430	8232,35	10656,39	1850	7487,18	8336,709
29	2	1050	4757,58	5322,792	893	3984,73	4416,155
<b>Média Aritmética</b>		1206,00	5024,59	5624,23	1216,59	4970,97	5505,36
<b>Média Geométrica</b>		1131,89	4779,12	5331,06	1149,29	4781,26	5293,90
<b>Desvio Padrão</b>		441,71	1604,75	1907,29	433,59	1484,09	1632,61
<b>Coef. Variação</b>		36,63	31,94	33,91	35,64	29,86	29,65

## Estudo Teste 3:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t R</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf R</sub></b>	<b>C<sub>max T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t T</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf T</sub></b>
1	2	1222,21	4143,04		1649,59	3874,72	
2	2	1277,26	4000,62		825,34	3294,37	
3	2	1714,37	4999,47		1751,12	5252,05	
4	2	1570,08	5983,65		1337,74	5273,38	
5	1	2165,12	8057,01		2520,73	8812,57	
6	2	1373,50	5236,39		1032,73	4845,81	
7	1	1011,86	3771,24		1063,67	3865,74	
8	2	1750,91	6507,85		1501,83	5785,04	
9	1	1323,05	4581,86		1253,92	4975,46	
10	1	906,65	3957,80		1106,40	4539,96	
11	2	1213,48	4739,91		1001,69	3957,11	
12	2	2057,22	7550,88		1776,05	6031,52	
13	1	1355,21	5355,92		1214,98	4759,50	
14	1	1149,71	4430,30		1328,87	4251,04	
15	1	710,21	3193,94		1325,82	4656,84	
16	2	1830,15	5990,49		1987,16	6814,49	
17	1	1158,48	4632,81		1242,66	5028,76	
18	1	1295,57	5723,94		1301,92	5021,69	
19	1	1496,28	5371,34		875,76	4002,45	
20	2	1746,33	6660,03		1231,37	3848,40	
21	1	1529,23	4633,55		1633,50	5033,48	
22	1	1212,93	3742,19		1244,11	4885,89	
23	2	1208,04	4475,51		1299,78	5198,48	
24	2	1117,16	3338,35		1149,61	4090,10	
<b>Média Aritmética</b>		1391,46	5044,92		1360,68	4920,78	
<b>Média Geométrica</b>		1348,95	4902,63		1316,73	4812,11	
<b>Desvio Padrão</b>		351,46	1262,71		377,83	1146,30	
<b>Coef. Variação</b>		25,26	25,03		27,77	23,30	

## Estudo Teste 4:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
1	2	944,80	4132,18	4444,1	2951,20	11435,28	12005,7
2	1	992,60	4176,75	4542,5	1142,10	4272,04	4493,1
3	2	762,60	4680,69	4949,4	1385,50	6785,99	7208,9
4	2	1652,60	6453,76	7150	1829,90	7092,26	7783,5
5	1	1676,20	7721,73	8334	1192,50	5184,80	5685,7
6	2	1959,00	9872,48	10652,1	2328,60	9898,91	10611,3
7	1	1673,50	7238,71	7783,8	1805,70	7001,88	7504,8
8	1	1639,90	6797,46	7213,8	2169,30	7768,26	8238,2
9	2	1377,30	6613,36	7099,6	1190,00	6211,66	6809,6
10	1	1932,10	6651,05	7118,5	1894,40	6592,08	6929,6
11	1	2134,20	6770,11	7275,6	1584,00	6593,49	7005,1
12	1	1617,30	5655,43	6135,3	1456,40	5480,51	5776,4
13	1	2049,90	5798,65	6189	2174,00	9215,40	9675
14	2	1353,80	5442,46	5831,2	1394,50	5830,28	6263,6
15	2	1855,90	7464,41	7988,1	2223,20	8963,91	9622,3
16	2	2449,40	6874,78	7527,8	1310,70	6272,90	6828,6
17	1	1922,30	7968,05	8555,7	1671,20	7625,54	8172,1
18	2	2378,30	8821,04	9723,6	1876,90	7000,09	7702,4
19	1	1268,80	7300,59	7913	1455,70	6965,09	7567,5
20	2	1247,60	6595,54	7129,7	1087,90	5850,66	6256
21	1	1676,00	6296,30	6709,9	2110,60	7976,31	8458,1
22	2	1424,20	5861,05	6262,9	1091,80	4468,41	4886,6
23	1	1836,20	6770,95	7170,5	1385,80	5614,08	6206,2
24	2	1283,10	5315,34	5631	1526,70	6510,60	6892,5
25	2	1801,90	5872,96	6174,4	1455,70	5246,18	5584,9
26	1	1381,30	5926,89	6338,6	1489,60	6215,91	6603,2
<b>Média Aritmética</b>		1626,57	6502,80	6994,00	1660,92	6848,94	7337,34
<b>Média Geométrica</b>		1570,50	6377,80	6854,34	1606,19	6673,49	7156,46
<b>Desvio Padrão</b>		416,95	1298,61	1428,85	455,57	1645,77	1719,03
<b>Coef. Variação</b>		25,63	19,97	20,43	27,43	24,03	23,43

