



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**MARINA BECKER SALES ROCHA**

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA BIODISPONIBILIDADE DA**  
**VENLAFAXINA ADMINISTRADA EM CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO**  
**PROLONGADA**

**FORTALEZA**  
**2012**

**MARINA BECKER SALES ROCHA**

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA BIODISPONIBILIDADE DA  
VENLAFAXINA ADMINISTRADA EM CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO  
PROLONGADA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA**

**2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- R574i Rocha, Marina Becker Sales.  
Influência da alimentação na biodisponibilidade da venlafaxina administrada em cápsulas de liberação prolongada / Marina Becker Sales Rocha. – 2012.  
164 f.: il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2012.  
Área de Concentração: Farmacologia clínica.  
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.
1. Antidepressivos. 2. Interações Alimento-Droga. 3. Preparações de Ação Retardada. 4. Equivalência Terapêutica. 5. Biodisponibilidade. I. Título.

---

CDD 615.78

**MARINA BECKER SALES ROCHA**

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA BIODISPONIBILIDADE DA  
VENLAFAXINA ADMINISTRADA EM CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO  
PROLONGADA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Aprovada em: 18 / 07 / 2012

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dra. Danielle Silveira Macêdo  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão  
Universidade Federal do Ceará



---

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe e ao meu marido, que são meu alicerce para vencer as batalhas que a vida impõe diariamente.



---

## AGRADECIMENTOS

## AGRADECIMENTOS

À **Dra. Helena Becker**, minha mãe, por ser essa pessoa determinada, inteligente e corajosa, qualidades que sempre me serviram como inspiração da pessoa que sempre quis ser e por não ter me deixado desistir nos momentos mais difíceis.

**Ao meu pai**, Dr. Fernando Gazelli Sales, que sempre me amou incondicionalmente. Passamos por muitos obstáculos, mas o importante é que estamos juntos e assim vamos superar todos os que ainda vierem.

**Aos meus irmãos**, Rafael e Renata pelas boas lembranças de infância e por estarem ao meu lado para o que der e vier.

**Ao meu marido que amo tanto, Diego**, por me dar esse amor incondicional que me fortalece. Agradeço todos os dias por você ter aparecido na minha vida e me fazer tão feliz. Sei que com você realizarei todos os meus sonhos.

**Ao meu padrinho de coração, Tio Belmino**, por ser essa pessoa tão especial e ter me aceitado como afilhada de coração. Sem você nada disso teria se concretizado.

**Aos meus sogros, Abelardo e Cristina Rocha**, por sempre me apoiarem nos estudos e me tratarem com carinho de filha.

**A minha sobrinha e afilhado, Gabriela e Pedro**, por compartilharmos momentos tão felizes e por já serem pessoinhas tão especiais na minha vida.

À **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, por ter me aceitado como orientanda e assim me ajudado a conquistar mais um passo rumo à vida acadêmica.

**Ao Dr. Manoel Odorico de Moraes**, por ter acreditado em mim e me apresentar a Dra. Bete.

**Aos meus colegas e amigos da UNIFAC, Andréa, Jô, Gilmara, Demétrius, Ana Leite, Valden, Diogo**, por me ajudarem na execução do projeto e dividirem risadas, raivas e angústias.

**As secretárias da unidade Fabia e Maria Teresa**, em especial a Fábيا, por ter emprestado seu ouvido milhares de vezes para os meus muitos desabafos.

**Ao Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra**, pela sua ajuda no meu trabalho e por ser essa pessoa de tanto conhecimento, mas ao mesmo tempo tão simples, que soube reconhecer como ninguém os meus momentos de angústias.



**Ao Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru**, por me ajudar a entender um pouco desse mundo complicado que é a estatística.

**Ao um serzinho muito especial**, por ter me ajudado a superar o momento mais difícil da minha vida sempre estando ao meu lado incondicionalmente e por ter me ensinado o que é ser responsável por alguém.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e Instituto Claude Bernard (InCB) pela colaboração financeira e incentivo ao desenvolvimento da pesquisa no Brasil.



---

## ΕΠΪΓΡΑΦΕ

“O sofrimento é passageiro, desistir é para sempre”

Lance Armstrong



---

**RESUMO**

## RESUMO

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA BIODISPONIBILIDADE DA VENLAFAXINA ADMINISTRADA EM CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA.** Marina Becker Sales Rocha. Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, 2012.

O sucesso do tratamento terapêutico depende da biodisponibilidade do fármaco, que pode ser afetada pela presença de alimentos. Este estudo teve como objetivo avaliar a influência da alimentação na biodisponibilidade de duas formulações de venlafaxina, administrada em cápsulas de liberação prolongada em voluntários sadios. Tratou-se de um estudo clínico, aberto, randomizado, cruzado, quatro períodos, duas sequências, nos quais voluntários sadios de ambos os sexos receberam 01 cápsula de venlafaxina 75mg de liberação prolongada da formulação teste e outra da formulação referência em cada período distinto em jejum ou alimentado, com um intervalo de sete dias. Foram coletadas 24 amostras de sangue em horários previamente determinados. A concentração da venlafaxina foi determinada utilizando o método HPLC-MS/MS. A ausência de efeito dos alimentos sobre a biodisponibilidade da venlafaxina foi indicada quando o intervalo de confiança de 90% para a razão geométrica entre os estado em jejum e alimentado, esteve contido nos limites de equivalência de 80-125% para o  $ASC_{0-inf}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  quando comparado com a administração do fármaco no estado em jejum. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o estudo. Trinta e três voluntários foram incluídos, 51,5% eram do sexo masculino (17 homens) e 48,5% do sexo feminino (16 mulheres). A idade média encontrada foi de 28,2 anos  $\pm$  8,6 anos, peso médio de 66 kg  $\pm$  11,1 kg, altura média de 1,60 metros  $\pm$  0,1 m e índice de massa corporal médio (IMC) de 24,4 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3,0 kg/m<sup>2</sup>. Os eventos adversos mais encontrados foram: cefaleia, representando 32,4%, sonolência com 16,2% dos casos e náuseas, que representou 14,7%, dos episódios, não havendo ocorrência mais frequente em algum grupo (referência ou teste) ou em estado alimentado ou jejum. Em relação à farmacocinética, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na  $ASC_{0-t\u00faltimo}$  e na  $ASC_{0-inf}$  nos estados jejum *versus* alimentado nos grupos do medicamento referência e teste; o  $T_{max}$  foi menor e  $C_{max}$  maior em ambos os grupos alimentados, o  $T_{1/2}$  foi menor no estado alimentado no medicamento teste. Em todos os parâmetros exigidos para avaliação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da medicação referência e teste estava contido no intervalo de confiança de 80-125%. Em relação à bioequivalência dos medicamentos, as formulações referência e teste no estado alimentado e em jejum também estavam dentro deste intervalo. Apesar de modificar alguns parâmetros farmacocinéticos, a alimentação não influenciou a biodisponibilidade da venlafaxina referência e teste. As formulações estudadas, cápsulas de liberação prolongada de venlafaxina (produto teste e produto referência) apresentaram biodisponibilidades semelhantes, quando administradas em dose única de 75 mg, por via oral a voluntários sadios de ambos os sexos, em jejum e alimentados, sendo então consideradas bioequivalentes para a velocidade e extensão de absorção.

**Palavras-chave:** Antidepressivos, interação alimento-droga, preparações de ação prolongada, equivalência terapêutica, biodisponibilidade.



---

**ABSTRACT**

## ABSTRACT

**INFLUENCE OF FOOD ON BIOAVAILABILITY OF VENLAFAXINE ADMINISTERED IN EXTENDED RELEASE CAPSULES.** Marina Becker Sales Rocha. Adviser: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the title of master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza, 2012.

The success of a therapeutic treatment depends upon the bioavailability of the drug, which can be influenced by food intake. This study aimed to evaluate the influence of food in the bioavailability of two formulations of venlafaxine administered at extended-release capsules in healthy volunteers. This open, randomized, crossover clinical trial was consisted of four periods, two sequences, in which healthy adult volunteers received 01 extended-release capsule of venlafaxina 75mg of test formulation and another of reference formulation in each distinct period under fasting or fed conditions, with an interval of seven days. 24 Blood samples were collected at predetermined times. Venlafaxine concentrations were determined through a HPLC-MS/MS method. The food did not influence the venlafaxine bioavailability when the 90 percent of confidence interval for the geometric ratio between fed and fasted treatment was contained in the equivalence limits of 80-125% for  $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $C_{max}$  when compared to administration of the drug in fasting condition. Adverse events were monitored during the study. Thirty-three subjects were included, 51.5% were male (17 men) and were 48.5% female (16 women). The mean age was 28.2 years  $\pm$  8.6 years, mean weight was 66 kg  $\pm$  11.1 kg, mean height was 160 cm  $\pm$  0.1 cm and the mean body mass index (BMI) was 24.4 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3.0 kg/m<sup>2</sup>. The most frequent adverse events were: headache representing 32.4%, drowsiness with 16.2% and nausea with 14.7% of all events. There was no significant difference in the frequency of occurrence in the groups (reference and test) related to the fasting or fed state. Regarding the pharmacokinetic parameters, in the statistical comparison, no difference was found in the  $AUC_{0-t}$  and the  $AUC_{0-inf}$  in the fasted *versus* fed conditions in the reference and test formulation groups. The  $T_{max}$  was lower and the  $C_{max}$  higher in both fed groups and the  $T_{1/2}$  was lower in the fed state in the test formulation. The confidence interval for all parameters required to evaluate the effect of food on the bioavailability of the reference and test formulations were within the range of 80-125%. Regarding the bioequivalence of drugs, both formulations in fed and fasted state were within the established range (80-125%). Although the food did change some pharmacokinetic parameters, feeding did not influence the bioavailability of venlafaxine in both reference and test formulations. The studied capsules of venlafaxine extended-release (test and reference products) showed similar bioavailability when administered a single oral dose of 75mg to healthy adult volunteers, fasting and fed and, thus, were considered bioequivalent to the rate and extent of absorption.

**Keywords:** Antidepressants, food-drug interaction, extended-release preparations, therapeutic equivalence, bioavailability



---

**LISTAS**



**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	- Representação esquemática da neurobiologia da depressão.....	34
Figura 2	- Estrutura química da venlafaxina e seu metabólito O-desmetilvenlafaxina (ODV).....	35
Figura 3	- Eventos no trato gastrointestinal após a administração por via oral de um fármaco.....	43
Figura 4	- Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas.....	56
Figura 5	- Alterações dos parâmetros farmacocinéticos sob o gráfico de absorção das formulações de venlafaxina.....	90
Figura 6	- Curva de concentração plasmática média da venlafaxina versus tempo após administração oral única em 33 voluntários sadios.....	95
Figura 7	- Curva de concentração plasmática média da venlafaxina versus tempo (até 60 horas) após administração oral única em 33 voluntários sadios.....	96

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Valores encontrados para $ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$ entre os grupos refer\ecencia + alimentado <i>versus</i> refer\ecencia + jejum.....	82
Gráfico 2	- Comparação estatística da $ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$ entre o grupo refer\ecencia + jejum <i>versus</i> refer\ecencia + alimentado.....	82
Gráfico 3	- Valores encontrados para $ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$ entre os grupos teste + alimentado <i>versus</i> teste + jejum.....	83
Gráfico 4	- Comparação estatística da $ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$ entre o grupo teste + jejum <i>versus</i> teste + alimentado.....	83
Gráfico 5	- Valores encontrados para $ASC_{0-inf}$ entre os grupos refer\ecencia + alimentado <i>versus</i> refer\ecencia + jejum.....	84
Gráfico 6	- Comparação estatística da $ASC_{0-inf}$ entre o grupo refer\ecencia + jejum <i>versus</i> refer\ecencia + alimentado.....	84
Gráfico 7	- Valores encontrados para $ASC_{0-inf}$ entre os grupos teste + alimentado <i>versus</i> teste + jejum.....	84
Gráfico 8	- Comparação estatística da $ASC_{0-inf}$ entre o grupo teste + jejum <i>versus</i> teste + alimentado.....	84
Gráfico 9	- Valores encontrados para $T_{max}$ entre os grupos refer\ecencia + alimentado <i>versus</i> refer\ecencia + jejum.....	85
Gráfico 10	- Comparação estatística do $T_{max}$ entre o grupo refer\ecencia + jejum <i>versus</i> refer\ecencia + alimentado.....	85
Gráfico 11	- Valores encontrados para $T_{max}$ entre os grupos teste + alimentado <i>versus</i> teste + jejum.....	85
Gráfico 12	- Comparação estatística do $T_{max}$ entre o grupo teste + jejum <i>versus</i> teste + alimentado.....	85

Gráfico 13	- Valores encontrados para $C_{max}$ entre os grupos referência + alimentado <i>versus</i> referência + jejum.....	87
Gráfico 14	- Comparação estatística do $C_{max}$ entre o grupo referência + jejum <i>versus</i> referência + alimentado.....	87
Gráfico 15	- Valores encontrados para $C_{max}$ entre os grupos teste + alimentado <i>versus</i> teste + jejum.....	87
Gráfico 16	- Comparação estatística do $C_{max}$ entre o grupo teste + jejum <i>versus</i> teste + alimentado.....	87
Gráfico 17	- Valores encontrados para $T_{1/2}$ entre os grupos referência + alimentado <i>versus</i> referência + jejum.....	88
Gráfico 18	- Comparação estatística do $T_{1/2}$ entre o grupo referência + jejum <i>versus</i> referência + alimentado.....	88
Gráfico 19	- Valores encontrados para vida entre os grupos teste + alimentado <i>versus</i> teste + jejum.....	89
Gráfico 20	- Comparação estatística do vida entre o grupo teste + jejum <i>versus</i> teste + alimentado.....	89

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1	- Critérios para Diagnóstico de um Episódio Depressivo Maior.....	30
Quadro 2	- Formas farmacêuticas de venlafaxina comercializadas no Brasil...	37
Quadro 3	- Tipos de interação fármaco-alimento.....	41
Quadro 4	- Esquema de administração do medicamento e dieta.....	51
Quadro 5	- Datas dos internamentos de cada período dos grupos de voluntários.....	53
Quadro 6	- Composição nutricional do desjejum servido aos voluntários.....	55
Quadro 7	- Itens da História Clínica e Exame físico referenciados no Formulário de Relato de Caso – CRF.....	58
Quadro 8	- Exames vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários.....	59
Quadro 9	- Eventos adversos relatados pelos voluntários durante o tratamento.....	73
Quadro 10	- Eventos adversos por formulação teste e referência.....	74
Quadro 11	- Resumo da influência dos alimentos em cada parâmetro farmacocinético analisado.....	89

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade.....	39
Tabela 2	- Cronograma de coleta de amostras dos fármacos estudados.....	56
Tabela 3	- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência em jejum – 75mg – cápsulas de liberação prolongada.....	78
Tabela 4	- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência em estado alimentado – 75mg – cápsulas de liberação prolongada.....	79
Tabela 5	- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste em jejum– 75mg – cápsulas de liberação prolongada.....	80
Tabela 6	- Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste em estado alimentado– 75mg – cápsulas de liberação prolongada.....	81
Tabela 7	- Intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina referência.....	94
Tabela 8	- Intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina teste.....	94
Tabela 9	- Biodisponibilidade comparativa média: Teste <i>versus</i> o medicamento de Referência sob condições de jejum.....	96
Tabela 10	- Biodisponibilidade comparativa média: Teste <i>versus</i> o medicamento de Referência sob condições de alimentação.....	97

## ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocortitrófico
ANVISA	Agencia nacional de vigilância sanitária
ASC	Área sob a curva
ASC <sub>(0-inf</sub>	Área sob a curva do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito
ASC <sub>(0-Túltimo)</sub>	Área sob a curva do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ),
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à saúde – 10 <sup>a</sup> edição
C <sub>max</sub>	Concentração máxima
CRFs	Formulário de Relato do Caso
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
DDV	N, O- didesmetilvenlafaxina
DSM-III	Manual diagnostico e estatístico de transtornos mentais três
DSM-IV	Manual diagnostico e estatístico de transtornos mentais quatro
EAs	Eventos adversos
ECG	Eletrocardiograma
EDM	Episódio Depressivo Maior
FDA	Food and drug administration
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HLPC-MS/MS	Cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
Ke	Constante de taxa de eliminação terminal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NDV	N-desmetilvenlafaxina
NE	Norepinefrina

ODV	O-desmetilvenlafaxina
PNAD	Pesquisa nacional por amostras de domicílio
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutico
$T_{1/2}$	Tempo de meia-vida
TDM	Transtorno depressivo maior
TGI	Trato gastrointestinal
$T_{max}$	Tempo Máximo
TrkB	Receptor tirosina-quinase
UFC	Universidade federal do ceara
UNIFAC	Unidade de farmacologia clinica
UTI	Unidade de terapia intensiva



---

## SUMÁRIO



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>27</b>
1.1	Transtorno Depressivo Maior.....	27
1.2	Venlafaxina.....	35
1.2.1	Formulações de venlafaxina.....	37
1.3	Biodisponibilidade.....	38
1.4	Interação fármaco x alimentos.....	39
1.5	Relevância do estudo e justificativa.....	39
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>48</b>
2.1	Objetivo geral.....	48
2.2	Objetivos específicos.....	48
<b>3</b>	<b>PROTOCOLO DE ESTUDO.....</b>	<b>50</b>
3.1	Considerações éticas.....	50
3.1.1	Princípios Básicos.....	50
3.1.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	50
3.2	Delineamento do estudo.....	50
3.3	Tipo/desenho do estudo a ser conduzido.....	51
3.4	Identificação dos medicamentos.....	52
3.5	Posologia.....	52
3.6	Local e forma de confinamento dos voluntários.....	52
3.7	Horário de jejum e alimentação.....	54
3.8	Composição da dieta.....	55
3.9	Cronograma de coleta de amostras.....	56
3.10	Procedimento para manipulação das amostras.....	57
3.11	População do estudo.....	57
3.11.1	Seleção de voluntários.....	57
3.11.2	Avaliação clínica.....	58
3.11.3	Exames clínicos e laboratoriais.....	59
3.11.4	Critérios de inclusão.....	60
3.11.5	Critérios de exclusão.....	60
3.11.6	Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo.....	62
3.11.7	Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo.....	63
3.11.8	Reações adversas (incluindo método de classificação) e	

	procedimentos de emergência.....	64
3.11.9	Métodos e Ocasões para Determinar, Registrar e Analisar os Parâmetros de Segurança.....	65
3.12	Método analítico.....	67
3.12.1	Descrição.....	67
3.12.2	Protocolo de validação .....	67
3.13	Tratamento estatístico.....	67
3.13.1	Desenho do estudo.....	68
3.13.2	Tamanho da amostra.....	68
3.14	Intervalo de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos.....	68
3.14.1	Análise farmacocinética.....	68
3.14.2	Parâmetros Farmacocinéticos.....	68
3.15	Descrição dos métodos estatísticos e critérios.....	69
3.15.1	Análise de bioequivalência.....	69
3.15.2	Análise da influência da alimentação.....	70
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>72</b>
4.1	Dados Demográficos.....	72
4.2	Eventos adversos.....	72
4.3	Composição do desjejum.....	76
4.4	Análise Farmacocinética.....	76
4.4.1	Parâmetro $ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$ .....	82
4.4.2	Parâmetro $ASC_{0-inf}$ .....	83
4.4.3	Parâmetro $T_{max}$ .....	85
4.4.4	Parâmetro $C_{max}$ .....	86
4.4.5	Parâmetro $T_{1/2}$ .....	88
4.5	Possíveis causas da alteração dos parâmetros farmacocinéticos.....	90
4.6	Influência da alimentação na biodisponibilidade dos fármacos.....	93
4.7	Bioequivalência dos fármacos.....	95
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>101</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>103</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>121</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>166</b>



---

## INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Transtorno Depressivo Maior

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno do humor grave, associado à morbidade e mortalidade significativas e que afeta indivíduos de todas as idades e raças (BAUER *et al.*, 2009). É um dos transtornos mentais mais prevalentes e incapacitantes em proporção ao número de indivíduos afetados (TAMAYO; ROVNER; MUÑOZ, 2007; POWELL *et al.*, 2008) e deixou de ser vista como um transtorno agudo e autolimitado para ser atualmente considerado um transtorno crônico que ocorre ao longo da vida (RICHARDS, 2011).

A alta frequência e consequências adversas dos transtornos depressivos tornam-os um importante problema de saúde pública, atingindo tanto os pacientes quanto a sociedade como um todo (KNORRING *et al.*, 2006), estando associada a um aumento substancial dos custos diretos e indiretos, levando a uma alta carga econômica (KNORRING *et al.*, 2006; LUPPA *et al.*, 2007; SOBOCKI *et al.*, 2008) em termos de perda de produtividade para a sociedade e em termos de renda perdida para as famílias (HEGADOREN *et al.*, 2009).

O TDM tem prevalência mediana de 16,2% durante a vida, tendo as mulheres quase o dobro de acometimento em relação aos homens (KESSLER *et al.*, 2003). Na atualidade, é a quarta causa de enfermidade em todo o mundo e se projeta que alcançará o segundo lugar no ano de 2020 (TAMAYO; ROVNER; MUÑOZ, 2007).

Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2008 em indivíduos com mais de 18 anos de idade, a depressão ocupou o quarto lugar na prevalência das doenças crônicas, com 4,13%, sendo esta prevalência de 2,25% no sexo masculino e 5,90% no sexo feminino, esta diferença entre os sexos apontou uma prevalência significativamente maior nas mulheres (BARROS *et al.*, 2011). Comparando com a mesma pesquisa realizada em 2003, a prevalência de depressão passou de 3,96% para 4,13%, sendo mais frequente na faixa etária de 60 a 69 anos no ano de 2003 e já no ano de 2008 na faixa etária de 80 anos ou mais (BARROS *et al.*, 2011). Em relação ao nível de escolaridade, a depressão foi mais

prevalente (7,45%) em indivíduos que relataram ter tido de 0 a 3 anos de escolaridade, seguido de 4 a 7 anos (6,98%), 8 a 10 anos (5,0%) e 11 ou mais anos (4,37%) (BARROS *et al.*, 2011).

O conceito de depressão maior foi introduzido há cerca de trinta anos no Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais três (DSM-III) e estes critérios somente diferem ligeiramente no manual subsequente, o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais quatro (DSM-IV) (PARKER; BROTHIE, 2009). Já através da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde de 1992 (CID-10), este tipo de transtorno mental é nomeado de episódio depressivo ou transtorno depressivo recorrente (BAUER *et al.*, 2009).

Como fatores de risco mais consistentes para o desenvolvimento de um transtorno depressivo estão o sexo feminino, um episódio prévio de depressão maior e antecedentes familiares positivos em parentes de primeiro grau recorrente (BAUER *et al.*, 2009).

Aproximadamente 50 a 70% dos indivíduos irão se recuperar de um episódio depressivo maior dentro de um ano, entre 14 e 35% experimentarão períodos de episódios depressivos recorrentes e 6 a 15% irá experimentar um curso crônico de depressão durante muitos anos (RICHARDS, 2011). A possibilidade de futuros episódios de depressão é tão alta quanto 30% e essa taxa parece aumentar com episódios subsequentes (RICHARDS, 2011).

Muitos pacientes diagnosticados e tratados mantêm sintomas residuais e subsindrômicos que levam a desfechos desfavoráveis, tais como risco mais elevado de recaídas e suicídio, empobrecimento das funções psicossociais e mortalidade elevada decorrente de outras doenças clínicas (POWELL *et al.*, 2008). Estudos longitudinais demonstram que até 30% dos pacientes diagnosticados com TDM ainda se encontram deprimidos após um ano, 18% após dois anos e 12% após cinco anos (POWELL *et al.*, 2008).

A persistência dos sintomas está relacionada ao aumento das taxas de recaídas, curso crônico incapacitante e risco de suicídio (FARCHIONE; MOORE; ROSENBERG, 2002; FLECK *et al.*, 2010) que é a consequência mais seria do TDM.

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes depressivos façam pelo menos uma tentativa de suicídio durante a vida (BAUER *et al.*, 2009). Em um estudo de prevalência e fatores de risco para o suicídio, Nock *et al.* (2008) encontraram que a prevalência de mortes por suicídio é mais elevada nos países da Europa Oriental, porém baixas em países das Américas Central e do Sul, já as taxas dos Estados Unidos, Europa Ocidental e Ásia se encontram na média. No Brasil, 24 pessoas morrem diariamente decorrente do suicídio (CHACHAMOVICH *et al.*, 2009).

Segundo o DSM-IV, a característica essencial do Transtorno Depressivo Maior é um curso clínico caracterizado por um ou mais Episódios depressivos maiores, sem história de episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos (DSM-IV, 2002; BAUER *et al.*, 2009).

Um Episódio Depressivo Maior (EDM) pode ser caracterizado por um período mínimo de duas semanas, durante as quais o indivíduo apresenta um humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades. Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável em vez de triste. Este sintoma também deve ser acompanhado de quatro sintomas adicionais, extraídos de uma lista que inclui alterações no apetite ou peso, sono e atividades psicomotoras; diminuição da energia; sentimentos de desvalia ou culpa; dificuldades para pensar, concentrar-se ou tomar decisões; ou pensamentos recorrentes sobre morte ou ideação suicida, planos ou tentativas de suicídio (DSM-IV, 2002; HARVEY *et al.*, 2004; DREVETS, 2006; WALTER *et al.*, 2007; BAUER *et al.*, 2009; PARKER; BROTCHE, 2009).

Para que estes sintomas citados anteriormente sejam contabilizados a fim de caracterizar um Episódio Depressivo Maior, devem ter ocorrido recentemente ou então ter piorado notoriamente, em comparação com o estado pré-episódico da pessoa. Estes sintomas também devem persistir durante a maior parte do dia, em quase todos os dias, por pelo menos duas semanas consecutivas, e causar sofrimento ou prejuízo clinicamente significativos no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (DSM-IV, 2002; TZANG *et al.*, 2008; PARKER; BROTCHE, 2009).

No quadro 1 encontram-se os critérios para diagnóstico de um Episódio Depressivo Maior.

**Quadro 1 – Critérios para Diagnóstico de um Episódio Depressivo Maior**

<p><b>(A)</b> No mínimo cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes durante o período de duas semanas e devem representar uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas deve ser o item (1) ou (2)</p>
<p><b>(1)</b> Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicando por relato subjetivo ou observação feita por terceiros. Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável</p>
<p><b>(2)</b> Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)</p>
<p><b>(3)</b> Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex., mais de 5% do peso corporal em um mês, ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos esperados)</p>
<p><b>(4)</b> Insônia ou hipersonia quase diariamente</p>
<p><b>(5)</b> Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros)</p>
<p><b>(6)</b> Fadiga ou perda de energia quase todos os dias</p>
<p><b>(7)</b> Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase diariamente</p>
<p><b>(8)</b> Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias</p>
<p><b>(9)</b> Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio</p>
<p><b>OBS:</b> Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto, causam sofrimento clinicamente significativos ou prejuízo social, ocupacional ou outras áreas importantes da vida do indivíduo e não se devem pelo luto, abuso de substâncias ou por uma condição clínica.</p>

Fonte: DSM-IV (2002)

A gravidade do episódio é classificada como Leve, onde poucos sintomas (se existem) excedem os exigidos para o diagnóstico e os sintomas resultam apenas em pequeno prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais habituais ou nos relacionamentos com os outros; Moderado, os sintomas de prejuízo funcional ficam entre leve e grave; Grave Sem características Psicóticas, diversos sintomas excedendo os necessários para fazer o diagnóstico, sendo que os sintomas interferem acentuadamente no funcionamento ocupacional, em atividades habituais ou nos relacionamentos com os outros e Grave com Características Psicóticas, onde há presença de delírios ou alucinações (DSM-IV, 2002).

Por mais de trinta anos, as bases biológicas dos transtornos depressivos têm sido explicadas por meio da hipótese monoaminérgica da depressão, visto que os medicamentos utilizados para tratar esta patologia têm como mecanismo de ação aumentar a biodisponibilidade destes neurotransmissores (DUMAN, 2004; VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008). Essa teoria propõe que a depressão seja consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e/ou dopamina (DA).

Atualmente, sugere-se que para a compreensão da ação dos antidepressivos é útil considerar dois processos: em primeiro lugar, um efeito imediato destes fármacos, que envolve a inibição do metabolismo das monoaminas ou sua recaptação já citadas anteriormente e em segundo lugar, um processo de desenvolvimento lento estabelecido pelo efeito imediato, que gradualmente resulta na elevação clinicamente relevante do humor, levando a uma visão de que os antidepressivos não agem somente através do equilíbrio nos níveis de neurotransmissores e sim também por efeitos neurotróficos, incluindo a neurogênese, conectividade neuronal, plasticidade e processamento de informação, nas redes neuronais são questões centrais (CASTRÉN, 2004).

A sugestão do envolvimento dos fatores neurotróficos na regulação do TDM, em particular o BDNF e seu receptor tirosina-quinase (TrkB), leva a hipótese neurotrófica da depressão, que propõe que os níveis cerebrais de BDNF reduzidos podem predispor à depressão, enquanto que um aumento nestes níveis através do uso de antidepressivos pode ter uma ação antidepressiva (CHEN *et al.*, 2001; SHIMIZU *et al.*, 2003; KAREGE *et al.*, 2005). Há evidências de que a terapia com



antidepressivos leve a um aumento da expressão do gene fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estudos têm fornecido fortes evidências de que esta neurotrofina está negativamente correlacionada com a severidade do transtorno depressivo (DRZYZGA; MARCINOWSKA; OBUCHOWICZ, 2009).

Também é evidenciado por alguns estudos que a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria (MELLO *et al.*, 2007). Um significativo percentual de pacientes com este transtorno apresenta concentrações aumentadas de cortisol no plasma, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR), resposta exagerada do cortisol ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e um aumento das glândulas pituitária e adrenal, estes achados são explicados pela teoria da hiperfunção do eixo HPA, caracterizada por uma hiperativação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), feedback negativo reduzido e por seguinte hipercortisolemia (MELLO *et al.*, 2007). A hipercortisolemia está aparentemente ligada a alguns casos específicos de depressão e depende do tipo e da gravidade da doença, do genótipo, do histórico do trauma durante a infância e, provavelmente, de resiliência (MELLO *et al.*, 2007).

Uma ativação das respostas imunoinflamatórias é conhecida na depressão maior, pacientes com este transtorno apresentam diversas alterações no sistema imune, em função desses achados, diversas teorias têm implicado a depressão como um fenômeno psiconeuroimunológico (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008). Essas teorias se baseiam na ideia de que o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias observado na depressão resultaria nos sintomas a ela relacionados, isto é, a depressão seria um tipo especial de “comportamento doentio”, nesse sentido, as citocinas pró-inflamatórias atuariam como neuromoduladores, mediando os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos. (IRMIYA *et al.*, 2000; VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008)

Ainda, alguns estudos de neuroimagem e histopatológicos, assim como pré-clínicos em estresse e neuroplasticidade cerebral levaram a uma reconceitualização da fisiopatologia do TDM, sugerindo que anormalidades estruturais no hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen e córtex pré-frontal podem contribuir para as alterações funcionais observadas neste transtorno

psiquiátrico (FARCHIONE; MOORE; ROSENBERG, 2002; VYTHILINGAM *et al.*, 2003; SHELINE, 2003; COUPLAND *et al.*, 2005; HARVEY *et al.*, 2005; DREVETS, 2006; DREVETS, 2007; GRIMM *et al.*, 2008; PENG *et al.*, 2011; PALAZIDOU, 2012; SZAKÁCS; JANKA; KÁLMÁN, 2012). Vale ressaltar que nem todos os indivíduos que possuem essas alterações cerebrais desenvolvem um quadro depressivo (SHELINE, 2003).

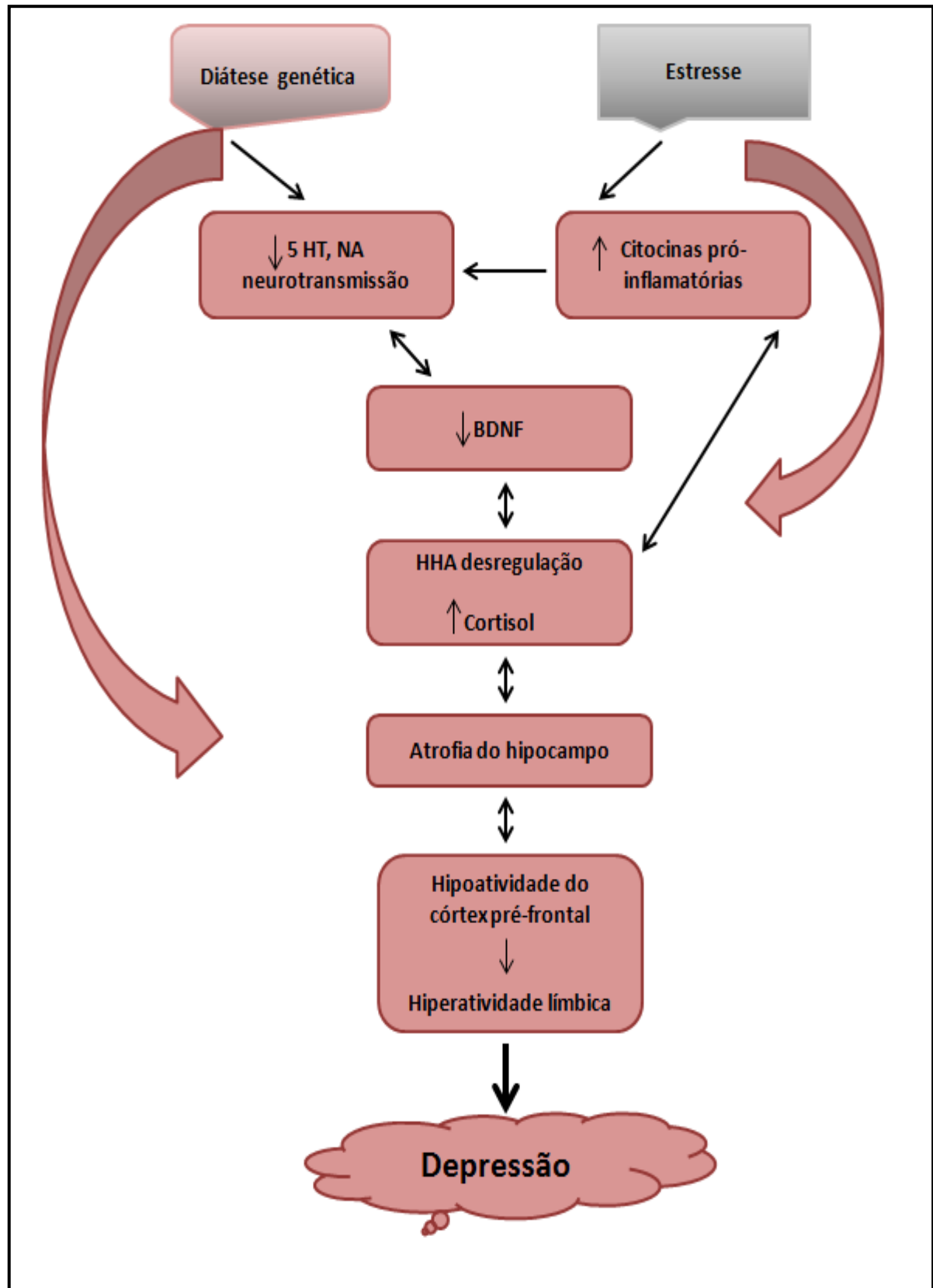
Segundo Walter *et al.* (2007), pacientes com depressão recrutam mais recursos cerebrais do que indivíduos saudáveis para manter um nível semelhante de desempenho durante a execução de uma tarefa que exija a memória.

Com base na evidência disponível até agora, pode concluir-se que o transtorno depressivo tem uma etiopatogenia multifatorial, com diátese genética, porém o estresse (físico e psicológico) desempenha um papel importante e operacional através de uma série de mecanismos fisiopatológicos, estes mecanismos incluem redução da atividade na neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica, redução na neurotrofinas cerebrais, hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema de resposta inflamatória (JURUENA; CLEARE, 2007; MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007; MELLO *et al.*, 2007; PALAZIDOU, 2012). Todos estes fatores estão associados com anormalidades funcionais e déficits estruturais no neurocircuito córtico-tálamo-estriatal límbico, que perturbam o equilíbrio do sistema (PALAZIDOU, 2012). Sendo assim, o córtex pré-frontal fica funcionalmente e estruturalmente prejudicado, não sendo capaz de regular a hiperatividade dentro das regiões cortical/límbico, resultando na manifestação clínica da síndrome depressiva (PALAZIDOU, 2012). A figura 1 representa um resumo da neurobiologia do TDM citada acima.

No entanto, apesar de muitos estudos nesta e em outras direções, a etiologia da depressão permanece ainda incerta e, diversas outras hipóteses estão sendo discutidas (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008).

Atualmente, existem diversas opções no mercado para o tratamento da depressão, entre estas opções esta a venlafaxina.

Figura 1 – Representação esquemática da neurobiologia da depressão

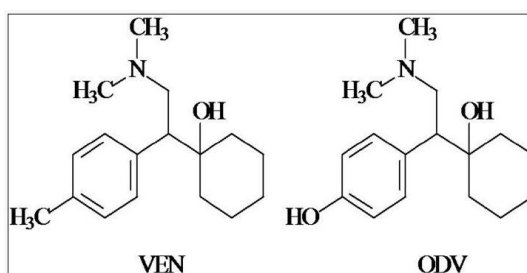


Fonte: Adaptado de Palazidou, 2012

## 1.2 Venlafaxina

A Venlafaxina (figura 2) é um fármaco antidepressivo derivado bicíclico da fenetilamina (OLVER; BURROWS; NORMAN, 2004; CHHALOTIYA, PATEL, BHATT, 2010) com uma estrutura química diferente da dos tricíclicos clássicos, tetracíclicos e outros agentes antidepressivos conhecidos (TZANAVARAS; VERDOUKAS; THEMELIS, 2005; SHAH *et al.*, 2009).

Figura 2 - Estrutura química da venlafaxina e seu metabólito O-desmetilvenlafaxina (ODV).



Fonte: Kim *et al.*, 2012

É um inibidor da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina (OLIVEIRA *et al.*, 2004; CHHALOTIYA; PATEL; BHATT, 2010), este último em menor potência (STAHL *et al.*, 2005; ARDAKANI; FOROUMADI; ROUINI, 2010; LUNG *et al.*, 2011), tendo a recaptção de 5-HT e NE seletividades diferentes, aproximadamente a relação de potência é de 1:30 respectivamente (STAHL *et al.*, 2005).

Estudos sugerem que a venlafaxina inibe seletivamente 5-HT em doses baixas, considerando que em doses mais elevadas, inibe tanto a recaptção da 5-HT quanto à recaptção da NE e dopamina (HARVEY; RUDOLPH; PRESKORN, 2000; STAHL *et al.*, 2005; SABLJIĆ, RUŽIĆ; RAKUN, 2011).

Nos seres humanos, a venlafaxina é absorvida quase completamente (92%) depois da ingestão oral, a partir do intestino delgado, com picos de concentração de plasma ocorrendo aproximadamente 2 horas após a ingestão da dose (OLVER; BURROWS; NORMAN, 2004; TZANAVARAS; VERDOUKAS; THEMELIS, 2005). Sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sendo convertida através da O-desmetilação, sendo cerca de 56% metabolizado a O-desmetilvenlafaxina (ODV)

através da isoenzima CYP2D6, cerca de 1% em N-desmetilvenlafaxina (NDV) e 16% em N,O- didesmetilvenlafaxina (DDV) através do metabolismo da isoenzima CYP3A3/4 (OLVER; BURROWS; NORMAN, 2004; SPINA; SANTORO; D'ARRIGO, 2008; SHAH *et al.*, 2009; ARDAKANI; FOROUMADI; ROUINI, 2010; ALEXANDER; NILLSEN, 2011).

Entre todos estes metabolitos, o ODV é o principal farmacologicamente ativo, com concentrações mais elevadas e meia-vida maior do que o composto original (4-9 horas versus 11-13 horas) e contribui significativamente para os efeitos terapêuticos da venlafaxina (ARDAKANI; FOROUMADI; ROUINI, 2010).

Rapidamente e extensivamente distribuída pelo corpo, a venlafaxina possui baixa afinidade pelas proteínas plasmáticas,  $27 \pm 2\%$  e um volume de distribuição de  $7,5 \pm 7,0$  L/kg para venlafaxina e  $5,7 \pm 1,8$  L/kg para o metabolito ODV, indicando um acúmulo tecidual extenso (MORTON; SONNE; VERGA, 1995; HOLLIDAY; BENFIELD, 1995; TROY *et al.*, 1995).

A venlafaxina e seus metabólitos são excretados quase que totalmente pela urina (TROY *et al.*, 1997). Aproximadamente 87% da dose do fármaco é recuperada na urina dentro de 48 horas, desta, somente pequenas quantidades são de venlafaxina inalterada (5%), e o restante é de ODV não conjugado (29%), ODV conjugado (26%) e outros metabólitos inativos (27%) (TROY *et al.*, 1997). É rapidamente depurada do plasma pelo fígado com uma média  $\pm$  DP (variação) de  $1,3 \pm 0,6$  (0,6-2,6) L/h.kg (TROY *et al.*, 1997). Desta forma, o clearance médio é muito similar ao fluxo sanguíneo hepático. ODV é depurado lentamente, numa taxa de  $0,4 \pm 0,2$  (0,2-0,7) L/h.kg (TROY *et al.*, 1997).

Este fármaco pode apresentar como eventos adversos: náuseas (STAHL *et al.*, 2005; PLESNIČAR, 2010), dor de cabeça, vertigem (PLESNIČAR, 2010), vômitos, distúrbios gastrointestinais, disfunção sexual (STAHL *et al.*, 2005), insônia, sonolência, nervosismo (DANJOU; HACKETT, 1995) e em doses mais elevadas, os pacientes também podem experimentar aumento da sudorese, boca seca, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão sanguínea (SUCAR, 2000) (HARVEY; RUDOLPH; PRESKORN, 2000; STAHL *et al.*, 2005). Também pode causar a

síndrome da serotonina (HODGMAN; MARTIN; KRENZELOK, 1997; LONG *et al.*, 1997) que pode levar a delírios (ALEXANDER; NILLSEN, 2011).

