

4. Biodisponibilidade e Absorção

François Noël - Matéria publicada na Newsletter da SBFTE, em Junho 2015

ABSORÇÃO:

Apesar de ser um termo muito usado e aparentemente sem ambigüidade, há risco de mal-entendido, sobretudo pela falta de definição pelos órgãos regulatórios do país (ANVISA) e de fora (FDA/USA; CEE; Canadá), mesmo quando eles utilizam este termo em resoluções abordando os ensaios de biodisponibilidade (vide abaixo). De forma estranha, a maioria dos livros textos de Farmacologia peca também em não definir o processo de absorção de forma clara. Assim sendo, nós parece útil apresentar aqui uma definição de consenso entre as fontes consultadas (eg, *Principles of Pharmacology: Basic concepts & clinical applications* – ed. Munson, P.L., Mueller, R.A. & Breese, G.R., 1ª edição, Chapman & Hall): “A absorção envolve a passagem das moléculas do fármaco através de barreira(s) existente(s) entre o sítio de administração e o compartimento vascular”. É fundamental ressaltar aqui que o compartimento vascular a ser considerado (e isso nem sempre fica claro e há controvérsia) é o da **circulação local** (por exemplo, as veias mesentéricas, para a absorção intestinal) e não da circulação *sistêmica*. Esta precisão é muito importante para não confundir os conceitos de absorção e biodisponibilidade (vide abaixo o exemplo do propranolol). Nota-se que ha controvérsia na literatura, quando vários autores consideram que o termo “absorção” reflete a chegada do fármaco até a circulação sistêmica (“absorção sistêmica”).

BIODISPONIBILIDADE:

Apesar deste conceito ser tão importante no processo de controle de qualidade de medicamentos, entre outros para assegurar a bioequivalência entre medicamentos genéricos e similares em relação aos medicamentos de referências (RDC nº60 da ANVISA - 10/10/2014), há grande quantidade de definições errôneas ou pelo menos ambíguas na literatura especializada, quer seja em livros textos ou em resoluções das agências regulatórias.

Antes de chamar a atenção sobre alguns erros conceituais encontrados na literatura, gostaríamos de apresentar uma definição que nós parece das melhores por ser simples, objetiva, completa e moderna: “A *biodisponibilidade mede a velocidade e extensão com as quais um fármaco atinge a circulação sistêmica” (Canadá - Guidance for industry - Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations). Nota-se que definição semelhante é encontrada em vários tratados especializados (eg: *Introdução à Farmacocinética e à Farmacodinâmica*, ed. Tozer, T.N. & Rowland, M. - Artmed Editora, S.A. 2009; *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, ed. Shargel, L & Yu, A.B.C. Stanford, Connecticut, 1999; *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*, ed. Grahame-Smith, D.G. & Aronson, J.K. – 3ª edição, Guanabara Koogan).*

Erros conceituais mais comuns:

1. As definições apresentadas pelas agências regulatórias americana (FDA) e européia (EMA) falam em disponibilidade do fármaco no sítio de ação, o que é impossível de se medir na prática e torna esta definição estéril e incoerente pelo menos no que diz respeito aos parâmetros avaliados para se quantificar a biodisponibilidade de um fármaco, na prática (ASC, C_{max} e T_{max}). Devido à força do FDA e a aspectos históricos, esta definição sabidamente confusa é repetida em vários livros textos.
2. Apesar de não ser tão comum, devemos ressaltar outro erro conceitual, desta vez encontrado na legislação brasileira que usa o termo “absorção” (vide definição acima) em vez de “absorção e disponibilidade sistêmica”. De fato, a RDC nº60 da ANVISA (10/10/2014) diz que a biodisponibilidade “*indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial*”. Este “erro” de terminologia (*possivelmente devido ao uso do termo “absorção” no sentido de “absorção sistêmica”*) pode gerar grande confusão, já que um fármaco que sofrer importante efeito de primeira passagem hepática (como o propranolol, por exemplo) possui um baixo **fator de biodisponibilidade** (parâmetro que mede a extensão da biodisponibilidade, vide abaixo) apesar de ser bem absorvido: de fato, o propranolol consegue atravessar a barreira da mucosa intestinal e chegar na circulação sanguínea **local**, mas é intensamente metabolizado no fígado, ou seja, antes

de chegar na circulação *sistêmica*, havendo assim baixa disponibilidade sistêmica do fármaco inalterado (não metabolizado).

3. Um terceiro erro conceitual grave, e infelizmente muito comum, é de confundir *biodisponibilidade e fator de biodisponibilidade (F)*, um parâmetro que mede, somente, a extensão da biodisponibilidade (e não a sua velocidade). Infelizmente este erro encontra-se em três livros de Farmacologia muito usados por nossos alunos de graduação, a começar pela “bíblia” do Farmacologista (*Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* – ed. Brunton, L.L., Chabner, B.A. & Knollmann, B.C., 12^a edição, Mc-Graw-Hill Co; *Farmacologia Básica e Clínica* – ed. Katzung, B.G., Masters S.B. & Trevor, A.J. 12^a edição, AMGH Editora Ltda; *Rang & Dale Farmacologia* - ed. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower R.J. & Henderson G. 7^a edição, Elsevier Editora Ltda.).