## Estudo Teste 5:

Voluntário	Sequência	$C_{\max R}$	$ASC_{0-t R}$	$ASC_{0-inf R}$	$C_{\max T}$	$ASC_{0-t T}$	$ASC_{0-inf T}$
2	1	1283,82	4576,85	5208,895	1643,90	5723,44	6962,32
3	2	879,20	2893,38	3600,486	986,51	3127,64	3874,836
4	1	1791,32	5931,18	6713,106	1948,69	5736,89	6476,816
5	2	702,51	2369,24	2825,466	1034,21	3386,35	3856,768
6	1	1633,58	4907,96	5590,172	1353,73	4684,10	5395,842
7	1	1086,63	3889,74	4374,517	1020,05	3507,64	4402,597
8	2	889,56	3469,94	4149,78	746,11	3240,26	3598,671
9	1	959,22	3478,08	4059,57	985,85	3700,22	4285,072
10	1	1133,33	3751,03	4154,097	1261,77	3863,11	4355,19
11	2	1090,27	3722,53	4338,029	874,08	3280,22	3750,304
12	1	1212,29	4397,28	5615,361	857,04	3525,00	4307,953
13	1	1004,73	3669,06	4368,247	813,48	3156,47	3588,398
14	2	1963,49	6781,08	7438,069	2056,76	7659,90	9325,675
15	1	1066,29	3271,03	4106,279	943,34	3273,77	3592,448
16	2	1215,36	4371,57	5032,8	890,11	3845,58	4615,592
17	1	949,02	2674,27	3026,588	1139,96	3613,60	4036,36
18	2	1870,57	6075,69	7074,04	1817,17	6475,97	7664,983
19	2	1215,50	4013,81	4672,101	1345,99	4239,03	4860,087
20	2	1611,60	4213,78	4469,154	1678,04	4769,17	5420,358
21	1	1099,25	3987,92	4618,971	1243,72	4435,34	5071,95
22	2	1436,08	5053,16	5768,51	1150,00	4660,03	5357,966
23	1	1155,73	3498,84	4024,93	1347,99	4335,71	5160,722
26	1	1331,23	5418,84	6466,971	1258,97	4489,83	5477,939
101	2	1151,25	3749,29	4117,56	778,92	2584,69	2953,81
124	2	1585,79	4944,86	5698,33	1293,33	4016,34	4341,236
125	1	1123,01	4304,11	5171,614	1284,72	4048,67	4820,69
<b>Média Aritmética</b>		1247,72	4208,25	4872,45	1221,32	4206,88	4905,95
<b>Média Geométrica</b>		1210,21	4086,34	4741,41	1174,02	4078,23	4740,65
<b>Desvio Padrão</b>		321,46	1049,81	1165,93	360,95	1144,05	1413,08
<b>Coef. Variação</b>		25,76	24,95	23,93	29,55	27,19	28,80