A morbidade e mortalidade por abuso deste fármaco ocorrem geralmente por convulsões e toxicidade cardiovascular (LUNG *et al.*, 2011). Existem algumas hipóteses do mecanismo cardiotoxico mediado por taquiarritmias ventriculares, porém o mecanismo que leva à morte dos pacientes que sofrem overdose não esta bem estabelecido (MARTINEZ *et al.*, 2010).

Alguns estudos sugerem que o uso de venlafaxina esta ligado a um maior risco de levar pacientes a cometerem suicídio (CIPRIANI; GEDDES; BARBUI, 2007).

### 1.2.1 Formulações de venlafaxina

O quadro 2 lista o nome comercial, as empresas farmacêuticas que produzem, a forma farmacêutica bem como a concentração em que a venlafaxina é comercializada atualmente no Brasil

**Quadro 2 – Formas farmacêuticas de venlafaxina comercializadas no Brasil**

Nome do princípio ativo	Nome do medicamento e da indústria Farmacêutica	Forma farmacêutica e concentração
<b>Cloridrato de venlafaxina</b>	Efexor XR (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda)	Cápsula gelatinosa dura 37,5 mg, 75 mg, 150 mg de liberação prolongada
<b>Succinato de desvenlafaxina monoidratado</b>	Pristiq (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda)	Comprimido revestido de liberação prolongada 50 mg, 100 mg
<b>Succinato de desvenlafaxina monoidratado</b>	Pristiq (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda)	Comprimido revestido de liberação prolongada 50 mg, 100 mg
<b>Succinato de desvenlafaxina monoidratado</b>	Pristiq (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda)	Comprimido 50 mg, 100 mg
<b>Succinato de desvenlafaxina monoidratado</b>	Pristiq (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda)	Comprimido 50 mg, 100 mg

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Bulário eletrônico

A cápsula de liberação prolongada contém esferoides e a liberação da droga é controlada pela difusão destas esferas através da membrana de revestimento da cápsula, sendo a liberação independente de pH (WRIGHT *et al.*, 2009).

A venlafaxina de liberação prolongada foi desenvolvida como uma alternativa de ingestão diária única deste medicamento, uma vez que o a venlafaxina de liberação imediata necessita de 2 a 3 doses diárias (WRIGHT *et al.*, 2009).

O comprimido de venlafaxina de liberação prolongada também foi formulado para ter uma ingestão única diária, assemelha-se visualmente a um comprimido convencional, entretanto contém um núcleo osmoticamente ativo composto da droga e excipientes, que são rodeados por uma membrana semipermeável responsável por controlar a taxa em que a água penetra no núcleo do comprimido, contribuindo para controlar a taxa de liberação da droga no lúmen intestinal, sendo independente do pH e da motilidade gastrointestinal (WRIGHT *et al.*, 2009).

Ambas as formas (de liberação prolongada e imediata) possuem absorção total similar, entretanto com tempos diferentes, tendo a cápsula de liberação imediata um tempo máxima (Tmax) de 2 horas e a de liberação prolongada um Tmax de 5,5 horas (WRIGHT *et al.*, 2009).

### **1.3 Biodisponibilidade**

O termo biodisponibilidade é usado para indicar a fração de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção como a degradação metabólica local, sendo um parâmetro farmacocinético importante que está relacionado com o efeito clínico da maioria dos fármacos (MOURA; REYES, 2002; RANG; DALE, 2007; BUSHRA, ASLAM, KHAN, 2011).

Os parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade estão relacionados na tabela 1 a seguir.

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos relacionados com a biodisponibilidade

Parâmetro	Definição
$ASC_{\text{último}}$	Área sob a curva de concentração do fármaco <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear trapezoidal;
$ASC_{\text{infinito}}$	$ASC_{0-\text{último}} + ASC_{\text{extrapol}}$
% $ASC_{0-\text{extrapolado ao infinito}}$	Porcentagem de $ASC_{\text{INF}}$ que é extrapolada do $T_{\text{último}}$ para o infinito $((ASC_{\text{INF}} - ASC_{\text{último}})/ASC_{\text{INF}})*100$
$C_{\text{max}}$	Concentração máxima no plasma
$t_{\text{max}}$	Tempo da concentração máxima
$t_{1/2}$	Tempo de meia vida, $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$
$t_{\text{último}}$	Tempo da última concentração quantificável
$K_e$	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear

#### 1.4 Interação fármaco x alimentos

A maioria dos fármacos comercializados em todo o mundo é administrada por via oral (CUSTODIO; WU; BENET, 2008), visto que essa via de administração possui diversas vantagens, como simplicidade na administração, adesão do paciente, precisão de dosagem, flexibilidade de horários, entre outras vantagens (RODRIGUEZ-FRAGOSO *et al.*, 2011; TRAN *et al.*, 2011). Porém a eficácia destes fármacos depende de sua extensão de absorção (CUSTODIO; WU; BENET, 2008), que pode ser alterada por outras substâncias, aumentando, diminuindo ou produzindo um novo efeito, caracterizando assim uma fármaco-interação (SCRIPTURE; FIGG; 2006; SOLANS *et al.*, 2007; BUSHRA, ASLAM, KHAN, 2011).

As fármacos-interações podem ocorrer com outros fármacos que o individuo possa estar tomando (fármaco-fármaco interação), devido a alimentos, bebidas ou suplementos dietéticos consumidos (fármaco-nutriente/alimento interação) ou por uma interação entre o fármaco e uma patologia que o individuo



possa ter (fármaco-doença interação) (AYO; AGU, 2005; BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011).

Pode-se definir como interação fármaco-alimento quando medicamentos e alimentos interagem de tal maneira que altere a farmacocinética e/ou farmacodinâmica do fármaco (GENSER, 2008; MACDONALD; FOSTER; AKHTAR, 2009; LOPES; CARVALHO; FREITAS, 2010; SILVA *et al.*, 2010). Os riscos de interação fármaco-alimento aumentam com a dosagem e duração do tratamento com a medicação (MCCABE, 2004; LOPES; CARVALHO; FREITAS, 2010) e o impacto desta interação depende de uma variedade de fatores de intervenção como dosagem do fármaco, idade, peso e estado de saúde do indivíduo (ISMAIL, 2009).

Nas interações farmacocinéticas, os níveis de exposição do fármaco são alterados, afetando a absorção, distribuição, excreção ou transporte do composto e/ou seus metabólitos, já nas interações farmacodinâmicas, as substâncias possuem alvos moleculares semelhantes, levando a diferentes respostas ao organismo, porém sem afetar a concentração plasmática de ambos (SCRIPTURE; FIGG, 2006; MACDONALD; FOSTER; AKHTAR, 2009).

Existem quatro tipos de interação fármaco-alimento baseados na natureza e nos mecanismos: do tipo I ou bioinativação *ex-vivo*, tipo II, tipo III e do tipo IV (quadro 3) (CHAN, 2006 *apud* GENSER, 2008; RODRIGUEZ-FRAGOSO *et al.*, 2011).

**Quadro 3 – Tipos de interação fármaco-alimento**

<b>TIPO DE INTERAÇÃO</b>	<b>CARACATERÍSTICAS</b>	<b>MECANISMOS</b>
<b>TIPO I</b> ou <b>Bioinativação ex-vivo</b>	Comuns em fármacos e nutrientes administrados via intravenosa e se refere às interações entre o medicamento e o nutriente por meio de reações bioquímicas ou físicas.	Hidrólise, oxidação, neutralização, precipitação e formação de complexos. Essas reações frequentemente ocorrem quando os agentes estão em contato físico direto.
<b>TIPO II</b>	Afetam a absorção de medicamentos e nutrientes administrados via oral ou enteral, causando aumento ou diminuição da biodisponibilidade,	Influência na absorção de um fármaco administrado via oral quando administrado simultaneamente com alimentos
<b>TIPO II - A</b>	Em alguns casos os agentes precipitantes podem modificar as funções de uma enzima	
<b>TIPO II - B</b>	Os agentes precipitantes podem interagir com o mecanismo de transporte que são responsáveis pela biotransformação do nutriente ou medicamento antes que este chegue à circulação	
<b>TIPO II - C</b>	A formação de complexos e /ou processos de desativação podem ocorrer no trato gastrointestinal (TGI) e reduzir a absorção	
<b>TIPO III</b>	Interações que afetam disposições sistêmicas/fisiológicas e que ocorrem após o fármaco ou nutriente terem sido absorvidos no TGI e penetrado na circulação sistêmica	Os mecanismos envolvem alterações na distribuição celular ou tecidual, metabolismo sistêmico ou transporte, ou ainda entrada do medicamento ou nutriente em órgão/tecido específico.
<b>TIPO IV</b>	Interações que afetam a eliminação ou depuração de fármacos ou nutrientes,	Pode envolver a modulação, antagonismo ou impedimento da eliminação renal ou entero-hepática

Fonte: CHAN, 2006 apud GENSER, 2008; RODRIGUEZ-FRAGOSO et al., 2011

A maioria das interações fármaco-alimento clinicamente relevantes são causadas por mudanças induzidas pelo alimento através de uma complexa interação entre o fármaco, fisiologia intestinal e as refeições ingeridas na biodisponibilidade do fármaco (KANG; RATAIN, 2010; BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011) e essas alterações podem levar a consequências clínicas significativas (GUIDANCE FOR INDUSTRY.

FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002; ISMAIL, 2009).

Diversos medicamentos apresentam diferenças clinicamente importantes na farmacocinética quando administrados em indivíduos alimentados e em jejum (HARRIS; JANG; TSUNODA, 2003). Tem sido demonstrado que os alimentos podem diminuir, atrasar, aumentar ou acelerar a absorção de diferentes fármacos (CANGA *et al.*, 2010), modificando sua biodisponibilidade (EVANS, 2000; GUIDANCE FOR INDUSTRY. FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002; WU; BENET, 2005; CUSTODIO; WU; BENET, 2008; BAILEY, 2010; FURLLOW, 2010).

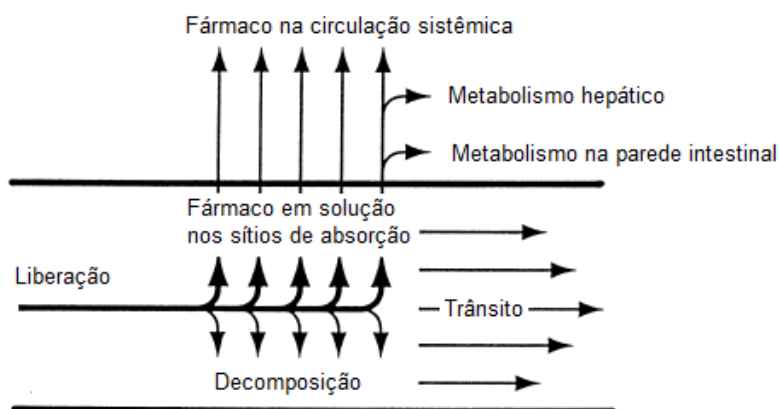
Esta biodisponibilidade pode ser alterada através de vários meios, incluindo: quelação, retardo no esvaziamento gástrico, estimulação do fluxo biliar, modificação do pH gastrointestinal, aumento do fluxo sanguíneo esplênico, mudança no metabolismo luminal de uma substância do fármaco, interação física ou química com a forma farmacêutica ou com uma substância do fármaco (EVANS, 2000; WALLACE; AMSDEN, 2002; GUIDANCE FOR INDUSTRY. FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002; AYO; AGU, 2005; WU; BENET, 2005; HARRIS; JANG; TSUNODA, 2003; CUSTODIO; WU; BENET, 2008; ISMAIL, 2009). Os alimentos também podem alterar o metabolismo hepático (LENTZ, 2008) e o pH urinário, afetando a atividade de alguns medicamentos (ISMAIL, 2009).

Têm sido demonstrado que vários tipos de alimentos interagem com transportadores e enzimas metabolizadoras de fármacos no intestino e no fígado, influenciando a absorção e o metabolismo destes pelo organismo (UWAI *et al.*, 2011), podendo reduzir ou aumentar o efeito da fármaco (BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011).

Além das considerações fisiológicas, fatores como ligação não específica, sequestro, instabilidade química podem levar a essa interação ou a refeição por si só pode representar uma barreira física, impedindo a difusão do fármaco para o local de absorção (LENTZ, 2008).

Para ser completamente absorvido após a administração oral, um fármaco depende dos acontecimentos descritos na Figura 2. A liberação e absorção devem ocorrer dentro do tempo de trânsito disponível, o qual se refere ao tempo que o fármaco gasta no trato gastrointestinal antes de atingir os seus locais de absorção, bem como seu tempo gasto neste local (DRESSMAN; REPPAS, 2000). Também deverá ser considerada a estabilidade deste medicamento nos fluidos luminiais e a possibilidade de metabolismo de primeira passagem na parede intestinal e/ou no fígado (DRESSMAN; REPPAS, 2000). Todos estes fatores podem ser afetados pela presença do alimento no TGI.

**Figura 3 – Eventos no trato gastrointestinal após a administração por via oral de um fármaco**



*Adaptado de DRESSMAN; REPPAS, 2000*

Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade do fármaco são mais evidentes quando o fármaco é administrado logo após a ingestão da refeição. Os nutrientes, calorias, volume, composição de macronutrientes, temperatura contida e ingestão de líquidos concomitantes nesta refeição podem causar alterações fisiológicas no TGI e deste modo afetar o tempo de transito do medicamento, dissolução no lúmen, permeabilidade e como consequência a biodisponibilidade sistêmica (MOURA; REYES, 2002; GUIDANCE FOR INDUSTRY. FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002; MCCABE, 2004; LENTZ, 2008; FURLLOW, 2010).

Porém o retardo na absorção do medicamento não necessariamente reduz sua exposição global total, a área sob a curva pode ser equivalente, independentemente da forma como a medicação é tomada (MOURA; REYES, 2002; ISMAIL, 2009), mas provavelmente poderá ser necessário um período maior para se alcançar sua concentração máxima ( $C_{max}$ ), interferindo na latência do efeito (MOURA; REYES, 2002). Uma taxa de absorção reduzida pode ser útil para reduzir os eventos adversos em algumas medicações, mas sem reduzir sua biodisponibilidade e em outros casos a biodisponibilidade do medicamento pode ser melhorada na presença de alimentos (MCCABE, 2004; ISMAIL, 2009).

Medicamentos de dissolução rápida, contendo substâncias de liberação imediata, altamente solúveis e permeáveis possuem menores riscos de ter sua biodisponibilidade alterada pela presença de alimentos, isto porque a absorção destes é independente do pH (GUIDANCE FOR INDUSTRY. FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002).

Segundo Wallace e Amsden (2002), Os nutrientes mais relevantes para as interações fármaco-alimento são os minerais cálcio, ferro, magnésio e zinco e ultimamente com a crescente preocupação na prevenção primária de morbidades, as indústrias vêm cada vez mais fortificando os alimentos com vitaminas e minerais (NEUHOFEL *et al.*, 2002), principalmente minerais catiônicos, tais como cálcio, ferro, magnésio, alumínio e vitaminas, como as vitaminas C, D, E, e do complexo B.

Alguns alimentos fortificados podem conter até 100% do valor diário recomendado para consumo diário segundo as referências de ingestão diária recomendada em apenas uma porção, e por muitas vezes o indivíduo ingere mais de uma, podendo levar a uma interação fármaco-alimento (WALLACE; AMSDEN, 2002).

Os íons polivalentes podem levar mudanças do pH gástrico e urinário e os efeitos de uma absorção inespecífica podem mudar os níveis plasmáticos terapêuticos do fármaco (MACDONALD; FOSTER; AKHTAR, 2009).

Do ponto de vista farmacológico, as interações fármaco-alimento podem resultar em dois efeitos clínicos principais: diminuição da biodisponibilidade, o que predispõe ao fracasso do tratamento, sendo considerado o evento adverso mais

importante, ou um aumento da biodisponibilidade, que aumenta o risco de eventos adversos e pode até mesmo precipitar a toxicidade (DRESSER; BAILEY, 2003; MCCABE, 2004; CUSTODIO; WU; BENET, 2008; GENSER, 2008; ISMAIL, 2009; TORRES *et al.*, 2009; WON; OBERLIES; PAINE, 2010; BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011). Os alimentos contêm substâncias ativas que podem interagir com certas medicações, podendo produzir um eventos adversos inesperados (ISMAIL, 2009).

### **1.5 Relevância do estudo e justificativa**

A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população em geral. (FLECK *et al.*, 2003; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005). É um transtorno incapacitante, que pode levar ao desenvolvimento de outras comorbidades clínicas e até mesmo ao suicídio, sendo este a consequência mais grave deste transtorno (FARCHIONE; MOORE; ROSENBERG, 2002; FLECK *et al.*, 2010).

A venlafaxina é efetiva no tratamento da depressão, porém alterações na sua biodisponibilidade podem levar a uma falha deste tratamento, repercutindo em uma piora do quadro clínico do paciente (ARDAKANI; FOROUMADI; ROUINI, 2010).

Os estudos dos efeitos da alimentação na absorção de fármacos são realizados, geralmente, no período de desenvolvimento de novos medicamentos, no entanto, se sabe que o alimento pode alterar a biodisponibilidade por interação com o fármaco ou com a formulação e em alguns casos, as interações dos excipientes com os alimentos induzem alterações fisiológicas no TGI, podendo influenciar a demonstração da bioequivalência (NASCIMENTO, 2011).

Os sistemas de liberação de fármaco são fontes de variabilidade do desempenho *in vivo* entre as formulações (NASCIMENTO, 2011). Em geral, muitos dos problemas comprovados ou potenciais de bioequivalência estão sendo relacionados a formulações de liberação modificada (WELAGE *et al.*, 2001)

Por meio da Resolução nº 1.170, de 19 de abril de 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou que estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são uma das etapas necessárias para o

registro ou renovação de registro de medicamentos similares e genéricos (BRASIL, 2006)

Para todas as formulações de liberação modificada cuja dissolução *in vivo* e absorção do fármaco está sujeita à presença de alimento, a magnitude dos efeitos da alimentação na biodisponibilidade e na demonstração da bioequivalência dos medicamentos é difícil, senão impossível, de prever sem a realização de estudo de bioequivalência com alimentação (BRASIL, 2003b; GUIDANCE FOR INDUSTRY, 2002).

A importância deste estudo foi verificar se a alimentação modificou a biodisponibilidade da venlafaxina, dada à importância que uma interação fármaco-alimento pode vir a alterar suas concentrações, influenciando no resultado final do efeito terapêutico e assim o sucesso do tratamento.

Este estudo poderá contribuir para uma prescrição farmacoterápica e dietoterápica adequada para venlafaxina, assegurando que os riscos associados com as reações fármaco-alimento sejam minimizados.



---

## OBJETIVOS



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a influência da alimentação na biodisponibilidade de duas formulações da venlafaxina, administrada em cápsulas de liberação prolongada em voluntários sadios.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Determinar os parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC) e concentração máxima (Cmax) para avaliar a bioequivalência das duas formulações de venlafaxina;
- Avaliar a influência da alimentação nos parâmetros farmacocinéticos das formulações referência e teste de venlafaxina.



---

# PROTOCOLO DE ESTUDO

## 3 PROTOCOLO DO ESTUDO

### **3.1 Considerações éticas**

#### **3.1.1 Princípios básicos**

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1965) e suas revisões. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará em 25 de fevereiro de 2011, sob protocolo COMEPE nº 012/ 11 (ANEXO C).

#### **3.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Todos os voluntários selecionados foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C).

### **3.2 Delineamento do estudo**

O estudo foi delineado de forma a permitir que fossem obtidos os parâmetros farmacocinéticos relevantes para a comparação estatística. No caso em estudo, tais parâmetros foram obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento Venlafaxina, baseado na aplicação de um modelo não comportamental próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral.

### **3.3 Tipo/desenho do estudo conduzido**

Estudo aberto, randomizado, cruzado, quatro períodos, duas sequencias, nos quais os voluntários receberam, em cada período distinto em jejum ou alimentados, 01 cápsula de liberação prolongada da formulação teste (venlafaxina 75mg) produzida pela DIFFUCAP Chemobrás Química Farmacêutica Ltda ou 01 cápsula de liberação prolongada de venlafaxina 75mg, Produto de Referência da Wyeth (Efexor XR®) conforme tabela de randomização (ANEXO A).

Em cada internamento, os voluntários receberam a formulação teste ou referência acompanhada ou não de uma dieta padrão específica (quadro 6). Em dois dos quatro internamentos foi administrada venlafaxina com uma dieta padrão específica, sendo um internamento com a venlafaxina teste e em outro com a venlafaxina referência de acordo com a tabela de randomização (quadro 4).

**Quadro 4 – Esquema de administração do medicamento e dieta**

<b>VOLUNTÁRIO *</b>			
<b>Período I</b>	<b>Período II</b>	<b>Período III</b>	<b>Período IV</b>
<b>Venlafaxina referência</b> <b>+</b> <b>Alimentação</b>	<b>Venlafaxina referência</b> <b>+</b> <b>Jejum</b>	<b>Venlafaxina teste</b> <b>+</b> <b>Alimentação</b>	<b>Venlafaxina teste</b> <b>+</b> <b>Jejum</b>

\* De acordo com a randomização proposta

As formulações foram administradas em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, de pelo menos quatro meias-vidas do fármaco em estudo. Os períodos de tratamento obedeceram a um intervalo de sete meias-vidas, entre eles (*washout*). Considerando-se que a meia-vida da venlafaxina de cerca de 7h, foi dado um intervalo de sete dias entre as internações.