## Estudo Teste 6:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	1	1458,28	5792,96	6105,42	947,99	4253,64	4616,84
2	1	1435,41	5954,58	6451,59	1653,96	6801,41	7394,54
3	1	1171,65	5024,30	5434,5	998,48	5219,23	5607,09
4	2	1035,36	4923,37	5400,52	1083,87	4859,22	5216,47
5	2	923,74	3830,52	4169,33	861,14	4306,47	4718,27
6	2	1096,65	4730,57	4993,33	905,34	3540,95	3801,04
7	2	1440,63	5187,64	5456,75	1377,27	4825,02	5182,27
8	1	1094,87	5110,63	5422,73	830,59	4669,76	4942,19
10	1	997,35	3991,04	4237,39	1206,56	5095,60	5505,02
11	2	1618,31	5720,15	6103,37	1587,01	6119,70	6598,29
12	1	986,42	4494,36	4740,15	1316,46	4679,45	4970,67
13	2	1372,43	5540,87	5909,46	1548,03	6279,82	6737,7
14	1	1533,49	5283,92	5715,11	1413,50	5265,87	5760,18
15	1	1147,75	5919,60	6538,77	974,21	5015,04	5463,48
16	2	1911,41	6889,74	7215,74	1897,88	6139,36	6509,4
17	1	1499,76	6238,54	6754,1	1793,15	6230,19	6519,04
18	2	1116,96	4488,16	4767,33	1161,12	4364,14	4603,98
19	2	1791,73	7377,89	7697,12	1581,80	6683,92	7182,42
20	1	1290,60	6274,42	6653,54	1650,51	6385,64	6835,3
21	1	1037,75	3969,83	4210,46	1153,18	4001,04	4364,35
22	2	1888,04	6163,59	6634,83	1176,14	4904,51	5153,05
23	2	1386,41	6306,47	6893,25	1873,98	6240,19	6747,18
24	2	972,29	4637,87	4892,67	1191,23	4618,80	4927,79
25	2	1364,62	5380,26	5736,91	1024,58	3483,63	3782,58
26	1	1807,08	7353,70	7933,49	1396,83	6224,74	6654,45
<b>Média Aritmética</b>		1335,16	5463,40	5842,71	1304,19	5208,29	5591,74
<b>Média Geométrica</b>		1303,35	5378,03	5750,63	1265,96	5117,66	5495,95
<b>Desvio Padrão</b>		302,61	984,46	1054,04	323,95	980,44	1046,76
<b>Coef. Variação</b>		22,67	18,02	18,04	24,84	18,82	18,72

## Estudo Teste 7:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	1280,16	6310,43	6646,718	1980,99	6352,75	6536,316
2	2	1898,32	8399,56	8646,326	1919,58	7285,91	7516,177
3	1	1832,35	7216,42	7536,91	1371,50	6057,89	6353,724
4	1	1424,61	6140,05	6335,284	1746,35	6687,69	6921,755
5	1	2030,35	8604,64	8892,039	2082,69	10453,20	10851,12
6	1	1295,02	4468,91	4596,772	990,12	4013,81	4136,992
7	1	1986,80	9958,46	10159,12	2383,45	9121,94	9442,475
8	2	1335,05	6306,53	6790,334	1721,26	6631,35	6861,889
9	2	1865,56	6043,27	6185,224	1652,69	6001,07	6111,5
10	1	1604,57	5624,89	5795,976	1588,22	5402,98	5587,537
11	1	1979,06	6937,19	7142,66	1292,03	4145,51	4288,325
12	2	1775,57	6243,68	6421,469	1128,51	4907,45	5002,1
13	2	1687,70	6375,62	6546,751	1736,71	6068,48	6269,108
14	2	1764,83	6811,91	7052,471	1453,28	5530,76	5741,636
15	1	1965,92	7063,74	7249,506	1480,40	6975,78	7181,333
16	1	1568,76	6027,10	6190,793	2047,02	8606,70	8827,808
17	1	1179,99	3976,72	4074,876	903,19	3939,88	4049,572
18	1	2424,04	7904,43	8071,728	2222,44	7387,26	7540,191
19	2	1947,64	6116,28	6362,232	1772,33	5872,18	6033,264
20	1	1029,55	5075,05	5224,096	1020,91	5220,25	5377,778
21	2	1673,29	7009,34	7287,497	1152,69	5271,71	5437,102
22	2	1768,77	6882,92	7103,876	1512,62	6459,11	6679,031
23	2	1372,17	5816,54	5975,117	1876,76	7722,17	7995,672
24	1	1773,79	6518,82	6651,558	729,38	4429,19	4626,196
25	2	1537,99	6751,45	7001,019	1291,86	6486,16	6777,219
26	2	1410,07	6061,80	6233,736	1293,25	6843,21	7043,532
27	1	1588,00	5857,85	5998,033	1252,84	5410,02	5527,25
28	2	1674,11	6243,65	6405,628	1384,73	6011,39	6226,449
<b>Média Aritmética</b>		1666,93	6526,69	6734,92	1535,28	6260,56	6462,25
<b>Média Geométrica</b>		1638,96	6422,36	6627,35	1478,30	6093,96	6289,41
<b>Desvio Padrão</b>		305,91	1199,22	1229,97	414,89	1509,21	1563,42
<b>Coef. Variação</b>		18,35	18,37	18,26	27,02	24,11	24,19



## Anexo 2F – Dados dos estudos utilizados na metanálise da Losartana Potássica

## Estudo Teste 1 – 50mg:

Voluntário	Sequência	C <sub>max</sub> R	ASC <sub>0-t</sub> R	ASC <sub>0-inf</sub> R	C <sub>max</sub> T	ASC <sub>0-t</sub> T	ASC <sub>0-inf</sub> T
1	2	179,26	321,08	351,51	182,81	312,94	340,20
2	2	464,33	562,87	618,48	143,56	404,48	472,82
3	1	384,61	740,13	826,02	193,24	760,14	859,31
4	1	130,97	244,83	280,08	137,70	226,35	245,57
5	1	109,00	228,04	282,63	83,33	249,00	301,28
6	1	49,25	94,56	149,78	85,79	129,82	152,07
7	2	241,03	405,44	433,72	164,02	342,12	396,09
8	2	249,17	353,09	401,98	169,38	348,89	399,19
9	1	211,83	399,38	438,38	175,48	295,57	323,56
10	1	222,38	270,30	295,80	314,41	290,04	314,70
11	2	400,02	363,36	385,92	117,50	194,71	222,49
12	2	146,39	276,81	315,23	312,02	240,67	269,05
13	2	173,65	284,41	330,83	166,72	208,26	238,19
14	1	158,62	286,89	346,44	79,23	276,57	307,82
15	2	73,11	208,79	250,61	68,67	272,97	324,93
16	1	84,39	146,75	161,12	426,23	331,63	359,22
17	1	119,07	281,80	343,33	230,83	412,62	471,81
18	2	327,75	392,00	413,22	248,10	369,12	397,69
19	2	154,57	534,62	596,54	232,87	574,54	717,52
20	1	335,26	411,23	427,39	243,26	350,98	414,54
21	1	370,64	407,21	471,20	309,85	429,99	473,45
22	2	335,03	578,33	619,29	120,04	477,88	523,43
23	2	195,80	309,06	335,02	279,83	294,09	317,48
24	1	238,18	402,41	697,21	182,08	525,13	571,09
25	1	189,17	377,0625	453,59	459,77	709,97	791,75
26	1	378,63	516,4738	541,78	367,47	447,51	486,70
27	2	207,93	1403,17	1725,94	372,63	1851,89	2410,12
28	2	231,67	454,8288	513,01	100,61	384,08	428,94
29	2	308,47	498,925	551,55	276,70	574,05	600,89
30	2	235,07	344,555	392,20	288,05	358,62	401,42
31	1	273,65	330,6113	354,51	244,34	369,85	412,73
32	1	150,03	318,9038	349,55	169,08	286,48	309,84
33	2	71,25	282,45	312,11	127,08	342,62	366,46
34	2	239,74	151,4438	175,85	115,46	125,31	135,99
35	1	311,81	238,7225	253,33	271,49	370,93	424,45
36	1	87,09	334,6875	550,37	185,58	417,21	464,48
38	1	217,34	417,4	437,77	189,43	312,85	393,66
39	2	198,82	590,5013	650,69	485,71	747,25	778,22
40	2	447,99	461,0375	506,46	154,67	444,64	501,97
<b>Média Aritmética</b>		228,28	390,36	449,75	217,31	411,84	469,77
<b>Média Geométrica</b>		201,13	350,28	403,64	193,33	361,50	407,05
<b>Desvio Padrão</b>		107,57	212,78	257,59	105,94	278,97	358,06
<b>Coef. Variação</b>		47,12	54,51	57,27	48,75	67,74	76,22