### **3.4 Identificação dos medicamentos**

	<b>Formulação Teste</b>	<b>Formulação Referência</b>
<b>Nome do Fármaco</b>	Venlafaxina	Venlafaxina
<b>Nome da Marca</b>	NOVIDAT	EFEXOR XR ®
<b>Forma Farmacêutica</b>	Cap. liberação prolongada	Cap. liberação prolongada
<b>Dose/unidade</b>	75mg	75mg
<b>Nome do Fabricante</b>	DIFFUCAP CHEMOBRAS QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	Wyeth – Indústria Farmacêutica Ltda.
<b>Endereço do Fabricante</b>	Rua Goiás 1.232/1236 Quintino Bocaiúva CEP: 21380-010 Rio de Janeiro - RJ – Brasil	Rod. Castelo Branco, Km 32,5 Itapevi - São Paulo - Brasil CEP: 06696-270

### 3.5 Posologia

Os voluntários receberam, conforme a randomização, Venlafaxina teste ou venlafaxina (Efexor XR®) referência, como dose única, entre 7:00 e 8:00 da manhã do dia após o confinamento, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás.

### 3.6 Local e forma de confinamento dos voluntários

Os voluntários apresentaram-se para internamento na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará (UFC), entre 20:00 e 21:00 horas da noite anterior à administração da medicação. As datas dos internamentos de cada período dos grupos de voluntários estão no quadro 5:

**Quadro 5 – Datas dos internamentos de cada período dos grupos de voluntários**

DATAS	1º GRUPO	2º GRUPO
1ª fase	22/06/2011	20/07/2011
2ª fase	29/06/2011	27/07/2011
3ª fase	06/07/2011	03/08/2011
4ª fase	13/07/2011	10/08/2011

Os voluntários permaneceram na UNIFAC por 24 horas após a administração da medicação.

Após a coleta de sangue de 24 horas e após a avaliação médica, os voluntários foram dispensados. Retornaram 36, 48 e 60 horas após a medicação para coleta de sangue.

A unidade de Farmacologia Clínica dispõe de uma estrutura assistencial própria, que consiste de:

- Unidade para ensaios clínicos com 25 leitos providos de: mesa auxiliar com um pequeno armário de tampo móvel para utilização como mesa de estudo; aparelho de TV, com uso permitido até as 22:00h;
- Enfermaria com: carrinho de emergência com medicações necessárias e padronizadas pelo serviço de Farmácia; monitor cardíaco; oxímetro de pulso; desfibrilador; respirador; aspirador de secreções;
- Posto de enfermagem com: materiais de consumo médico-hospitalar; material para pequena cirurgia; balança antropométrica; tensiômetros; estetoscópios; cronômetros; termômetros;
- Roupas específicas para os voluntários, não sendo permitido outro tipo de vestuário, durante os internamentos;
- Sala de convivência provida de: aparelhos de TV; vídeo e jogos (as visitas geralmente são permitidas entre as 14:00h e 17:00h, dependendo do horário de coleta das amostras);
- Telefone para ligações fixas locais;

- Estrutura laboratorial com equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas;
- A Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) dispõe ainda, do apoio de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC.

Após a coleta de sangue de 24 horas e após a avaliação médica, os voluntários foram dispensados.

### **3.7 Horário de jejum e alimentação**

Os voluntários permaneceram em jejum desde 08 horas antes da administração da medicação e até 3 horas após a ingestão da medicação. A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) oferecida, obedeceu ao mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo. O horário do início e fim de cada refeição foi anotado, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos. Foram servidas as seguintes refeições padronizadas:

- Na noite de cada confinamento (até as 22h) foi oferecida aos voluntários uma refeição leve;
- Após 3 horas da administração da medicação, em dois dos quatro períodos de internamento, foi servido um desjejum;
- Foi servido um desjejum padronizado 15 minutos antes da administração de uma das formulações em dois dos quatro períodos do estudo;
- Após 5-6 horas após a administração da medicação, foi servido um almoço;
- Após 8-9 horas da administração foi oferecido um lanche da tarde;
- Após 10-12 horas da administração foi servido um jantar;
- Após 14-15 horas da administração foi servida uma ceia;

- No dia seguinte (24 horas após a administração) foi oferecido um café da manhã padronizado.

Foram especificamente programadas as seguintes ingestões de líquido:

- A ingestão de líquidos *ad libitum* foi permitida até 3 horas antes da administração do fármaco. Água e líquidos (sem cafeína) foram permitidos *ad libitum* após 3 horas da dose.

- A medicação foi administrada com 200 mL de água mineral sem gás.

A alimentação esta descrita no APÊNDICE A

### 3.8 Composição da dieta

Como descrito anteriormente, em dois dos quatro períodos, os voluntários receberam um desjejum 15 minutos antes de receber a medicação, esse desjejum continha a seguinte composição de macro e micronutrientes (Quadro 6):

**Quadro 6 – Composição nutricional do desjejum servido aos voluntários**

MACRO/MICRONUTRIENTE	QUANTIDADE	% VALOR DIÁRIO RECOMENDADO*
VALOR ENERGÉTICO	411,86 calorias	20,59%
CARBOIDRATOS	60,4 g	16,10%
PROTEÍNAS	22,9 g	30,5%
GORDURAS TOTAIS	8,7 g	13,06%
COLESTEROL	23,19 mg	7,73%
FIBRA ALIMENTAR	1,20 g	4,8%
CÁLCIO	432,38mg	43,29
FÓSFORO	360,45mg	51,49
FERRO	1,05mg	13,50
VITAMINA A	123,20mcg	13,69
VITAMINA B1	0,32mg	26,67
VITAMINA B2	0,58mg	44,62
NIACINA	0,22mg	1,38
VITAMINA C	0,00 mg	0,00

\* Valores recomendados para o sexo masculino



### 3.9 Cronograma de coleta de amostras

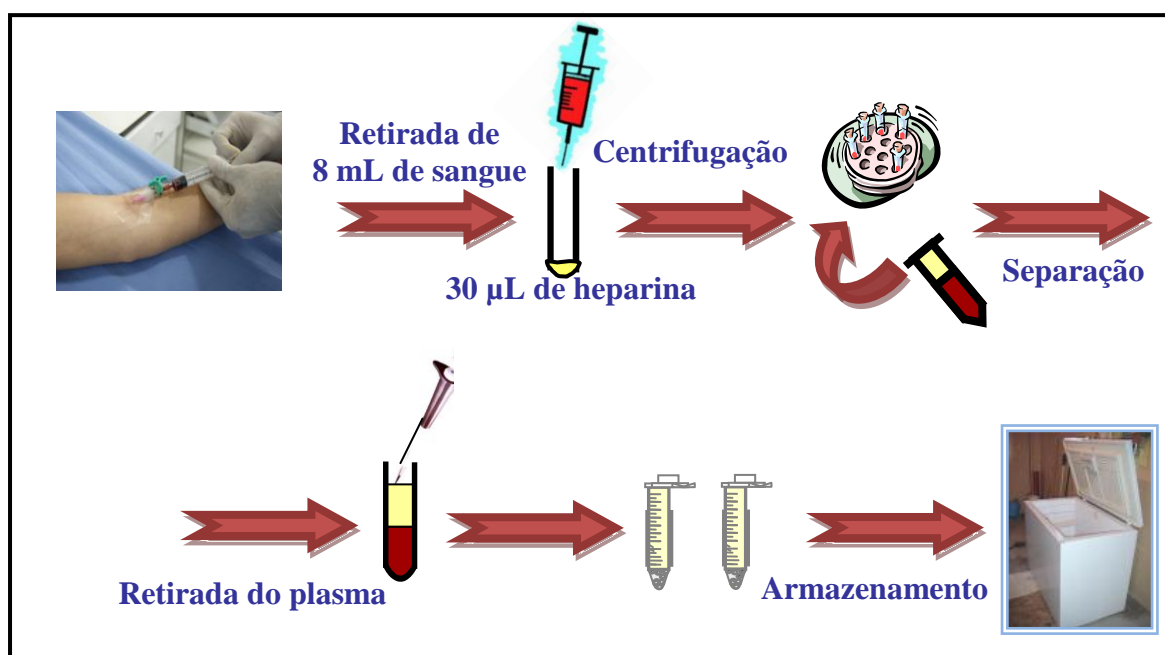
As coletas de sangue para determinação das concentrações plasmáticas do medicamento teste e referência foram obtidas através de cateter venoso heparinizado, introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário, imediatamente antes da administração de uma das formulações estudadas e nos seguintes intervalos a partir da administração (tabela 2):

**Tabela 2 - Cronograma de coleta de amostras dos fármacos estudados.**

<b>Amostras pré-administração</b>	<b>Imediatamente antes (dentro de 1 hora) da administração da medicação (20 mL).</b>
<b>Amostras pós-administração</b>	30 min, 1, 1:30, 2, 2:30, 3, 3:30, 4, 4:30, 5, 5:30, 6, 6:30, 7, 7:30, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração da medicação

A cada intervalo foram coletados 8 mL de sangue de cada voluntário e colocados em tubos vacutainer de vidro contendo 30  $\mu$ L de heparina (figura 4)

**Figura 4 - Esquema do procedimento de coleta de sangue e separação de amostras plasmáticas.**



### **3.10 Procedimento para manipulação das amostras**

Logo após a coleta (tempo de bancada de no máximo de 30 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 rpm por 12 minutos, à baixa temperatura. Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,5 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria Unidade.

### **3.11 População do estudo**

- Sexo: Masculino e Feminino; Idade: De 18 a 50 anos
- Peso/Altura: índice de massa corpórea  $\geq 19$  e  $\leq 30$ .

#### **3.11.1 Seleção de voluntários**

Após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais são desenvolvidas as pesquisas clínicas, os voluntários participaram de um processo de seleção no qual assinaram um termo de recrutamento (APÊNDICE B). Nesta etapa foi realizada uma consulta médica para obtenção do histórico médico e exame físico de cada voluntário (incluindo registro de ECG, pressão sanguínea sistólica e diastólica, frequência cardíaca e medida de temperatura corpórea) e coleta de material para análises clínicas laboratoriais (incluindo HIV e teste de hepatites B e C). Após os resultados dos exames, os voluntários foram informados quanto a sua aptidão física para participação no estudo ou receberam as orientações pertinentes em caso contrário.

Por ocasião da obtenção do histórico clínico, os voluntários já foram também informados sobre as restrições de uso de medicamentos e demais quesitos constantes neste Protocolo.

Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, os voluntários selecionados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C) para participação no Estudo.

A seleção de voluntários foi realizada através da unidade responsável pela Etapa Clínica. Somente foram aceitos os voluntários que foram considerados saudáveis, a juízo de profissionais legalmente habilitados, com base na história médica, exame físico e os exames laboratoriais que antecedem a admissão no estudo.

### 3.11.2 Avaliação clínica

Antes da admissão no estudo, os voluntários se submeteram a um exame clínico, o qual foi documentado no Formulário de Relato do Caso (CRFs), englobando a revisão dos seguintes itens (quadro 7).

**Quadro 7 - Itens da História Clínica e Exame físico referenciados no Formulário de Relato de Caso - CRF**

<b>Categoria</b>	<b>Exames</b>
<b>História Médica</b>	Alergias; olhos, nariz e garganta; sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, neurológico, hematopoético-linfático, endócrino; musculoesquelético; dermatológico, história familiar e cirúrgica.
<b>Exame Físico</b>	olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço, coração, pulmões, abdômen, pele, linfonodos, sistema nervoso.
<b>Dados antropométricos</b>	Pressão arterial, pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea, temperatura em °C.

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites (salvo melhor juízo do investigador clínico): 100-140 mmHg para a sistólica e 60-100 mmHg para a diastólica; o pulso dentro de 50-90 b.p.m foi considerado normal.

O Índice de Massa Corpórea foi considerado normal quando maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30 (os limites do Índice de Massa Corpórea são definidos no *Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2000, U.S. Department of Agriculture Research Service, Fifth Edition, 2000*, pp 6-8, tendo sido considerada uma tolerância de 12% quanto ao limite superior).

Foi anotado, pelo investigador, na ficha clínica de cada voluntário, qualquer anormalidade de história médica e exame físico considerados não clinicamente significante (n.c.s.) conforme julgado pelo próprio investigador.

### 3.11.3 Exames clínicos e laboratoriais

Ainda para fins de avaliação das condições de saúde, durante o processo de seleção dos voluntários, foram solicitados os exames complementares listados no quadro 8:

**Quadro 8 - Exames vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários**

<b>Categoria</b>	<b>Exames</b>
<b>ECG</b>	ECG padrão com 12 derivações.
<b>Exames hematológicos</b>	Hemograma completo
<b>Exames Bioquímicos</b>	Creatinina, Proteínas totais, Albumina, Glicose em jejum, Fosfatase alcalina, TGO, TGP, Uréia, Ác. Úrico, Colesterol total e Triglicérides, Bilirrubina total
<b>Urina (tipo I)</b>	Sumário de Urina
<b>Sorologia</b>	Análise Sorológica para: hepatite B, hepatite C e HIV(1+2) e $\beta$ HCG (quando aplicável)

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório. Para resultados

numéricos, os valores até 10% fora da faixa de normalidade declarada foram ainda considerados como “normais”, de acordo com avaliação médica.

No que se refere ao eletrocardiograma, estes foram avaliados pelo médico, que julgou se os achados específicos foram normais; anormal não clinicamente significativo ("n.c.s.") ou anormais. O médico também informou se o voluntário foi considerado como apto para participar do estudo. O relatório do ECG foi mantido como parte da documentação do estudo.

Foi registrado no CRF dos voluntários sempre que um resultado de exame foi considerado como “não clinicamente significativo” ("n.c.s."), a juízo do pesquisador.

#### **3.11.4 Critérios de inclusão**

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o voluntário pudesse participar do estudo:

- Homem e mulher, com idade entre 18 a 50 anos.
- Voluntário com índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30.
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no Protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, ECG e exames laboratoriais complementares.
- Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **3.11.5 Critérios de exclusão**

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

### **Problemas relacionados com o fármaco:**

- O voluntário tinha sabidamente uma hipersensibilidade ao fármaco estudado (Venlafaxina) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrointestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer fármaco, excetuando-se anticoncepcionais por via oral;

### **Doenças ou problemas de saúde**

- História de doença hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Achados eletrocardiográficos não recomendados, a critério do investigador, para participação no estudo;
- Os resultados dos exames laboratoriais complementares estavam fora dos valores considerados normais, de acordo com as normas deste protocolo, a menos que tenham sido considerados clinicamente irrelevantes pelo investigador;

### **Hábitos e Dependências**

- Voluntário fuma mais de 10 cigarros por dia;
- O voluntário ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- Tem história de abuso de álcool ou drogas;

### **Outras Condições**

- Foi internado por qualquer motivo durante as oito semanas que antecediam o início do primeiro período de tratamento deste estudo;

- Tratamento dentro dos três meses prévios ao estudo com qualquer droga conhecida de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos seis meses que antecedem o início deste estudo;
- O voluntário doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentro dos três meses que antecediam o início do tratamento deste estudo ou que doou mais de 1500 mL dentro dos 12 meses anteriores ao início do tratamento deste estudo;
- Gravidez e/ou amamentação;
- O voluntário possuía qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador.

### **3.11.6 Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo**

- **Medicamentos**

Fez uso de medicação regular dentro das quatro semanas que antecediam o início do tratamento deste estudo e/ou fez uso de qualquer medicação dentro de uma semana antes do início do tratamento deste estudo. Ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, poderia ser assumida a completa eliminação; com base na sua meia-vida (pelo menos  $5 t_{1/2}$ ). Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 30 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, esta restrição deveria ser cuidadosamente verificada através de questionamento ao voluntário.

Durante o intervalo entre os internamentos deveria ser evitado uso de qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica.

- **Dieta**

Não foi permitido, desde 12 horas antes até da última coleta de sangue de cada internação (período de tratamento), o consumo dos seguintes produtos: cafeína; bebidas que contenham xantina (chá, café, refrigerantes a base de cola, chocolate); e bebidas alcoólicas.

Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante toda a etapa clínica.

Durante as internações, foram considerados os períodos de jejum, incluídas as restrições de líquidos. Também não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados.

- **Outras restrições quanto a terapias e condutas**

Nos dias de confinamento da noite anterior à administração até 3 horas após a administração, o voluntário deveria reduzir as suas atividades físicas ao mínimo.

### **3.11.7 Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo**

Os voluntários poderiam ter sua participação no estudo encerrada, antecipadamente, em função dos “Critérios de Retirada” descritos abaixo. Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos voluntários, o estudo poderia ser interrompido como um todo caso, a juízo do Investigador Clínico ou do Patrocinador, ficando estabelecido que os riscos a que os voluntários estavam sendo submetidos eram superiores aos antecipadamente previstos.

#### **Por solicitação do voluntário:**

- Voluntário não desejou continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejou continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados ao fármaco em estudo).
- Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos, por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

#### **Por determinação do Investigador:**

- Não aderência às exigências do protocolo;



- Eventos adversos sérios ou sintomas ou sinais de possível toxicidade ;
- Doença intercorrente requerendo medicação;
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

Todos os detalhes e razões da retirada do voluntário do estudo foram anotados na parte do CRF e relatados aos monitores.

### **3.11.8 Reações adversas (incluindo método de classificação) e procedimentos de emergência**

- **Especificação dos Parâmetros de Segurança**

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados clinicamente durante o estudo, visando à detecção de eventos adversos (EAs). Um EA é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica, ao qual já tenha sido administrado alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um EA pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

**Um Evento Adverso Sério é um *Evento Adverso* que, independente de dose:**

- Provoca a morte;
- Ameaça à vida;
- Requer hospitalização ou prorrogação da hospitalização;
- Resulta em debilidade / incapacitação significativa ou persistente;
- Trata-se de uma anomalia congênita ou defeito ao nascimento;

- Trata-se de uma neoplasia maligna.

A "ameaça à vida" refere-se a condições efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também, no momento do evento, intervenção para prevenir que haja "ameaça à vida"; não se refere à possibilidade de "ameaça à vida" caso o evento fosse mais intenso.

Define-se como hospitalização a admissão em um centro hospitalar, mesmo que seja por um período inferior a 24 horas. Excluem-se as admissões: a) para tratar de uma condição pré-existente que esteja documentada na história clínica e que tenham sido planejadas anteriormente ao estudo; b) devido a problemas sociais; c) contempladas no protocolo como parte dos procedimentos do estudo; d) eletivas (cirurgia estética).

Além da comunicação de eventos pelo voluntário ou simples observação, os investigadores registraram e avaliaram os valores de exames físico, eletrocardiográfico e laboratoriais pós estudo em relação aos do pré-estudo.

Os eventos adversos foram documentados e notificados de acordo com os critérios e definições constantes no ANEXO B.

### **3.11.9 Métodos e ocasiões para determinar, registrar e analisar os parâmetros de segurança**

- **Procedimentos Durante o Estudo**

Nos dias de administração da medicação, em cada período de tratamento, os voluntários permaneceram internados durante as horas subseqüentes à administração dos medicamentos e foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando à detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os voluntários foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores ou sua equipe. Quaisquer eventos adversos que ocorreram após o período sob supervisão médica direta foram imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

A pressão arterial, pulso e temperatura foram monitorados conforme especificado no protocolo. Um médico da equipe esteve disponível durante todo o período do estudo.

- **Procedimentos pós-estudo**

Por ocasião da alta da última internação, todos os voluntários foram novamente avisados de que não deveriam doar sangue por pelo menos 3 meses e tampouco participar de qualquer estudo clínico com medicamentos que envolva a coleta de amostra por pelo menos 6 meses. Todos os voluntários, inclusive os que desistiram da participação no estudo, após a administração de pelo menos uma dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais e exame físico) e por exames laboratoriais (hemograma completo, TGO, TGP).

Esta reavaliação ocorreu a partir do segundo dia e no mais tardar 30 dias após a última coleta de sangue, depois que os resultados dos exames laboratoriais estavam disponíveis. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRF individuais correspondentes. A negativa ou o não comparecimento do voluntário para a realização destes procedimentos foi devidamente documentado.

- **Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças intercorrentes**

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?". Os voluntários foram questionados a 0h, 4h, 8h, 12h e 24 horas após a administração das formulações.

Foi solicitado aos voluntários que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Também foi solicitado que notificasse ao Investigador se foi necessário usar medicação adicional.

Qualquer EA foi registrado em detalhes na(s) folhas(s) apropriada(s) para relato de evento adversos, integrante do CRF.

Foram empreendidos todos os esforços, pelo Investigador clínico, para explicar cada experiência adversa e avaliar sua relação, se houver, com o medicamento do estudo. O Investigador clínico foi responsável por documentar todos os eventos adversos que ocorreram durante o estudo e comunicar oportunamente estes eventos ao comitê de ética.

- **Tipo e duração do seguimento dos voluntários após efeitos adversos**

Foi de responsabilidade do Investigador garantir que os voluntários envolvidos recebessem um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Os eventos foram seguidos clinicamente e por estudos laboratoriais (quando indicados) até que os parâmetros voltem ao normal. Estas atividades poderiam permanecer mesmo após o estudo ter sido completado.

### **3.12 Método analítico**

#### **3.12.1 Descrição**

As concentrações em plasma da venlafaxina foram dosadas por método analítico específico e validado, baseados em cromatografia líquida de alta pressão acoplada à espectrometria de massa (HPLC-MS/MS).