## Estudo Teste 2 – 50mg:

Voluntário	Sequência	C <sub>max</sub> R	ASC <sub>0-t</sub> R	ASC <sub>0-inf</sub> R	C <sub>max</sub> T	ASC <sub>0-t</sub> T	ASC <sub>0-inf</sub> T
1	1	145,90	273,49	304,9000	59,1	115,80	193,50
2	1	334,30	544,14	573,4000	126,5	287,10	311,50
3	1	111,70	265,34	322,7000	61,5	145,44	203,80
4	2	141,40	299,26	396,10	81,4	225,73	305,30
5	1	320,80	387,78	424,20	130,8	371,98	396,20
6	2	93,50	315,98	343,70	368,8	419,30	458,70
7	2	142,80	335,30	373,60	346,6	640,98	735,10
8	1	144,40	407,18	560,30	172,9	364,35	419,70
9	2	146,20	326,54	356,90	112,7	374,78	417,40
10	1	169,00	379,23	398,70	57,4	199,35	238,10
11	2	294,80	471,58	530,90	189	509,73	531,70
12	2	368,50	681,93	723,60	518,3	690,19	732,70
13	2	165,00	501,73	514,80	154,9	507,14	548,90
14	1	187,10	534,15	597,70	205,7	648,06	702,70
15	1	162,50	335,58	398,40	268,1	299,33	348,50
16	1	82,80	197,54	228,60	384,5	376,81	421,10
17	1	95,90	283,21	308,10	159,1	251,39	281,00
18	1	186,90	431,71	477,80	501,7	580,03	668,50
19	1	254,20	405,83	442,70	73,4	342,80	441,90
20	2	211,50	475,19	526,60	128,9	360,70	399,60
21	1	121,60	390,93	421,00	109,9	348,64	393,50
22	2	197,40	688,15	753,70	222,4	809,79	874,50
23	1	348,00	626,90	679,90	128,3	410,96	456,5
24	2	190,40	430,30	473,90	196,5	394,34	428,9
25	2	142,50	319,76	384,2	120,7	270,54	332,4
26	2	297,70	433,60	472,1	191,4	457,10	554,4
27	1	147,9	581,04	627,3	82,2	524,09	722,7
28	2	420,8	425,43	546,2	494,2	520,78	1172,3
29	2	266,3	453,55	494,4	489,3	479,63	529
30	1	524,6	485,88	538,1	269,8	486,99	578
31	1	238,5	630,03	701,5	453,1	688,51	809,9
32	2	252,4	494,18	584,6	237	439,96	494,9
34	1	410,3	636,48	787	409,5	646,33	709,4
35	1	114,5	191,61	266,8	98,5	178,80	232,6
36	2	146,4	383,19	516,7	116,9	363,45	388,5
37	2	225,1	571,05	696,5	380,8	576,51	672,8
38	2	117	294,05	371,6	375	358,39	416,2
39	2	135,3	519,425	565	170,4	453,41	479,4
40	2	98,4	363,75	391	485	373,2625	405,9
41	1	694	626,8	712,1	224,7	408,875	547,6
42	2	437,2	756,075	818,6	419,8	792,8375	868,3
43	1	189,3	299,7375	331,8	114,3	230,6875	279,4
44	1	274,9	509	544,4000	463,8	693,4625	757,70
45	1	481,8	949,125	984,2000	296	708,125	749,40
46	2	344,5	635,325	660,1000	456,8	498,6125	534,10
47	1	226,6	453,9375	540,7000	225,8	384,15	433,20
48	2	323,7	457,55	534	221,2	396,3875	459,7
49	2	115,6	236,1875	278,7	206	339,275	413,9
50	2	76,3	173,55	210,2	221,5	170,1875	183,8
52	1	261,9	314,4375	364	75,4	235,7625	727,5
<b>Média Aritmética</b>		231,60	443,67	501,08	241,15	427,02	507,25

<b>Média Geométrica</b>	202,18	416,65	474,51	199,11	391,36	467,42
<b>Desvio Padrão</b>	129,20	157,68	165,18	143,75	170,07	205,51
<b>Coef. Variação</b>	55,78	35,54	32,96	59,61	39,83	40,51