#### **3.12.2. Protocolo de validação**

Os critérios adotados pela Unidade Analítica para considerar um método como validado estão definidos no POP BAN PRO 19 - Validação de Método de Ensaio e encontram-se de acordo com os parâmetros exigidos pela Anvisa (RE 899 de 29 de maio de 2003) e pelo Guia do FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos. Os parâmetros avaliados são especificidade/seletividade, precisão, exatidão, *carry-over*, robustez, recuperação, linearidade e estabilidade.

Uma validação pré-estudo foi realizada antes da quantificação das amostras do estudo.

### 3.13 Tratamento estatístico

#### 3.13.1 Desenho do estudo

O planejamento experimental do estudo obedeceu aos seguintes critérios:

- Estudo aberto; Cruzado (Crossover); Randomizado;
- Delineamento cruzado 2x4.

#### 3.13.2 Tamanho da amostra

O número planejado foi de 36 voluntários. O número de voluntários foi planejado levando-se em conta as informações sobre a variabilidade do fármaco, disponível na literatura. O número de voluntários previsto levou em conta a possibilidade de ocorrência de “dropouts” (em média 10%).

### 3.14 Intervalo de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos

#### 3.14.1 Análise farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes *software*: *Microsoft Excel* Version 7.0 ou posterior; *WinNonLin Professional* Network Edition, Versão 5.0 ou posterior; e *Graph Pad Prism* Version 3.02.

#### 3.14.2 Parâmetros Farmacocinéticos

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram o cálculo de:

- **ASC<sub>(0-Túltimo)</sub>**: Área sob a curva de concentração do fármaco versus tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;
- **ASC<sub>(0-inf)</sub>**: Área sob a curva de concentração do fármaco versus tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal.  $AUC[0-\infty] = AUC[0-last] + Ct/Ke$ , onde Ct é a última concentração quantificável;
- **Ke**: Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear;

- $t_{1/2}$ : Meia-vida terminal,  $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$

Valores de  $K_e$ ,  $t_{1/2}$  e  $ASC_{0-inf.}$  foram reportados para os casos que não apresentarem regressão linear. Além disto, foram determinados:

- $C_{max}$ : Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais
- $T_{max}$ : Tempo no qual ocorreu o  $C_{max}$

A avaliação de bioequivalência foi realizada com base nos parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC_{(0-T\acute{u}ltimo)}$ .

### 3.15 Descrição dos métodos estatísticos e critérios

#### 3.15.1 Análise de bioequivalência

As análises estatísticas foram conduzidas após transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de  $ASC$  e  $C_{max}$  para o intervalo de confiança

Foi empregada análise de variância apropriada para o modelo de 2 períodos cruzados, sob os dados de  $ASC$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente, a qual levou em conta em seu modelo os efeitos de seqüência, voluntário dentro da seqüência, tratamento e período.

A verificação de existência de efeito residual foi realizada com base nos testes de seqüenciada ANOVA, utilizando-se como parâmetro o  $P\_value$  obtido com base na  $F\_stat$  do efeito de seqüência (Sequence Hypothesis of model effects).

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação "teste" / formulação "referência") para valores  $ASC$  e  $C_{max}$ . A biodisponibilidade relativa da formulação Teste versus Referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas (pontos estimados). O intervalo de confiança de 90% serviu como estimativa de intervalo e foi determinado por análises paramétricas (dois testes t unicaudais  $p=0,05$ ).

As formulações em estudo foram consideradas com biodisponibilidade equivalente quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da média geométrica da  $ASC$  (no que diz respeito à extensão da absorção) e  $C_{max}$  (no que diz respeito à

velocidade de absorção) estiveram dentro do intervalo de 80-125% da média geométrica da formulação referência (regras do FDA para estudos de bioequivalência e da RDC 103 de 08 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Resoluções complementares.

A entrada de dados e seu processamento inicial foram realizados através de arquivos MS-Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise.

A análise foi realizada com o emprego dos seguintes *softwares*: *WinNonLin Professional Network Edition*, Versão 5.0 ou posterior, por Jerman P Wijnand; *Microsoft Excel* Versão 7.0 ou posterior e *Graph Pad Prism* Versão 3.02, pelo menos.

### **3.15.2 Análise da influência da alimentação**

Para análise estatística das médias dos dados farmacocinéticos entre os grupos para avaliar a influência da alimentação, foi utilizado o teste T para variáveis emparelhadas ao nível de significância  $P=0,05$ , utilizando o *softwares Graph Pad Prism* Versão 5.02.

A estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos envolveram os cálculos da média, mediana, valor mínimo, valor máximo, desvio padrão e coeficiente de variação

Para comparar os parâmetros farmacocinéticos entre os estados jejum e alimentado, utilizou-se o teste *Wilcoxon* (dados não paramétricos).

Para comparação dos eventos adversos entre os grupos alimentados e jejum foi utilizado o teste de *Mcnemar* no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS).

A análise nutricional foi realizada utilizando o *Microsoft Excel* Versão 7.0 ou posterior.



---

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO



#### **4.1 Dados Demográficos**

No total, 33 dos voluntários concluíram o estudo. Destes, 51,5% eram do sexo masculino (17 homens) e 48,5% do sexo feminino (16 mulheres). A idade média encontrada foi de 28,2 anos  $\pm$  8,6 anos (coeficiente de variação de 30,4%), peso médio de 66 kg  $\pm$  11,1 kg (coeficiente de variação de 16,49%), altura média de 1,60 metros  $\pm$  0,1 m (coeficiente de variação de 5,9%) e índice de massa corporal médio (IMC) de 24,4 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3,0 kg/m<sup>2</sup> (coeficiente de variação de 12,4%).

Três voluntários não completaram o estudo pelos seguintes motivos: decisão do voluntário por motivos pessoais, um quadro de dengue e o último foi afastado por ter apresentado uma hemorragia nasal durante o período de intervalo entre os internamentos, que foi considerada não relacionada com o medicamento em estudo pelo investigador que avaliou o voluntário. A decisão do investigador foi baseada nos seguintes critérios: não há informações científicas prévias sobre o evento; não há provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial, e outros parâmetros) ou subjetivas (clínicas) e presença de causas alternativas que podem ter causado o evento observado.

Não foram constatadas anormalidades em parâmetros clínicos ou bioquímicos quando comparada a avaliação pré-estudo versus a avaliação de pós-estudo dos voluntários.

#### **4.2 Eventos adversos**

Vinte e sete, dos trinta e três voluntários que concluíram o estudo apresentaram EAs. Os eventos adversos estão descritos no quadro 9, assim como sua relação com o fármaco.

Quadro 9- Eventos adversos relatados pelos voluntários durante o tratamento

Evento adverso	Total de episódios	Relação com o fármaco e medicamento administrado (nºcasos)			
		Provavelmente	Possivelmente	Desconhecido	Não relacionado
Cefaleia	24	15	07	0	02
Sonolência	12	0	12	0	0
Náuseas	14	03	08	0	03
Insônia	02	0	02	0	0
Vômito	01	0	01	0	0
Vertigem	01	0	01	0	0
Diarreia	04	0	0	03	01
Relaxamento/ entorpecimento	01	0	01	0	0
Sensação de hipotensão	02	0	02	0	0
Tontura	02	02	0	0	0
Dormência nas extremidades	01	0	1	0	0
Sudorese	03	0	02	0	01
Frio nas mãos	01	0	0	0	01
Adinamia	02	0	02	0	0
Lipotímia	01	0	0	0	01
Poliúria	01	0	0	01	0
Boca seca	01	0	01	0	0
Polidipsia	01	0	0	01	0

No quadro 10, os eventos adversos estão descritos por medicamento administrado, bem como sua porcentagem em relação ao total de episódios ocorridos e detalhados se ocorreram em jejum (J) e alimentados (A).

**Quadro 10 - Eventos adversos por formulação teste e referência**

EVENTO ADVERSO	NÚMERO DE EPISÓDIOS POR MEDICAMENTO (%)	
	REFERÊNCIA (R)	TESTE (T)
<b>Cefaleia</b>	<b>Total = 12 (54,5%)</b> R+J= 09 casos R+A= 3 casos	<b>Total = 10 (45,5%)</b> T+J= 3 casos T+A= 7 casos
<b>Sonolência</b>	<b>Total = 7 (58,3%)</b> R+J= 6 casos R+A= 1 caso	<b>Total = 5 (41,7%)</b> T+J= 4 casos T+A= 1 caso
<b>Náuseas</b>	<b>Total = 6 (54,6%)</b> R+J= 3 casos R+A= 3 casos	<b>Total = 5 (45,4%)</b> T+J= 2 casos T+A= 3 casos
<b>Insônia</b>	<b>Total = 1 (50%)</b> R+J= 1 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (50%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso
<b>Vômito</b>	<b>Total = 1 (100%)</b> R+J= 0 caso R+A= 1 caso	<b>Total = 0 (0%)</b> T+J= 0 caso T+A= 0 caso
<b>Vertigem</b>	<b>Total = 0 (0%)</b> R+J= 0 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (100%)</b> T+J= 0 caso T+A= 1 caso
<b>Diarreia</b>	<b>Total = 0 (0%)</b> R+J= 0 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 4 (100%)</b> T+J= 4 caso T+A= 0 caso
<b>Relaxamento/entorpecimento</b>	<b>Total = 1 (100%)</b> R+J= 1 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 0 (0%)</b> T+J= 0 caso T+A= 0 caso
<b>Sensação de hipotensão</b>	<b>Total = 1 (50%)</b> R+J= 1 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (50%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso
<b>Tontura</b>	<b>Total = 1 (50%)</b> R+J= 1 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (50%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso
<b>Dormência de extremidades</b>	<b>Total = 1 (100%)</b> R+J= 1 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 0 (0%)</b> T+J= 0 caso T+A= 0 caso
<b>Sudorese</b>	<b>Total = 1 (50%)</b> R+J= 0 caso R+A= 1 caso	<b>Total = 1 (50%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso
<b>Adinamia</b>	<b>Total = 1 (50%)</b> R+J= 0 caso R+A= 1 caso	<b>Total = 1 (50%)</b> T+J= 0 caso T+A= 1 caso
<b>Poliúria</b>	<b>Total = 0 (0%)</b> R+J= 0 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (100%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso
<b>Boca seca</b>	<b>Total = 1 (100%)</b> R+J= 0 caso R+A= 1 caso	<b>Total = 0 (0%)</b> T+J= 0 caso T+A= 0 caso
<b>Polidipsia</b>	<b>Total = 0 (0%)</b> R+J= 0 caso R+A= 0 caso	<b>Total = 1 (100%)</b> T+J= 1 caso T+A= 0 caso

Em relação à intensidade dos eventos adversos, dos 74 episódios apresentados, 09 não tinham relação com os fármacos, 59 foram de intensidade leve (5 necessitaram de tratamento farmacológico), 13 de intensidade moderada (5 necessitaram de tratamento farmacológico) e 2 de intensidade severa (ambos necessitaram de tratamento farmacológico). Pode-se concluir que a formulação de venlafaxina foi bem tolerada pelos voluntários.

Os eventos adversos mais encontrados foram: cefaleia, representando 32,4% dos episódios, sendo mais frequente no período em que o medicamento referência foi administrado no estado em jejum; sonolência com 16,2% dos casos, também ocorrendo em sua maioria no período em que o medicamento referência foi administrado em jejum e náuseas, que representou 14,7%, dos episódios, sem ocorrência mais frequente em algum grupo. Todos os eventos adversos que não foram relacionados com os fármacos foram desconsiderados. Do total de casos ocorridos, 11 (16,7%) episódios ocorreram em voluntário que receberam a medicação referência no estado alimentado, 23 (34,8%) episódios em voluntários que receberam a medicação referência em jejum, 13 (19,7%) episódios em voluntários que receberam a medicação teste no estado alimentado e 19 episódios (28,8%) ocorreram em voluntários que receberam a medicação teste em jejum. Comparando os dados, nenhuma diferença encontrada foi estatisticamente significativa entre o período jejum e alimentado, pode ser que esta ausência de diferença estatisticamente significativa tenha ocorrido devido ao número pequeno de voluntários.

Em seu estudo de bioequivalência entre cápsulas e comprimidos de venlafaxina de liberação prolongada com 34 voluntários analisados no grupo alimentado, e 32 voluntários no grupo em jejum (mesmos voluntários) do grupo que utilizaram a mesma dosagem que o estudo em questão (75 mg), Wright *et al.* (2009) encontraram náuseas como evento adverso mais comum, ocorrendo a maioria em voluntários em jejum, seguido de sonolência, com maioria em estado alimentado, cefaleia no estado em jejum, vômito também um pouco mais frequente em jejum e tontura (estes último com somente um caso) novamente ocorrendo em jejum.

Já Homero de Souza Filho *et al.* (2010) obtiveram em seu estudo de bioequivalência entre duas formulações de venlafaxina em cápsulas de liberação

prolongada com 48 voluntários (porém um foi retirado na fase de alimentação), um total de 58% dos eventos adversos ocorridos em voluntários em jejum e 28% ocorridos em voluntários alimentados, sendo destes eventos adversos a náusea mais comum, seguida de cefaleia, diarreia, vômito, cólicas, hipertensão, insônia, tontura e sonolência.

Apesar de não estarem no mesmo número de acometimento, os resultados encontrados neste estudo corroboram com os obtidos por Wright *et al.* (2009) e Homero de Souza Filho *et al.* (2010), já que os eventos adversos encontrados foram semelhantes e a maioria deles ocorreu em voluntários que estavam em jejum ao receber a medicação.

### **4.3 Composição do desjejum**

A composição do desjejum levou em conta as diretrizes do guia popular para população brasileira elaborado pelo ministério da saúde (2006), que recomenda que o consumo de carboidratos totais atinjam cerca de 55 a 75% do valor energético total, o consumo de gorduras 15 a 30% e o de proteínas de 10 a 15%. Como preconizado na distribuição das calorias nas refeições do dia, 20% das calorias totais foi destinada ao desjejum.

### **4.4 Análise Farmacocinética**

A obtenção e avaliação dos parâmetros farmacocinéticos relacionados com a sua absorção são necessários para avaliar a bioequivalência entre os fármacos, analisar a influência da alimentação na biodisponibilidade de ambos, bem como sua monitorização terapêutica.

A técnica bioanalítica cumpriu todos os critérios exigidos pela ANVISA (ANVISA, 2002; BRASIL, 2003a, 2003b) para realizar estudos farmacocinéticos com equipamentos calibrados, reagentes de grau analítico certificados e pessoal qualificado para esse fim.

A técnica de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) é, atualmente, a mais utilizada para quantificação de amostras biológicas em estudos de biodisponibilidade/bioequivalência devido as seguintes características: A alta

sensibilidade e seletividade proporcionada pela associação das técnicas; Diminuição do tempo de análise das amostras pela associação das técnicas, fator importante a ser considerado em estudos de biodisponibilidade/bioequivalência visto que envolvem o doseamento de um grande número de amostras (KAUPPILA, 2004; WAL *et al.*, 2010).

Do ponto de vista de um estudo de biodisponibilidade/bioequivalência, a sensibilidade e seletividade da técnica LC-MS/MS permitem a quantificação de amostras de baixa concentração da fase de eliminação. Adicionalmente, permitem também a quantificação de amostras com baixas concentrações de administrações de fármacos em baixa dose como, por exemplo, os contraceptivos e hormônios que possuem níveis plasmáticos baixos (LICEA-PEREZ *et al.*, 2007; THERON *et al.*, 2004).

Com relação ao número de amostras, a ANVISA determina que o cronograma de coletas das amostras sanguíneas deverá contemplar tempo igual ou superior a 3 a 5 vezes meias-vidas de eliminação do fármaco ou metabólito ativo (BRASIL, 2003b). Deve-se incluir o maior número possível de amostras na região próximo a concentração máxima atingida para que possibilite a determinação da área sob a curva de concentração sanguínea (BRASIL, 2003a). Portanto o cronograma de coletas das amostras sanguíneas foi de acordo com o recomendado.

A estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência, em jejum e alimentado e, da formulação teste em jejum e alimentado de venlafaxina está apresentada nas tabelas 3, 4, 5 e 6.

**Tabela 3 - Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência em jejum – 75mg – cápsulas de liberação prolongada**

Venlafaxina Referência - jejum								
Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	33	2,12	1,47	0,39	1,66	5,49	69,47
ASC <sub>tudo</sub>	([ug*h)/mL)	33	725,66	395,31	189,70	624,12	2050,10	54,48
ASC <sub>inf</sub>	[ug*h)/mL)	33	741,22	410,58	191,39	641,27	2134,60	55,39
ASC <sub>último</sub>	([ug*h)/mL)	33	724,25	396,37	186,61	624,12	2050,10	54,73
C <sub>último</sub>	(ug*/mL)	33	1,07	0,90	0,33	0,76	4,53	84,05
C <sub>max</sub>	(ug*/mL)	33	47,40	19,29	17,30	44,10	98,40	40,70
Ke	(1/h)	33	0,08	0,02	0,04	0,09	0,12	27,90
t <sub>1/2</sub>	(h)	33	9,40	3,26	5,88	8,11	17,29	34,67
T <sub>último</sub>	(h)	33	54,55	8,53	36,00	60,00	60,00	15,64
T <sub>max</sub>	(h)	33	6,12	1,10	4,00	6,00	10,00	17,92

**Tabela 4 - Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência em estado alimentado – 75mg – cápsulas de liberação prolongada**

Venlafaxina Referência – alimentado								
Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	33	1,99	1,77	0,26	1,51	8,98	89,10
ASC <sub>tudo</sub>	([ug*h]/mL)	33	760,94	386,30	224,03	699,39	1810,73	50,77
ASC <sub>inf</sub>	[ug*h]/mL)	33	774,41	398,56	226,49	700,46	1904,68	51,47
ASC <sub>último</sub>	([ug*h]/mL)	33	758,64	387,52	220,15	696,25	1810,73	51,08
C <sub>último</sub>	(ug*/mL)	33	1,16	1,16	0,30	0,83	5,35	99,66
C <sub>max</sub>	(ug*/mL)	33	56,39	21,78	22,90	56,20	104,00	38,62
Ke	(1/h)	33	0,09	0,02	0,04	0,09	0,13	24,07
t <sub>1/2</sub>	(h)	33	8,28	2,50	5,40	7,99	18,04	30,26
T <sub>último</sub>	(h)	33	52,36	8,91	36,00	60,00	60,00	17,01
T <sub>max</sub>	(h)	33	5,02	1,41	3,00	5,00	10,00	28,03



**Tabela 5 - Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste em jejum- 75mg – cápsulas de liberação prolongada**

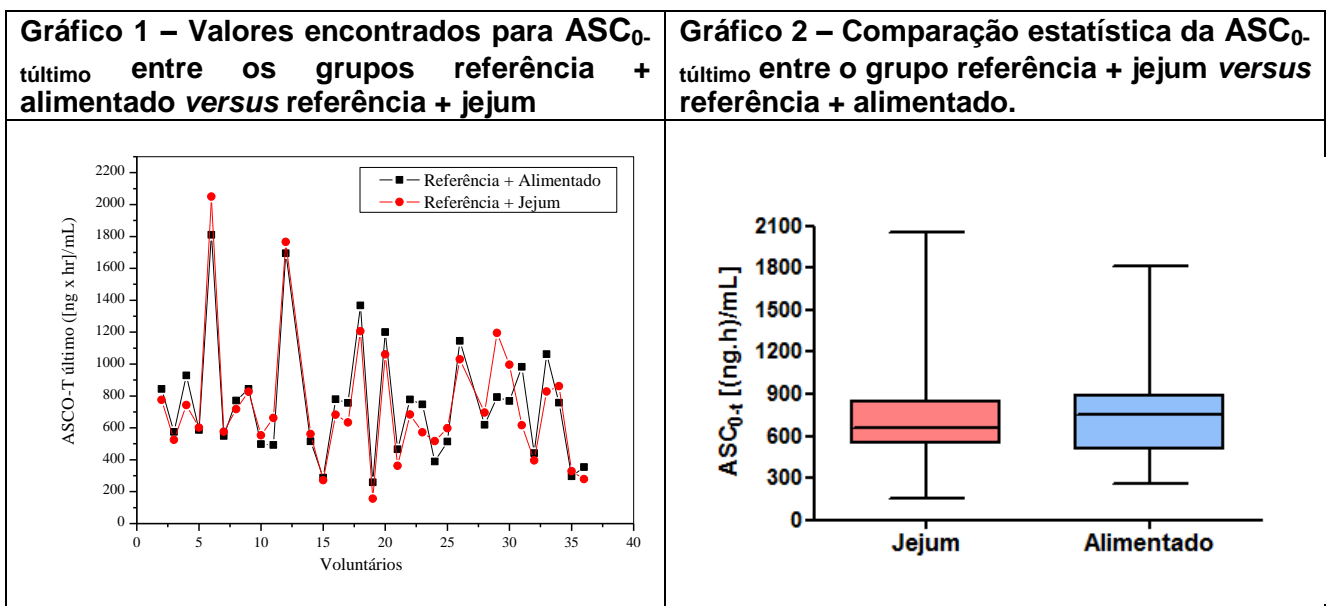
Venlafaxina Teste - jejum								
Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	33	2,14	1,48	0,42	2,00	7,68	68,92
ASC <sub>tudo</sub>	([ug*h]/mL)	33	714,66	358,65	162,97	661,58	1913,15	50,19
ASC <sub>inf</sub>	[ug*h]/mL)	33	728,47	370,56	164,06	669,02	1982,08	50,87
ASC <sub>último</sub>	([ug*h]/mL)	33	712,37	359,20	155,71	661,58	1913,15	50,42
C <sub>último</sub>	(ug*/mL)	33	1,10	0,77	0,34	1,01	3,71	70,08
C <sub>max</sub>	(ug*/mL)	33	48,70	18,97	17,60	43,90	106,00	38,95
Ke	(1/h)	33	0,08	0,02	0,03	0,08	0,14	29,67
t <sub>1/2</sub>	(h)	33	9,12	3,07	4,78	8,87	19,97	33,60
T <sub>último</sub>	(h)	33	53,45	9,53	24,00	60,00	60,00	17,83
T <sub>max</sub>	(h)	33	5,88	0,81	4,00	5,50	8,00	13,78

**Tabela 6 - Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste em estado alimentado – 75mg – cápsulas de liberação prolongada**

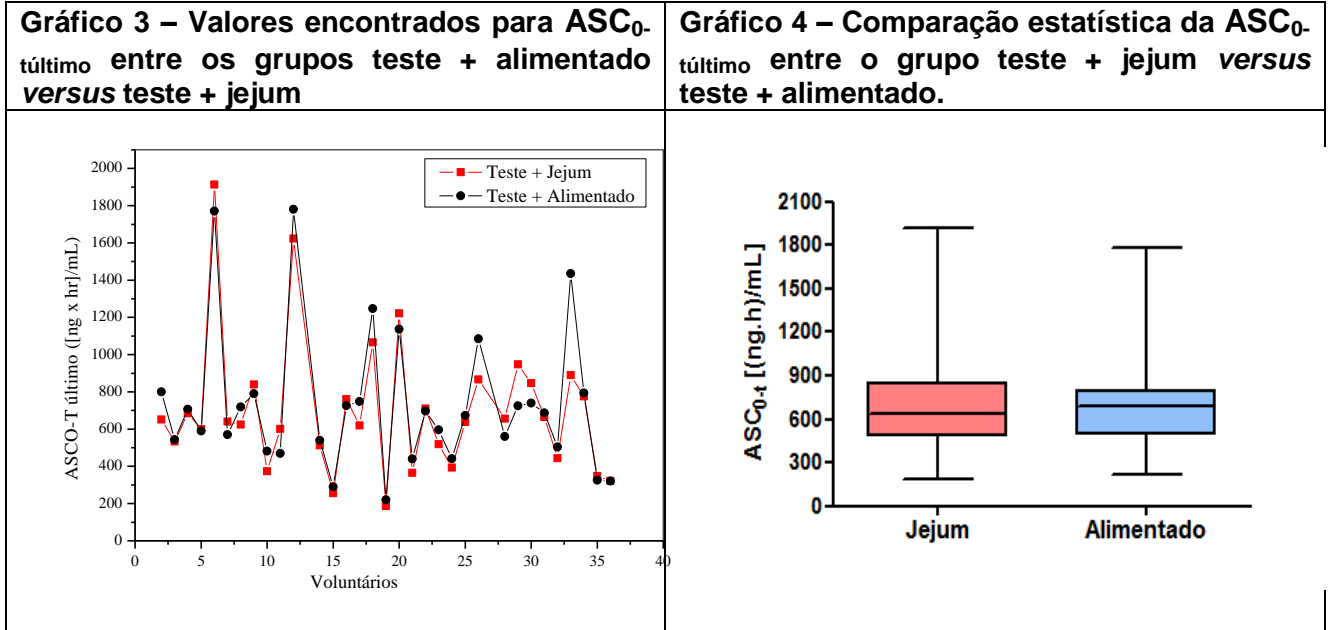
Venlafaxina Teste - alimentado								
Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	33	1,82	1,09	0,63	1,41	4,29	59,96
ASC <sub>tudo</sub>	([ug*h]/mL)	33	729,37	361,63	259,01	706,95	1780,15	49,58
ASC <sub>inf</sub>	[ug*h]/mL)	33	740,79	371,61	270,63	714,04	1836,66	50,16
ASC <sub>último</sub>	([ug*h]/mL)	33	727,04	361,71	259,01	706,95	1780,15	49,75
C <sub>último</sub>	(ug*/mL)	33	1,04	0,81	0,35	0,74	3,74	78,20
C <sub>max</sub>	(ug*/mL)	33	52,98	18,63	22,50	52,20	93,30	35,16
Ke	(1/h)	33	0,09	0,02	0,04	0,08	0,14	28,91
t <sub>1/2</sub>	(h)	33	8,82	2,91	5,09	8,85	18,68	33,02
T <sub>último</sub>	(h)	33	53,82	8,01	36,00	60,00	60,00	14,88
T <sub>max</sub>	(h)	33	4,85	1,22	3,00	5,00	8,00	25,06

Nos gráficos abaixo está demonstrado a comparação das médias obtidas dos principais dados farmacocinéticos entre os grupos referência+alimentado *versus* referência+jejum e teste+alimentado *versus* teste+jejum. Foi realizada uma análise estatística para avaliar se houve diferença entre os próprios grupos, a fim de avaliar se a alimentação influenciou de forma significativa algum parâmetro.

#### 4.4.1 Parâmetro $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$



O gráfico 1 demonstra os valores individuais encontrados no parâmetro  $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$  entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum e o gráfico 3 demonstra os valores individuais observados no parâmetro  $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$  entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum. Como se pode observar no gráfico 2, ao realizar a comparação estatística dos dados não-paramétricos pelo teste de *Wilcoxon*, não foi encontrada diferença significativa no  $ASC_{0-t\acute{u}ltimo}$  entre o grupo referência + jejum *versus* referência + alimentado ( $P = 0,3528$ ). O mesmo se pode dizer para o grupo teste + jejum *versus* teste+ alimentado ( $P = 0,1921$ ) observando o gráfico 4.

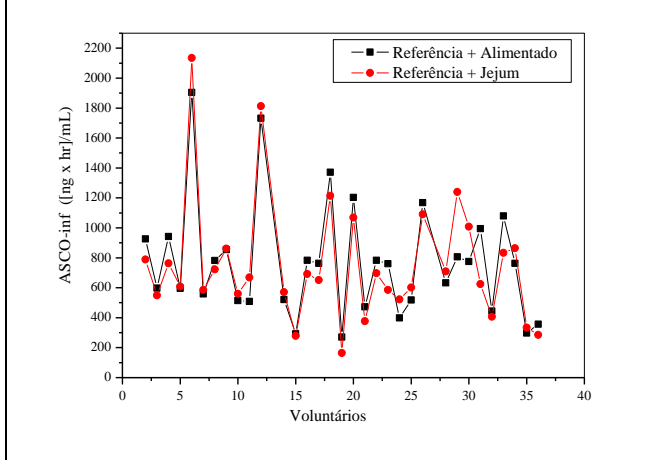


Homero de Souza Filho *et al.* (2010), ao realizarem a mesma comparação também não encontraram diferenças significativas neste parâmetro, assim como Wright *et al.* (2009). Portanto, a alimentação não apresentou efeito na área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do limite de quantificação.

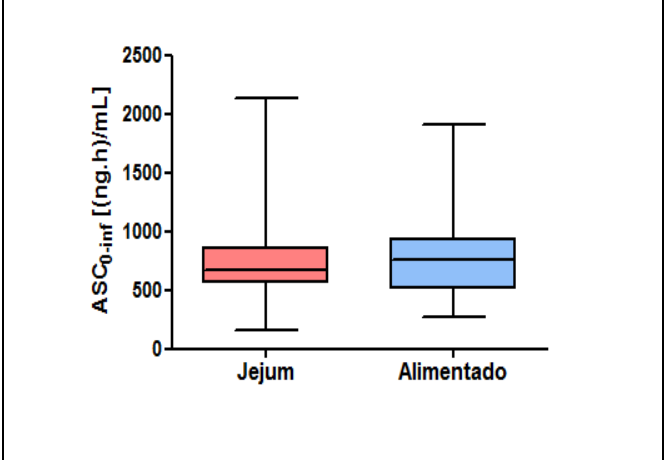
#### 4.4.2 Parâmetro ASC<sub>0-inf</sub>

Em relação a ASC<sub>0-inf</sub>, ao realizar a comparação estatística dos dados não-paramétricos pelo teste de *Wilcoxon*, também não foi encontrada diferença significativa entre o grupo referencia + jejum *versus* referência + alimentado ( $P = 0,3528$ ) (gráfico 6). O mesmo se pode dizer para o grupo teste + jejum *versus* teste+ alimentado ( $P = 0,2383$ ) (gráfico 8). O gráfico 5 demonstra os valores individuais encontrados no parâmetro ASC<sub>0-inf</sub> entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum e o gráfico 7 demonstra os valores individuais observados no parâmetro ASC<sub>0-inf</sub> entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum.

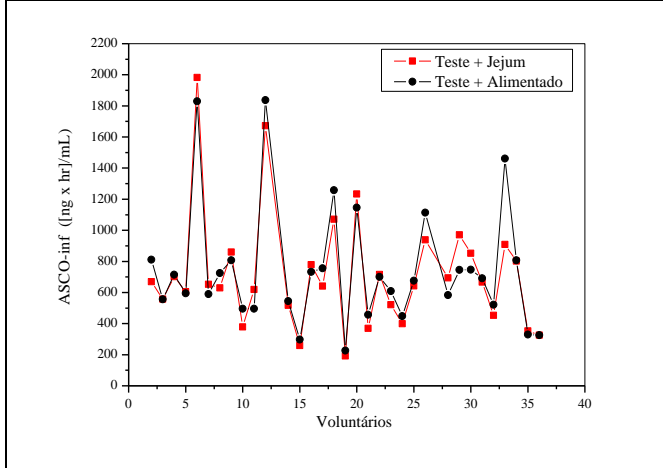
**Gráfico 5 – Valores encontrados para ASC<sub>0-inf</sub> entre os grupos referência + alimentado versus referência + jejum**



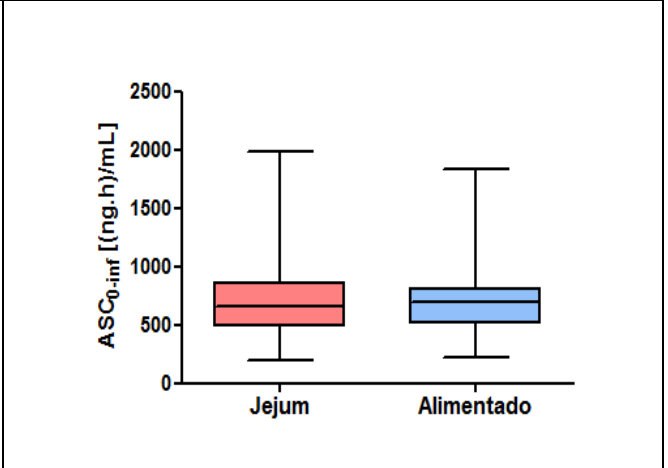
**Gráfico 6 – Comparação estatística da ASC<sub>0-inf</sub> entre o grupo referência + jejum versus referência + alimentado.**



**Gráfico 7 – Valores encontrados para ASC<sub>0-inf</sub> entre os grupos teste + alimentado versus teste + jejum**



**Gráfico 8 – Comparação estatística da ASC<sub>0-inf</sub> entre o grupo teste + jejum versus teste + alimentado.**

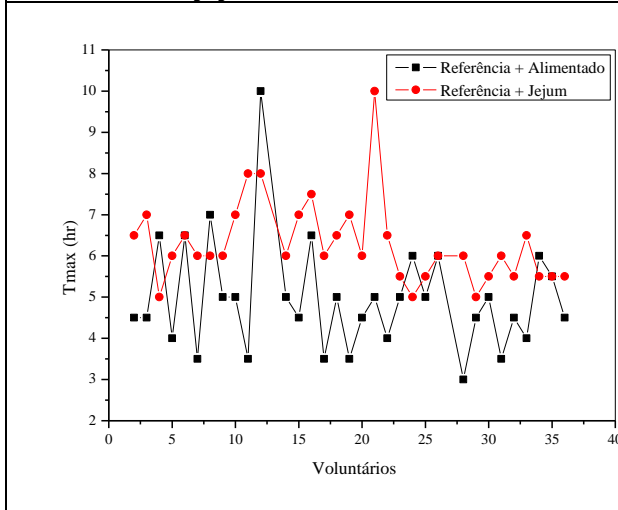


Homero de Souza Filho *et al.* (2010) e Wright *et al.* (2009) também não encontraram diferenças significativas neste parâmetro.

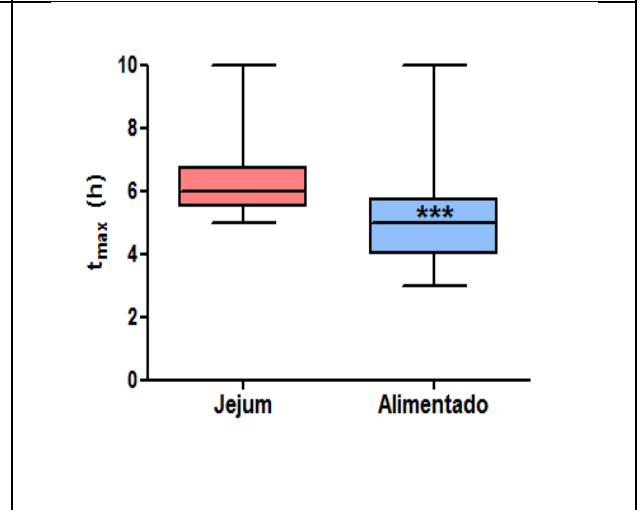
#### 4.4.3 Parâmetro $t_{max}$

No parâmetro tempo máximo, foi encontrada diferença significativa ao se realizar uma comparação estatística dos dados não-paramétricos pelo teste de *Wilcoxon* entre o grupo referência + jejum *versus* referência + alimentado ( $P = 0.0002$ ) (gráfico 10) e ao fazer a comparação grupo teste + jejum *versus* teste + alimentado ( $P = 0.0032$ ) (gráfico 12). O gráfico 9 demonstra os valores individuais entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum e o gráfico 11 os valores individuais entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum.

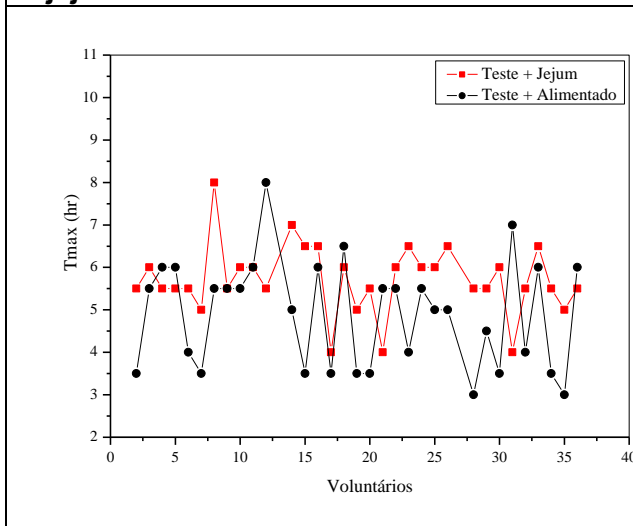
**Gráfico 9 – Valores encontrados para  $t_{max}$  entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum**



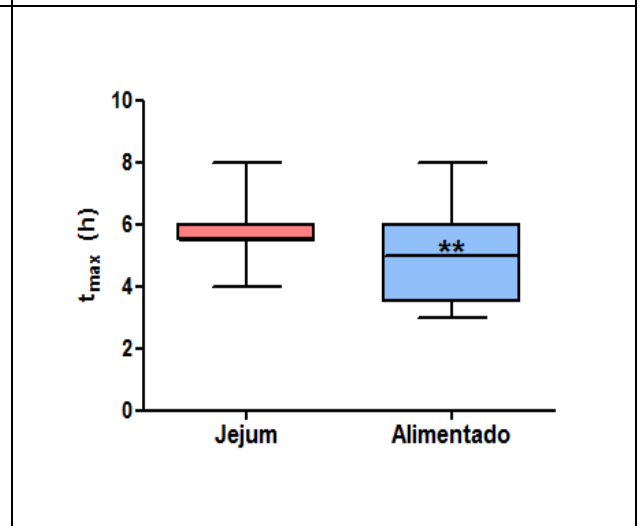
**Gráfico 10 – Comparação estatística do  $t_{max}$  entre o grupo referência + jejum *versus* referência + alimentado.**



**Gráfico11 – Valores encontrados para  $t_{max}$  entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum**



**Gráfico12 – Comparação estatística do  $t_{max}$  entre o grupo teste + jejum *versus* teste + alimentado.**



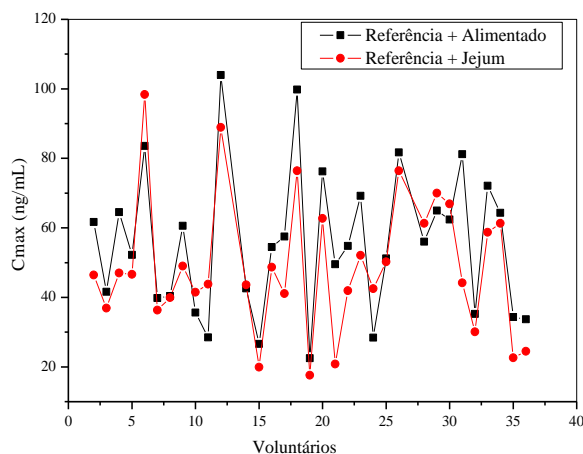
Em ambos os grupos, o tempo máximo para se atingir a concentração máxima foi menor nos grupos alimentados, havendo uma diminuição de 17,97% no tempo do medicamento referência e 17,51% no tempo do medicamento teste. No grupo referência, a média deste parâmetro para o estado jejum foi de 6,12 horas, enquanto que no estado alimentado a média foi de 5,02 horas (diferença de 1,1 horas), já no grupo teste + jejum e teste + alimentado foi de 5,88 e 4,85 horas respectivamente (diferença de 1,03 horas). Esta diferença entre os grupos sugere que os alimentos apresentam influência no tempo necessário (diminuindo-o) para se atingir a concentração máxima de ambas as formulações de venlafaxina, fazendo assim com que o pico de concentração seja atingido mais rapidamente, ou seja, aumenta a velocidade de absorção da venlafaxina.

Homero de Souza Filho *et al.* (2010) em seu trabalho encontraram para o grupo teste + jejum e teste + alimentado os valores 6,188 e 6,787 horas respectivamente e para o grupo referência + jejum e referência + alimentado 5,885 e 5,957 respectivamente. Em ambos os grupos alimentados os valores foram ligeiramente maiores, porém não foi relatado se esta diferença foi estatisticamente significativa. Somente é citado que o  $T_{max}$  da formulação teste sob ambas as condições de jejum e alimentados ocorreu mais tarde do que a formulação referência e que esta diferença não é estatisticamente e nem clinicamente relevante.

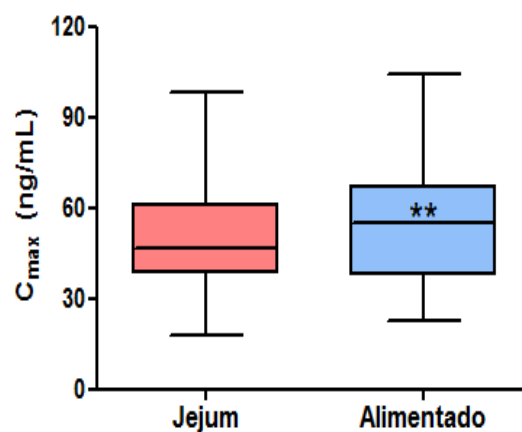
#### 4.4.4 Parâmetro $C_{max}$

Os valores médios encontrados para a concentração máxima do grupo referência + alimentado foi de 56,39 ng\*/mL e para referência + jejum foi de 47,40 ng\*/mL (diferença de 8,99 ng\*/mL, aumento de 15,94%), ao realizar a análise estatística dos dados não paramétricos pelo teste de *Wilcoxon*, foi constatado que a diferença dessas médias foi estatisticamente significativa ( $P = 0,0038$ ) (gráfico 14). No grupo teste + alimentado (média de 52,98 ng\*/mL) *versus* teste + jejum (média de 48,70 ng\*/mL) essa diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,0013$ ) também foi encontrada (diferença de médias de 4,28 ng\*/mL, aumento de 8,07%) (gráfico 15). O gráfico 13 demonstra os valores individuais entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum e o gráfico 15 os valores individuais entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum.