Estudo Teste 3 – 50mg:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	324,00	460,64	464,2398	152,00	478,76	481,2969
2	1	82,50	282,12	285,045	86,80	293,67	295,4389
4	1	223,00	553,44	555,7314	264,00	639,17	640,6889
5	2	81,60	173,49	176,085	125,00	191,67	194,1048
6	1	139,00	410,19	413,9217	171,00	356,12	358,0167
7	1	146,00	247,80	252,6072	162,00	184,16	186,5859
9	1	118,00	198,02	199,8722	89,60	202,07	204,2806
10	2	75,70	148,78	152,2873	66,40	211,49	213,7011
11	2	180,00	459,31	468,2187	212,00	414,13	420,2289
12	1	127,00	241,85	243,5177	151,00	273,53	277,0822
14	2	146,00	317,69	321,764	91,80	261,43	263,7293
15	1	192,00	264,11	267,5216	171,00	304,61	306,4721
16	2	104,00	166,15	169,1362	90,80	180,32	184,0004
17	1	195,00	264,77	276,3877	175,00	188,54	192,6875
18	1	146,00	187,62	192,5445	58,50	142,98	148,0174
20	2	696,00	552,80	547,1305	355,00	444,75	443,9549
21	1	274,00	357,52	358,9085	283,00	376,95	379,4141
22	2	203,00	355,69	356,9264	290,00	376,29	375,7154
23	1	222,00	360,33	363,0629	161,00	334,44	337,6435
24	2	452,00	421,37	420,2269	460,00	454,15	453,1189
25	2	180,00	524,76	528,4384	190,00	349,18	363,7371
26	1	239,00	400,94	402,6656	202,00	499,62	501,1025
103	2	118,00	275,40	277,3608	120,00	279,54	284,0256
108	2	108,00	289,73	294,4423	105,00	359,47	361,6789
119	2	110,00	265,62	267,8878	184,00	316,15	318,5104
<b>Média Aritmética</b>		195,27	327,20	330,24	176,68	324,53	327,41
<b>Média Geométrica</b>		167,39	305,80	309,26	155,72	303,41	306,69
<b>Desvio Padrão</b>		134,40	120,66	119,88	94,68	120,50	119,93
<b>Coef. Variação</b>		68,83	36,88	36,30	53,59	37,13	36,63

## Estudo Teste 1 – 100mg:

Voluntário	Sequência	C <sub>max</sub> R	ASC <sub>0-t</sub> R	ASC <sub>0-inf</sub> R	C <sub>max</sub> T	ASC <sub>0-t</sub> T	ASC <sub>0-inf</sub> T
1	1	990,82	1092,56		421,429	966,94	983,90
2	2	315,58	1112,47		438,165	1146,91	1175,05
3	2	278,77	550,00	573,2320	243,653	546,91	558,53
4	1	845,80	969,98	996,99	960,037	938,87	950,40
5	2	1271,25	1090,12	1102,47	1276,912	1147,44	1171,13
6	2	339,41	663,69	680,24	389,471	578,45	594,60
7	1	272,76	601,37	629,63	227,537	500,12	534,70
8	2	131,99	510,92	533,64	286,138	558,15	581,26
9	2	164,49	429,69	441,78	254,465	374,25	388,20
10	1	458,50	945,39	968,32	275,977	742,71	772,55
11	1	201,30	403,42	413,24	512,747	428,88	440,64
12	1	282,47	833,20	863,72	488,041	854,88	866,54
13	2	244,02	551,58	570,75	637,758	478,40	506,24
14	2	563,67	505,88	514,05	173,486	392,90	412,89
15	1	560,23	888,10	897,27	356,858	707,69	716,73
16	1	761,73	1281,17	1291,97	911,332	1557,78	1579,06
17	2	754,14	1144,33	1167,38	1158,353	1476,29	1491,63
18	1	614,29	1010,92	1025,69	458,404	885,66	901,33
19	2	377,72	735,73	748,94	463,15	701,73	725,94
20	2	788,67	1280,87	1309,32	1769,389	1707,40	1717,80
21	1	1127,00	1216,31	1231,14	466,89	709,30	757,82
22	2	777,68	939,02	950,22	594,632	980,80	987,97
23	1	624,92	447,99	456,50	563,285	475,49	482,211
24	2	683,41	1479,25	1508,24	365,494	1062,19	1074,839
25	1	870,04	743,21	751,741	688,112	522,01	534,63
26	2	884,12	1192,56	1202,303	513,207	1045,95	1061,331
27	2	920,997	785,54	804,572	1555,826	1128,28	1145,368
28	1	1384,103	1213,48	1226,527	553,5	1124,60	1136,436
29	1	990,856	1357,36	1368,368	709,815	1408,38	1472,444
30	1	949,934	2242,82	2364,48	765,828	2815,91	2983,872
<b>Média Aritmética</b>		647,69	940,63	961,82	616,00	932,17	956,87
<b>Média Geométrica</b>		546,94	865,80	885,55	523,22	827,15	849,87
<b>Desvio Padrão</b>		340,96	394,29	407,68	389,23	508,56	528,89
<b>Coef. Variação</b>		52,64	41,92	42,39	63,19	54,56	55,27