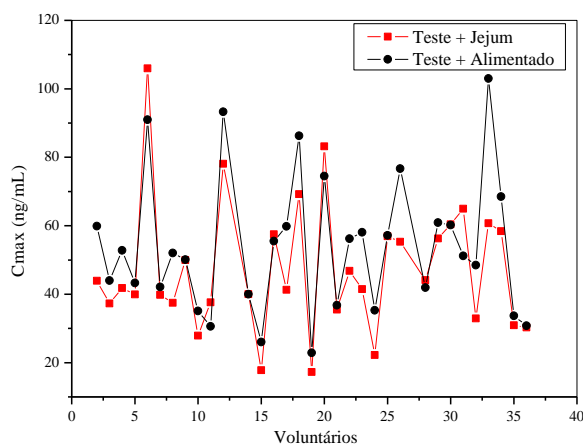
**Gráfico 13 – Valores encontrados para  $C_{max}$  entre os grupos referência + alimentado versus referência + jejum**



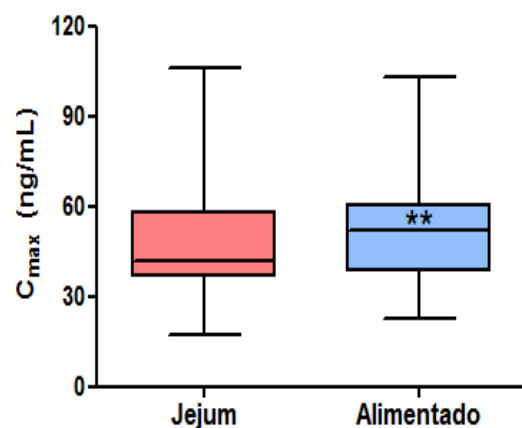
**Gráfico 14 – Comparação estatística do  $C_{max}$  entre o grupo referência + jejum versus referência + alimentado.**



**Gráfico 15 – Valores encontrados para  $C_{max}$  entre os grupos teste + alimentado versus teste + jejum**



**Gráfico 16 – Comparação estatística do  $C_{max}$  entre o grupo teste + jejum versus teste + alimentado.**



Os resultados sugerem que a concentração máxima foi aumentada pela presença de alimentos, porém este aumento não chegou a ser significativo a ponto de influenciar a biodisponibilidade da venlafaxina. Estes resultados corroboram com os achados por Homero de Souza Filho *et al.* (2010), que também constataram uma diferença significativa neste parâmetro em sua formulação referência, encontrando uma concentração máxima maior no estado alimentado.

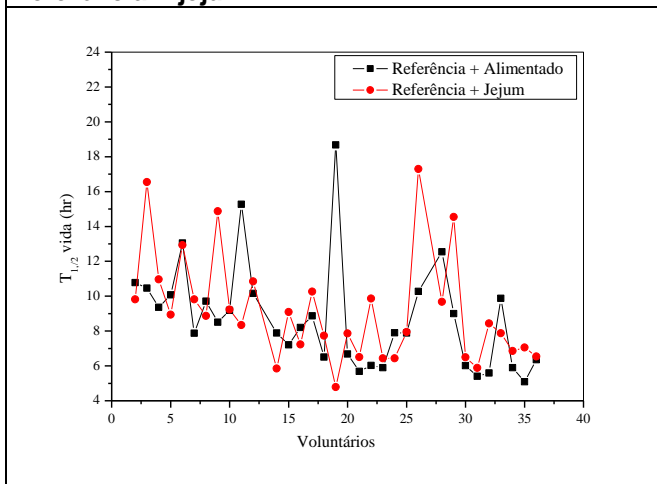


Wright *et al.* (2009) reforçam estes achados ao relatarem diferenças na concentração máxima maior no estado alimentado do que em jejum, sugerindo que o alimento possui um efeito na exposição de pico na venlafaxina em cápsulas, porém ele não encontrou este efeito na venlafaxina em comprimidos.

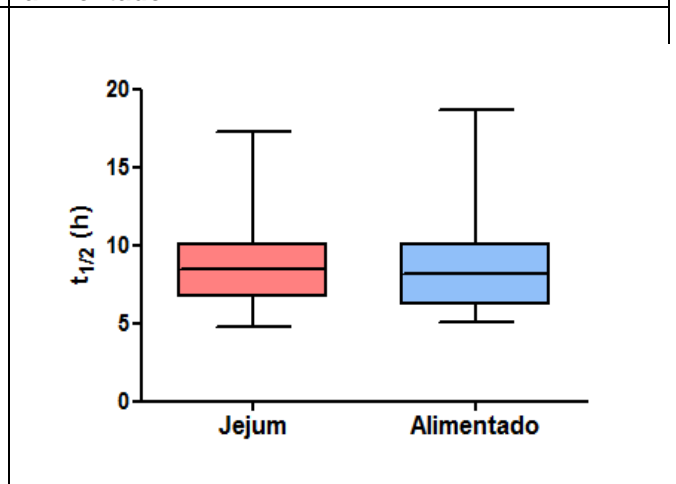
#### 4.4.5 Parâmetro $T_{1/2}$

No tempo de meia-vida, as médias encontradas para o grupo referência + alimentado foi de 8,28 horas e referência + jejum foi de 9,40 horas, havendo uma diferença de 1,12 horas entre os grupos, o que significa uma diminuição de 11,9% no tempo deste parâmetro no estado alimentado, porém esta diminuição no tempo não foi estatisticamente significativa ao ser realizado a comparação dos dados não-paramétricos pelo teste de *Wilcoxon* ( $P = 0,1891$ ) (gráfico 18). Já no grupo teste + alimentado a média encontrada foi de 8,82 horas e no teste + jejum de 9,12 horas, tendo a diferença entre os dois de 0,3 horas, ou seja, uma diminuição no tempo de 3,28%, havendo uma diferença estatística dos dados não-paramétricos pelo teste de *Wilcoxon* ( $P = 0,0171$ ) (gráfico 20). O gráfico 17 demonstra os valores individuais entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum e o gráfico 19 os valores individuais entre os grupos teste + alimentado *versus* teste + jejum.

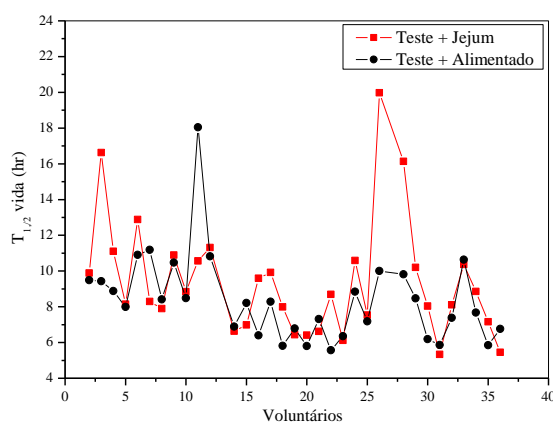
**Gráfico 17 – Valores encontrados para  $T_{1/2}$  entre os grupos referência + alimentado *versus* referência + jejum**



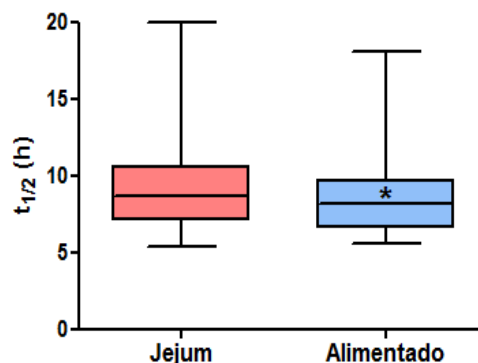
**Gráfico 18 – Comparação estatística do  $T_{1/2}$  entre o grupo referência + jejum *versus* referência + alimentado.**



**Gráfico 19 – Valores encontrados para  $T_{1/2}$  entre os grupos teste + alimentado versus teste + jejum**



**Gráfico 20 – Comparação estatística do  $T_{1/2}$  entre o grupo teste + jejum versus teste + alimentado.**



Homero de Souza Filho *et al.* (2010), não realizaram uma análise estatística para diferenças encontradas no tempo de meia-vida em nenhum dos medicamentos, tanto referência quanto no teste, os valores encontrados para o medicamento referência foi de 8,327 horas no estado alimentado, 8,960 horas no estado em jejum (diferença de 0,633 horas) apresentando o estado alimentado uma diminuição de 7,06%. Já com a medicação teste, os valores encontrados foram de 8,808 no estado alimentado e 8,319 horas no estado em jejum (diferença de 0,489 horas), tendo o estado alimentado um menor tempo de meia-vida (diminuição de 5,87%).

No quadro 11 pode-se ver um resumo da influência dos alimentos em cada parâmetro farmacocinético analisado.

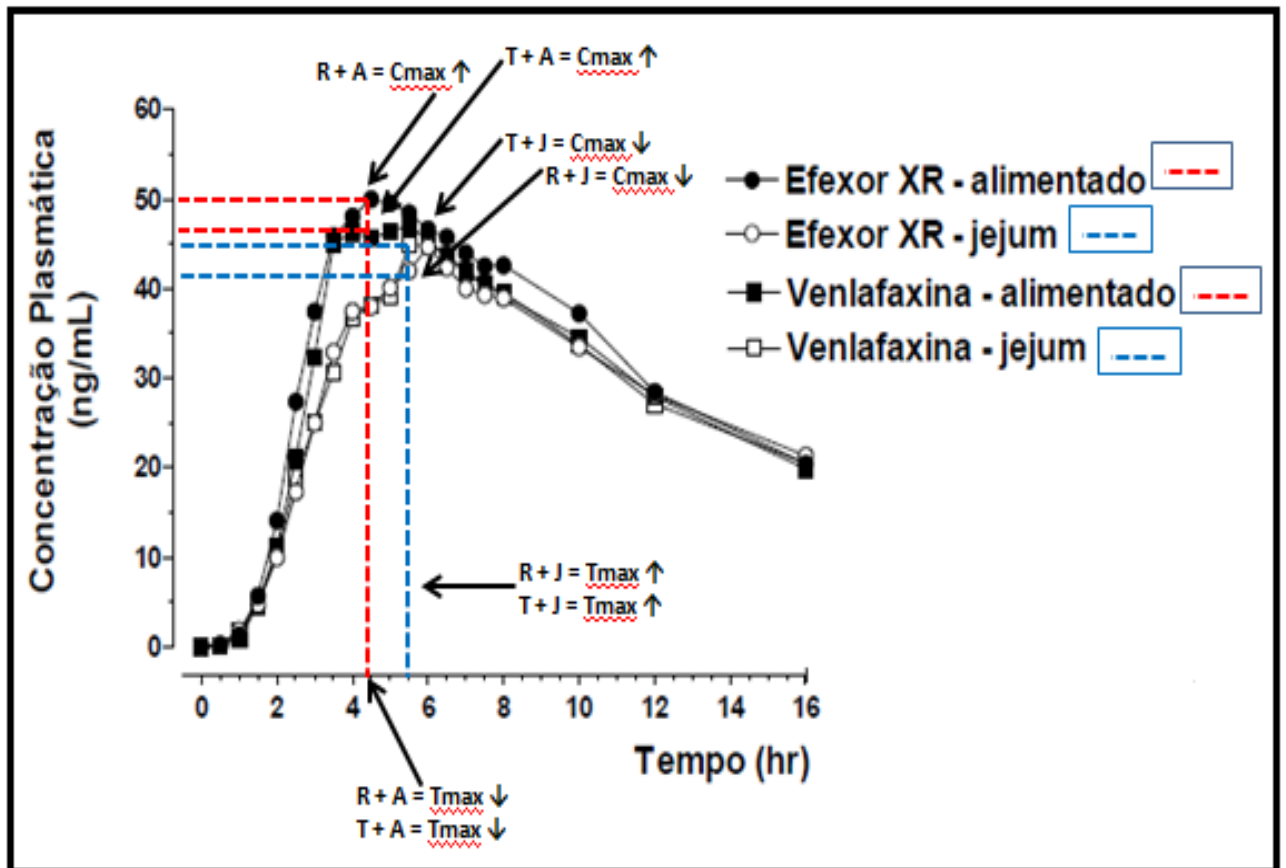
**Quadro 11- Resumo da influência dos alimentos em cada parâmetro farmacocinético analisado**

Parâmetro	R + A	versus	R + J	T + A	versus	T + J
$ASC_{0-t\acute{u}l\text{t}i\text{m}o}$	∅		∅	∅		∅
$ASC_{0-inf}$	∅		∅	∅		∅
$T_{max}$	↓		∅	↓		∅
$C_{max}$	↑		∅	↑		∅
$T_{1/2}$	∅		∅	↓		∅

\*∅ = sem efeito

Na figura 5, as alterações dos parâmetros farmacocinéticos podem ser analisadas sob o gráfico de absorção de ambas as formulações de venlafaxina.

Figura 5 – Alterações dos parâmetros farmacocinéticos sob o gráfico de absorção das formulações de venlafaxina



#### 4.5 Possíveis causas da alteração dos parâmetros farmacocinéticos

Ao ser administrado concomitantemente com alimentos, um fármaco pode sofrer alterações químicas ou físicas, o que pode aumentar, diminuir ou não modificar a sua biodisponibilidade, a presença do bolo alimentar no trato gastrointestinal também podem alterar sua disponibilidade sistêmica por induzir mudanças como retardo do esvaziamento gástrico, estimulação do fluxo biliar, mudanças no pH gastrointestinal, aumento do fluxo sanguíneo esplênico, modificação do metabolismo luminal da substância de um fármaco (GUIDANCE FOR INDUSTRY - FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002; SÁMANO *et al.*, 2004).

Estas mudanças dos fatores físico-químicos e fisiológicos podem acarretar uma alteração da velocidade de absorção ou em uma mudança na quantidade total de fármaco absorvido, ou ambos os efeitos de uma vez. No primeiro caso, mudará a concentração máxima, fato que somente é importante se houver uma necessidade de um efeito rápido do medicamento ou para fármacos com a meia vida muito curta. No segundo caso, se modifica a concentração estável do fármaco (SÁMANO *et al.*, 2004). A concentração do fármaco no local de ação estará aumentada se a interação: (i) promover a absorção do fármaco, (ii) reduzir a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, (iii) diminuir os mecanismos de eliminação do fármaco, ou (iv) aumentar a formação dos metabolitos ativos do fármaco (SÁMANO *et al.*, 2004)

O sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) fundamenta-se na absorção de fármaco através da membrana intestinal, a uma velocidade que é proporcional à sua concentração na superfície da membrana, sendo a dissolução "in vivo" um fator crítico neste processo (RAMA *et al.*, 2006). É uma ferramenta científica para classificação de fármacos, baseada na sua solubilidade em água e permeabilidade intestinal, caracterizando os fármacos em quatro categorias (RAMA *et al.*, 2006):

- I. Elevada solubilidade e elevada permeabilidade;
- II. Reduzida solubilidade e elevada permeabilidade;
- III. Elevada solubilidade e reduzida permeabilidade;
- IV. Reduzida solubilidade e reduzida permeabilidade.

A venlafaxina esta classificada na categoria I, que por definição são altamente solúveis em uma vasta gama de valores de pH, portanto os alimentos não devem alterar sua absorção. No entanto, o atraso no esvaziamento gástrico devido à presença de alimentos pode afetar as concentrações no pico do fármaco ( $C_{max}$ ) e/ou o tempo para se atingir esse pico de concentração ( $T_{Max}$ ) (FLEISHER *et al.*, 1999).

A taxa de dissolução do produto pode ou não influenciar o resultado do perfil da concentração/tempo no plasma (MARTINEZ; AMIDON, 2002). Os compostos de classe I podem apresentar uma diferença marcada no perfil de dissolução *in vitro* sem qualquer diferença detectada em sua biodisponibilidade

(MARTINEZ; AMIDON, 2002). Nesses casos, o esvaziamento gástrico é mais lento do que a dissolução do medicamento, deste modo, é a taxa de esvaziamento gástrico, em vez do desempenho do fármaco, que é o passo limitante na característica da biodisponibilidade ao invés de sua formulação (MARTINEZ; AMIDON, 2002)

Por conseguinte, volume de fluido pode ser particularmente importante para essa classe de medicamentos em que a dissolução é rápida e a disponibilidade de fármaco dissolvido para o trato intestinal é limitada pela taxa de esvaziamento gástrico (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A absorção completa seria esperada para compostos da classe I, pois o processo de absorção seria dominado por difusão passiva dos compostos dessa classe, sem significativas interações entre os transportadores do fármaco (CUSTODIO; WU; BENET, 2008)

Algumas possíveis explicações para os achados deste estudo (aumento do  $C_{max}$ , diminuição do  $T_{max}$ ) seriam: (SÁMANO *et al.*, 2004; TOOTHAKER; WELLING, 1980):

- O esvaziamento gástrico retardado permitiria mais compostos a se desintegrarem e dissolver antes de atingir o local de absorção, aumentando sua velocidade de absorção, um atraso do esvaziamento gástrico devido a presença de alimentos pode retardar a absorção, mas também pode aumentar a eficiência de absorção global devido a uma maior fração do composto administrado dissolver-se no estômago antes que ele passe para o intestino delgado;

- O alimento ao atingir o intestino delgado estimula a motilidade intestinal e isto pode aumentar a dissolução do fármaco e também diminuir o caminho difusional de moléculas de droga ao epitélio intestinal;

- Ou ainda de que a ingestão de alimentos aumenta a secreção gástrica de ácido hipoclorídrico e também de muitas enzimas que pode afetar a dissolução e degradação do fármaco.

A diminuição do  $T_{max}$  e aumento do  $C_{max}$  podem ter influenciado na diminuição do  $T_{1/2}$ , pois parece ter ocorrido um maior metabolismo da venlafaxina no

estado alimentado, visto que houve uma absorção mais rápida, uma concentração maior e provavelmente uma eliminação mais rápida.

Porém, na prática é difícil determinar os mecanismos exatos que os alimentos modificam os parâmetros farmacocinéticos do medicamento sem realizar um estudo específico para isto. Para todos os medicamentos de liberação modificada, o efeito dos alimentos nos seus parâmetros esta mais propenso a resultar de uma combinação complexa dos fatores que influenciam a dissolução do fármaco e/ou a absorção de suas substâncias (GUIDANCE FOR INDUSTRY - FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002).

#### **4.6 Influência da alimentação na biodisponibilidade dos fármacos**

Segundo o FDA no guia de orientação para as indústrias em estudos do efeito da alimentação na biodisponibilidade, uma ausência de efeito dos alimentos sobre a biodisponibilidade de um fármaco é indicado quando o intervalo de confiança de 90% para a razão geométrica entre os estado em jejum e alimentado, esta contido nos limites de equivalência de 80-125% para o  $ASC_{0-inf}$ ,  $ASC_{0-t}$  (quando apropriado) e  $C_{max}$  quando comparado com a administração do fármaco no estado em jejum, ou ainda um efeito positivo dos alimentos na biodisponibilidade de um medicamento é definido quando a administração simultânea do fármaco com a alimentação causa um aumento de 25% ou mais na sua extensão de absorção e um efeito negativo é definido quando os alimentos causam uma diminuição de 20% ou mais na extensão da absorção do fármaco (GUIDANCE FOR INDUSTRY - FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY AND FED BIOEQUIVALENCE STUDIES, 2002).

A tabela abaixo (tabela 7) mostra o intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina referência.

**Tabela 7 - Intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina referência.**

Razão alimentado/Jejum	Ponto médio [%]	Intervalo de Confiança de 90% [%]	Influência na biodisponibilidade
$C_{max}$	103,8	101,7 – 106,0	NÃO
$ASC_{(0-t\acute{u}ltimo)}$	100,74	100,05 – 101,44	NÃO
$ASC_{inf}$	100,60	99,63 – 101,57	NÃO

\* A Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% foram determinados para  $C_{max}$ ,  $ASC_{(0-t\acute{u}ltimo)}$  e  $ASC_{inf}$  medicamento referência em estado jejum *versus* o medicamento teste em estado alimentado, n = 33.

Como se pode observar, o intervalo de confiança para todos os parâmetros exigidos para avaliação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da medicação estava contidos no intervalo de 80-125%, evidenciando que a alimentação não influenciou a disponibilidade sistêmica do medicamento referência.

A tabela 8 mostra o intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina teste.

**Tabela 8- Intervalo de confiança dos parâmetros farmacocinéticos para determinação do efeito dos alimentos na biodisponibilidade da venlafaxina teste.**

Razão alimentado/Jejum	Ponto médio [%]	Intervalo de Confiança de 90% [%]	Influência na biodisponibilidade
$C_{max}$	103,9	102,3 – 105,5	NÃO
$ASC_{(0-t\acute{u}ltimo)}$	100,65	99,66 – 101,64	NÃO
$ASC_{inf}$	100,72	100,03 – 101,41	NÃO

\* A Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% foram determinados para  $C_{max}$ ,  $ASC_{(0-t\acute{u}ltimo)}$  e  $ASC_{inf}$  medicamento teste jejum *versus* o medicamento teste alimentado, n = 33.

Após realizar a análise, também foi constatado que todos os parâmetros exigidos para avaliar o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da medicação teste estavam contidos no intervalo recomendado, demonstrando novamente que não houve influência da alimentação sob a biodisponibilidade medicamento teste.

#### 4.7 Bioequivalência dos fármacos

As Figuras 6 e 7 representam as curvas médias das concentrações plasmáticas da venlafaxina dos 33 voluntários *versus* tempo. Com ela obtemos uma representação gráfica dos processos farmacocinéticos de absorção e excreção dos fármacos. No APÊNDICE D estão apresentados os gráficos das curvas de concentrações *versus* o tempo e os parâmetros farmacocinéticos para cada sujeito.