## Estudo Teste 2 – 100mg:

Voluntário	Sequência	C <sub>max</sub> R	ASC <sub>0-t</sub> R	ASC <sub>0-inf</sub> R	C <sub>max</sub> T	ASC <sub>0-t</sub> T	ASC <sub>0-inf</sub> T
1	2	847,10	1317,26	1416,3	979,80	1296,53	1342,5
2	1	407,20	652,71	703,3	285,90	593,71	637
3	2	706,10	943,38	985,9	606,10	993,03	1089,7
4	2	239,70	565,30	631,1	528,80	737,61	761,9
5	1	230,00	553,93	593,3	286,50	685,84	763
6	1	1350,20	2070,10	4453,1	904,40	1485,79	1553,2
7	1	538,20	574,24	624,3	488,10	473,56	492,6
8	2	157,20	257,14	307	396,50	843,66	932,5
9	2	743,60	948,56	1016,8	853,10	909,16	980,7

10	2	1443,70	1016,33	1092,3	996,50	1127,60	1173,4
11	1	346,60	505,50	567,5	287,00	454,51	690,6
12	1	390,40	829,90	953,4	328,90	762,46	820
13	2	543,60	727,41	771,3	313,10	775,59	800,1
14	1	715,30	733,71	805,7	431,00	667,81	716,1
15	1	296,90	553,93	607,2	287,20	541,78	569,9
16	2	1099,50	922,99	940,8	758,10	1147,59	1178,8
17	1	652,80	1447,54	1523	439,40	1045,65	1126,1
18	1	999,80	1474,03	1661,1	534,00	1350,21	1418,6
19	1	341,50	495,10	537,9	491,30	467,61	496,2
20	2	677,70	1032,46	1155,2	418,00	556,74	657,1
21	1	961,20	616,41	648,9	360,20	559,93	609,9
23	1	638,00	764,79	797,5	1469,90	695,09	717,6
24	1	918,20	1203,95	1294,3	1124,60	1605,01	1704,4
25	2	331,70	777,51	820,2	357,40	699,48	734
26	1	574,60	998,01	1068,6	1004,00	1230,51	1285,6
27	2	1249,90	1028,40	1075,1	622,40	1449,15	1531,3
28	2	274,90	554,19	599,1	445,90	550,70	626,6
29	1	446,40	614,64	707,6	342,00	509,28	557,2
30	1	179,90	266,33	341,7	465,00	428,33	468,1
31	2	456,20	776,21	861,6	330,20	575,51	652,5
32	1	1004,70	1754,19	1866,2	969,30	2098,91	2214,6
33	2	892,30	981,29	1026,6	712,70	1146,45	1192,3
34	2	284,20	725,36	797,5	251,80	608,06	660,6
35	1	1478,30	2528,36	2916,1	967,40	2595,13	5477,6
36	2	921,70	842,41	917,9	809,30	798,29	848,4
37	2	204,40	630,60	664,2	199,00	449,88	526,8
38	2	344,20	632,10	711,2	248,90	581,50	666,1
39	1	2642,80	2353,26	2431,1	1380,60	2185,76	2239,2
40	1	342,70	639,63	780,9	398,00	605,56	649,8
41	2	1780,60	1292,24	1353,9	1015,10	1353,56	1496
42	2	1419,90	1712,21	1794,8	524,20	1371,35	1418,1
43	1	376,40	759,00	825,7	470,20	1059,29	1132,4
44	2	660,00	896,44	1036	842,10	1166,24	1205,2
45	1	713,60	2231,14	2646,1	679,80	2487,29	2926,1
46	1	533,40	689,40	753,4	385,30	595,61	641,6
47	1	986,20	1069,43	1119,1	606,80	1021,60	1072,4
48	2	199,00	338,18	382,7	357,10	572,14	619,5
49	2	210,30	382,00	440,7	355,90	490,60	549,6
50	1	1395,40	3271,90	3450,7	2484,30	2892,51	2950,9
51	2	764,50	751,43	792,9	599,20	494,98	559,8
52	1	880,60	999,46	1083	854,00	897,35	965,7
53	1	970,20	1087,26	1135,3	373,70	1116,16	1189,1
54	2	1159,60	800,65	835,3	268,10	526,69	555,7
55	2	662,50	1018,13	1068,7	1494,20	1191,43	1296,2
56	1	845,00	1001,78	1047,6	366,70	826,70	888,6

57	2	894,50	934,71	991,4	821,40	916,04	974
58	1	652,30	1246,89	1273,1	706,60	697,96	735,7
59	2	422,40	578,43	655,7	527,10	747,39	820
60	2	719,40	999,39	1043,6	595,10	1227,11	1296,3
<b>Média Aritmética</b>		730,83	989,31	1108,52	633,88	982,05	1099,25
<b>Média Geométrica</b>		604,94	867,22	954,63	546,21	867,75	948,47
<b>Desvio Padrão</b>		460,31	570,42	744,32	396,63	553,16	790,10
<b>Coef. Variação</b>		62,98	57,66	67,15	62,57	56,33	71,88

Estudo Teste 3 – 100mg:

<b>Voluntário</b>	<b>Sequência</b>	<b>C<sub>max</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> R</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> R</b>	<b>C<sub>max</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> T</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub> T</b>
1	2	333,90	590,11	610,33	164,18	641,26	662
2	2	368,91	660,77	682,57	262,40	986,52	998,13
4	1	621,62	707,09	728,36	560,09	528,49	539,32
5	1	638,31	609,89	639,42	597,86	675,72	726,87
6	2	833,09	884,84	947,6	460,21	1000,66	1019,89
7	2	357,44	639,22	655,99	473,59	585,86	602,34
8	1	372,83	1016,50	1040,39	241,04	708,81	742,15
9	1	355,62	542,17	554,92	383,63	640,48	660,36
10	2	475,64	723,62	737,55	492,89	599,79	627,03
11	1	326,27	774,52	795,11	296,78	1204,82	1216,58
12	2	515,33	730,13	743,48	520,72	777,91	797,56
13	2	481,66	808,11	825,99	541,92	895,99	942,35
14	2	293,26	902,80	923,95	225,08	659,03	670,57
15	1	226,78	757,89	847,07	232,79	599,82	625,66
16	1	274,54	709,83	720,28	258,86	954,59	980,56
18	1	506,74	1299,25	1316,78	318,16	956,30	1012,17
19	2	393,48	600,48	616,05	239,86	501,99	514,49
20	2	293,69	884,52	898,98	382,14	934,94	946,38
21	1	301,59	530,69	592,43	365,02	851,80	861,86
22	1	437,42	745,33	760,95	468,78	820,97	832,87
23	1	527,16	779,51	894,86	487,83	980,81	1022,8
24	1	479,53	1121,33	1140,18	989,10	1064,38	1094,42
25	2	489,97	626,24	660,96	439,70	587,52	636,55
26	2	740,00	727,45	742,97	588,61	769,71	790,38
<b>Média Aritmética</b>		443,53	765,51	794,88	416,30	788,67	813,47
<b>Média Geométrica</b>		421,00	747,12	776,77	383,35	766,53	791,59
<b>Desvio Padrão</b>		151,24	182,83	183,54	178,22	191,87	193,03
<b>Coef. Variação</b>		34,10	23,88	23,09	42,81	24,33	23,73