Figura 6 – Curva de concentração plasmática média da venlafaxina versus tempo após administração oral única em 33 voluntários saudáveis

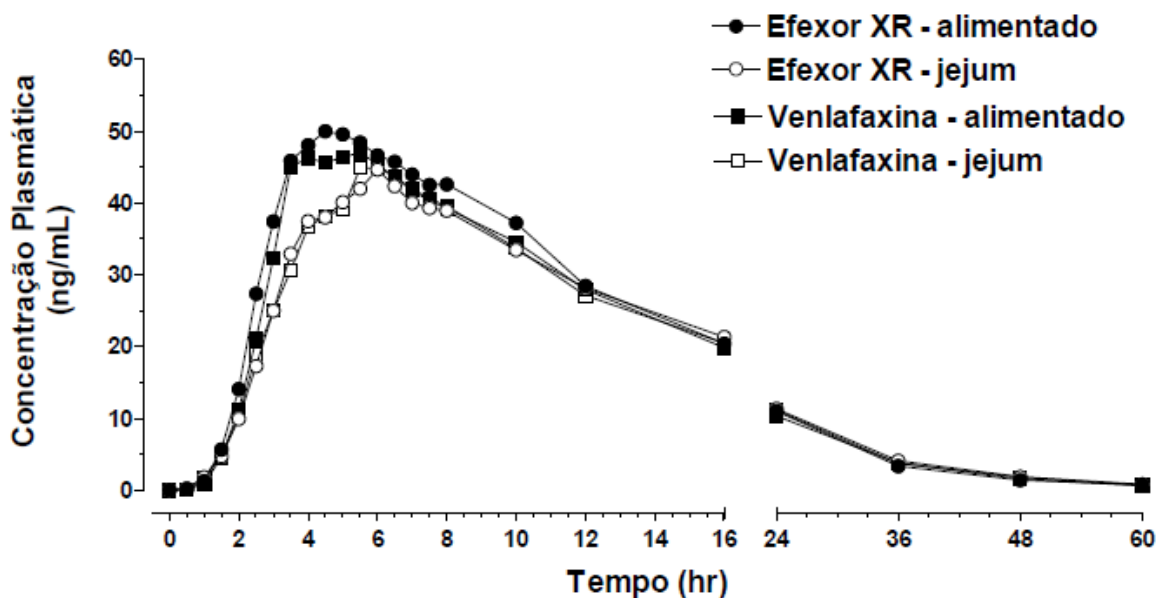
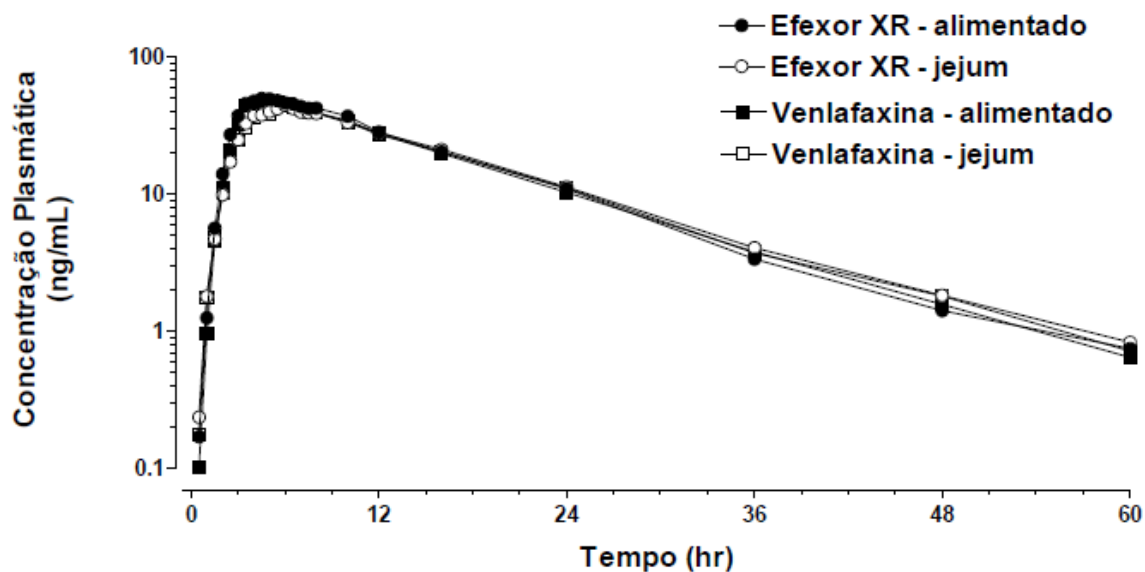




Figura 7 – Curva de concentração plasmática média da venlafaxina versus tempo (até 60 horas) após administração oral única em 33 voluntários saudáveis.



De acordo com o FDA e ANVISA, formulações farmacêuticas são consideradas bioequivalentes quando a razão das médias de  $C_{max}$  e  $ASC_{último}$  apresentarem-se entre 80–125% (considerando um intervalo de confiança de 90%) (FDA, 2002; BRASIL, 2003a).

Tabela 9 - Biodisponibilidade comparativa média: Teste versus o medicamento de Referência sob condições de jejum

Razão Teste/Referência	Ponto médio [%]	Intervalo de Confiança de 90% [%]	Bioequivalência
$C_{max}$	103,26	96,36 – 110,66	SIM
$ASC_{(0-túltimo)}$	99,47	95,64 – 103,45	SIM
$ASC_{inf}$	99,49	95,74 – 103,39	SIM

A média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% foram determinados para  $C_{max}$ ,  $ASC_{(0-túltimo)}$  e  $ASC_{inf}$  medicamento Teste versus o medicamento de Referência sob condições de jejum; n = 33.

**Tabela 10 - Biodisponibilidade comparativa média: Teste versus o medicamento de Referência sob condições de alimentação**

Razão Teste/Referência	Ponto médio [%]	Intervalo de Confiança de 90% [%]	Bioequivalência
<b>C<sub>max</sub></b>	94,97	90,42 – 99,75	SIM
<b>ASC<sub>(0-túltimo)</sub></b>	96,85	93,25 – 100,6	SIM
<b>ASC<sub>inf</sub></b>	96,68	93 – 100,5	SIM

A Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% foram determinados para C<sub>max</sub>, ASC<sub>(0-túltimo)</sub> e ASC<sub>inf</sub> medicamento Teste versus o medicamento de Referência sob condições de alimentação; n = 33

Considerando que o intervalo de confiança de 90% para a razão geométrica de C<sub>max</sub> e ASC<sub>último</sub> está dentro do intervalo (80-125%) estabelecido pelas Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration Agency* (FDA) conclui-se que a formulação venlafaxina 75 mg cápsula de liberação prolongada elaborada por DIFFUCAP é bioequivalente a formulação Efexor XR® 75 mg cápsula de liberação prolongada (Wyeth) para a velocidade e extensão de absorção (Tabela 9 e 10).



---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos parâmetros farmacocinéticos da venlafaxina referência e teste após a administração de duas formulações de 75mg em voluntários sadios em estado jejum e alimentados mostrou que a alimentação não influenciou na biodisponibilidade de ambas as formulações estudadas e as mesmas apresentaram resultados semelhantes, sendo consideradas bioequivalentes no estado alimentado e jejum, estando de acordo com as especificações das agências reguladoras (FDA e ANVISA), que estipulam que a razão entre as médias de  $C_{max}$  e de  $ASC_{último}$  situem-se entre 80 e 125%, considerando um intervalo de confiança de 90%.

Em relação aos eventos adversos, comparando os dados, nenhuma diferença encontrada foi estatisticamente significativa entre o período jejum e alimentado, porém o número de voluntários pode ter sido pequeno para poder ser feita esta relação, podendo este fator ser considerado como uma limitação deste estudo.

As formulações de venlafaxina nas doses utilizadas (75 mg) demonstraram boa tolerabilidade por parte dos voluntários, bem como segurança terapêutica, visto que não acarretaram reações adversas graves.

A metodologia analítica foi considerada adequada para a determinação das concentrações séricas de venlafaxina, uma vez que se mostrou precisa, exata, específica e reprodutível.



---

## CONCLUSÃO

## 6 CONCLUSÃO

A alimentação não influenciou a biodisponibilidade da venlafaxina referência e teste.

As formulações estudadas, cápsulas de liberação prolongada de venlafaxina (produto teste produzido pela DIFFUCAP; produto referência: Efexor XR®, produzido pela Wyeth) apresentaram biodisponibilidades semelhantes, quando administradas em dose única de 75 mg, por via oral a voluntários sadios de ambos os sexos, em jejum e alimentados, sendo então consideradas bioequivalentes para a velocidade e extensão de absorção.



---

## REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

ALEXANDER, J.; NILSEN, A. Venlafaxine-induced delirium. [Australian and New Zealand Journal of Psychiatry](#), v. 45. n. 7, p. 598, 2011.

ARDAKANI, Y. H.; FOROUMADI, A.; ROUINI, M.R. Development and validation of a rapid HPLC- fluorescence method for simultaneous determination of venlafaxine and its major metabolites in human plasma. **Daru Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 2, p. 97-102, 2010.

ARYAL, B.; ARYAL, D.; KIM, E. J.; KIM, H. G. Pharmacokinetics of venlafaxine and its major metabolite o-desmethylvenlafaxine in freely moving mice using automated dosing/sampling system. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 44, n. 1, p. 20-25, 2012.

AYO, J. A.; AGU, H. Food and drug interactions: its side effects. **Nutrition & Food Science**, v. 35, n. 4, p. 243-252, 2005.

BAILEY, D. G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 645-655, 2010.

BARROS, M. B. A.; FRANCISCO, P. M. S. B.; ZANCHETTA, L. M.; CESAR, C. L. G. Trends in social and demographic inequalities in the prevalence of chronic diseases in Brazil. PNAD: 2003- 2008. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.9, 2011.

BAUER, M.; WHYBROW, P. C.; ANGST, J.; VERSIANI, M.; MÖLLER, H. J. Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para



tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 17-57, 2009.

BRASIL. Resolução Nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003a.

BRASIL. Resolução RE nº 896, de 29 de maio de 2003. Guia para provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003b.

BRASIL. Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 24 abr. 2006.

BUSHRA, R.; ASLAM, N.; KHAN, A. Y. Food-Drug Interactions. **Oman Medical Journal**, v. 26, n. 2, p. 77-83, 2011.

CANGA, A. G.; MARTÍNEZ, N. F.; PRIETO, A. M. S.; VIEITEZ, J. J. G.; LIÉBANA, M. J. D.; LÁIZ, R. D.; VEGA, M. S. Dietary fiber and its interaction with drugs. **Nutrición Hospitalaria**, v. 25, n. 5, p. 535-539, 2010.

CASTRÉN, E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 4, p. 58-64, 2004.

CHACHAMOVICH, E.; STEFANELLO, S.; BOTEGA, N.; TURECKI, G. Quais são os recentes achados clínicos sobre a associação entre depressão e suicídio?

**Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, supl. 1, p.18-25, 2009.

CHEN, B.; DOWLATSHAHI, D.; MACQUEEN, G. M.; WANG, J. F.; YOUNG, L.T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. **Biological Psychiatry**, v. 50, p. 260–265, 2001.

CHHALOTIYA, U. K.; PATEL, H. B.; BHATT, K. K. Development and validation of an ultra performance liquid chromatography method for venlafaxine hydrochloride in bulk and capsule dosage form. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 72, p. 814-818, 2010.

CIPRIANI, A.; GEDDES, J. R.; BARBUI, C. Venlafaxine for major depression: More evidence that risks outweigh benefits for most patients? **BMJ**, v. 334, p. 215-216, 2007.

COUPLAND, N. J.; OGILVIE, C. J.; HEGADOREN, K. M.; SERES, P.; HANSTOCK, C. C.; ALLEN, P. S. Decreased Prefrontal *Myo*-Inositol in Major Depressive Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, p.1526–1534, 2005.

CUSTODIO, J. M.; WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 6, p. 717-733, 2008.

DANJOU, P.; HACKETT, D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. **International Clinical Psychopharmacology**, v.10, Suppl. 2, p. 15-20, 1995.

DRESSER, G. K.; BAILEY, D. G. The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 33, Suppl. 2, p.10–16,

2003.

DRESSMANA, J. B.; REPPASB, C. In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 11, Suppl. 2, p. 73-80, 2000.

DREVETS, W. C. Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 1121, p. 499–527, 2007.

DREVETS, W. C. Prefrontal Cortical-Amygdalar Metabolism in Major Depression. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 877, n. 1, 2006

DRZYZGA, L. R.; MARCINOWSKA, A.; OBUCHOWICZ, E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: A review of clinical and experimental studies. **Brain Research Bulletin**, v. 79, p. 248–257, 2009.

DSM-IV-TR™: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

DUMAN, R. Role of Neurotrophic Factors in the Etiology and Treatment of Mood Disorders. **NeuroMolecular Medicine**, v. 5, p.11-25, 2004.

EVANS, A. M. Influence of Dietary Components on the Gastrointestinal Metabolism and Transport of Drugs. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 22, n. 1, p. 131-136, 2000.

FARCHIONE, T. R.; MOORE, G. J.; ROSENBERG, D. R. Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Pediatric Major Depression. **Biological**

**Psychiatry**, v. 52, p. 86–92, 2002.

FLECK, M. P. A.; BERLIM, M. T.; LAFER, B.; SOUGEY, E. B.; PORTO, J. A. D.; BRASIL, M. A.; JURUENA, M. F.; HETEM, L. A. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p. 114-122, 2003.

FLECK, M.P.; MORENO, R.; ANDRADE, A.G.; BOTTINO, C.M.C.; KERR-CORRÊA, F. A eficácia do milnaciprano em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior não respondedores ao tratamento com ISRSs: um estudo aberto de 12 semanas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 241-245, 2010.

FLEISHER, D.; [LI, C.](#); [ZHOU, Y.](#); [PAO, L. H.](#); [KARIM, A.](#) Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, p. 233-254, 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies: Draft Guidance for Industry. Bethesda, 1997.

FURLOW, B. Understanding the interaction between food and treatment. **Oncology Nurse Advisor**, p. 29-34, Aug./Sept. 2010.

GENSER, D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. **Annals of Nutrition and Metabolism** , v. 52, Suppl. 1, p. 29-32, 2008.

GRIMM, S.; BECK, J.; SCHUEPBACH, D.; HELL, D.; BOESIGER, P.; BERMPOHL, F.; NIEHAUS, L.; BOEKER, H.; NORTHOFF, G. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major

Depressive Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 63, p. 369–376, 2008.

GUIDANCE FOR INDUSTRY: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products. Bethesda: Food and Drug Administration. Center for Drug evaluation and Research (CDER), 2002.

GUIDANCE FOR INDUSTRY: Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. Bethesda: US Dept of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, 2002.

HARRIS, R. Z.; JANG, G. R.; TSUNODA, S. Dietary Effects on Drug Metabolism and Transport. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, n. 13, p. 1071-1088, 2003.

HARVEY, A. T.; RUDOLPH, R. L.; PRESKORN, S. H. Evidence of the Dual Mechanisms of Action of Venlafaxine. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, p. 503-509, 2000.

HARVEY, P. O.; FOSSATI, P.; POCHON, J. B.; LEVY, R.; LEBASTARD, G.; LEHÉRICY, S.; ALLILAIRE, J. F.; DUBOIS, B. Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. **NeuroImage**, v. 26, p. 860–869, 2005.

HARVEY, P. O.; LE BASTARD, G.; POCHON, J. B.; LEVY, R.; ALLILAIRE, J. F.; DUBOIS, B.; FOSSATI, P. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 38, p. 567–576, 2004.

HEGADOREN, K.; NORRIS, C.; LASIUK, G.; SILVA, D. G. V.; CHIVERS-WILSON, K. The many faces of depression in primary care. **Texto Contexto**

**Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 155-64. 2009.

HODGMAN, M. J.; MARTIN, T. G.; KRENZELOK, E. P. Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. **Human and Experimental Toxicology**, v.16, p. 14-17, 1997.

HOLLIDAY, S. M.; BENFIELD, P. Venlafaxine: A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. **Drugs**, v. 49, p. 280-294, 1995.

HOMERO DE SOUZA FILHO, J.; BONIFÁCIO, F. N; BEDOR, D. C. G; RAMOS, V. L; SOUSA, C. E. M; SARDÓN, L. L. F; GONÇALVES, T. M; MOREIRA, R. C. D; LEAL, L. B; SANTANA, D. P. Relative Bioavailability of Two Formulations of Venlafaxine Extended-Release 75-mg Capsules in Healthy Brazilian Male Volunteers: A Single-Dose, Randomized- Sequence, Open-Label, Two-Period Crossover Study in the Fasting and Fed States. **Clinical Therapeutics**, v. 32, n. 12, 2010.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J. Superposição entre depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, Suppl. 1, p. 19-26, 2007.

KANG, S. P.; RATAIN, M. J. Inconsistent Labeling of Food Effect for Oral Agents across Therapeutic Areas: Differences between Oncology and Non-Oncology Products. **Clinical Cancer Research**, v. 16, n. 17, p. 4446-4451, 2010.

KAREGE, F.; BONDOLFI, G.; GERVASONI, N.; SCHWALD, M.; AUBRY, J. M.; BERTSCHY, G. Low brain-derived neurotrophic factor (bdnf) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet bdnf release unrelated to platelet reactivity. **Biological Psychiatry**, v.57, p.1068–1072, 2005.

KAUPPILA, T. **Atmospheric Pressure Photoionization-Mass Spectrometry** (Academic Dissertation) - University of Helsinki, Helsinki, 2004.

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; KORETZ, D.; MERIKANGAS, K. R.; RUSH, A. J.; WALTERS, E. E.; WANG, P. S. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. **JAMA**, v.289, n. 23 p. 3095 – 3105, 2003.

KNORRING, L. V.; ÅKERBLAD, A. C.; BENGTSSON, F.; CARLSSON, A.; EKSELIUS, L. Cost of depression: effect of adherence and treatment response. **European Psychiatry**, v. 21, p. 349–354, 2006.

LENTZ, K. A. Current Methods for Predicting Human Food Effect. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 282-288, 2008.

LICEA-PEREZ, H.; [WANG, S.](#); [BOWEN, C. L.](#); [YANG, E.](#) A semi-automated 96-well plate method for the simultaneous determination of oral contraceptives concentrations in human plasma using ultra performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 852, n. 1/2, p. 69-76, 2007.

LONG, C.; [CRIFASI, J.](#); [MAGINN, D.](#); [GRAHAM, M.](#); [TEAS, S.](#) Comparison of analytical methods in the determination of two venlafaxine fatalities. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 21, p. 166-169, 1997.

LOPES, E. M.; CARVALHO, R. B. N.; FREITAS, R. M. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes

Hospitalizados. **Einstein**, v. 8, p. 298-302, 2010.

LUNG, D.; [CUEVAS, C.](#); [ZAID, U.](#); [ANCOCK, B.](#) Venlafaxine Pharmacobezoar Causing Intestinal Ischemia Requiring Emergent Hemicolectomy. **Journal of Medical Toxicology**, v.7, p. 232-235, 2011.

LUPPA, M.; HEINRICH, S.; ANGERMEYER, M. C.; KÖNIG, H. H.; RIEDEL-HELLER, S. G. Cost-of-illness studies of depression: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 98, p. 29–43, 2007.

MACDONALD, L.; FOSTER, B. C.; AKHTAR, H. Food and Therapeutic Product Interactions – A Therapeutic Perspective. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 367-377, 2009.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, Suppl. 1, p. 27-32, 2007.

MARTINEZ, C.; [ASSIMES, T. L.](#); [MINES, D.](#); [DELL'ANIELLO, S.](#); [SUISSA, S.](#) Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. **BMJ**, v. 340, n. 249, p. 1-9, 2010.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: A review of fundamentals. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 620-643, 2002.

MCCABE, B. J. Prevention of food–drug interactions with special emphasis on older adults. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, V. 7, P.



21-26, 2004.

MELLO, A. F.; JURUENA, M. F.; PARIANTE, C. M.; TYRKA, A. R.; PRICE, L. H.; CARPENTER, L. L.; PORTO, J. A. D. Depressão e estresse: existe um endofenótipo? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.29, Suppl. 1, p. 13-18, 2007.

MORTON, W. A.; SONNE, S. L.; VERGA, M. A. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 29, p. 387-395, 1995.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista de Nutrição**, v. 15, n. 2, p. 223-238, 2002.

NASCIMENTO, D. F. **Quantificação de fármacos com atividade antimicrobiana em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (lc-ms/ms): aplicação em estudos de farmacocinética comparada.** 206 f. Tese (Doutorado em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

NEUHOFEL, A. L.; WILTON, J. H.; VICTORY, J. M.; HEJMANOWSKI, L. G.; AMSDEN, G. W. Lack of Bioequivalence of Ciprofloxacin When Administered with Calcium-Fortified Orange Juice: A New Twist on an Old Interaction. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 461-466, 2002.

NOCK, M. K.; BORGES, G.; BROMET, E. J.; ALONSO, J.; ANGERMEYER, M.; BEAUTRAIS, A.; BRUFFAERTS, R.; CHIU, W. T.; GIROLAMO, G.; GLUZMAN, S.; GRAAF, R.; GUREJE, O.; HARO, J. M.; HUANG, Y.; KARAM, E.; KESSLER, R. C.; LEPINE, J. P.; LEVINSON, D.; MEDINA-MORA, M. E.; ONO, Y.; POSADA-VILLA, J.; WILLIAMS, D. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. **The British Journal of**

**Psychiatry**, v. 192, p. 98–105, 2008.

OLIVEIRA; R. A.; [CUNHA, G. M.](#); [BORGES, K. D.](#); [BRUIN, G. S.](#); [SANTOS-FILHO, E. A.](#); [VIANA, G. S.](#); [BRUIN, V. M.](#) The effect of venlafaxine on behaviour, body weight and striatal monoamine levels on sleep-deprived female rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 79, p. 499-506, 2004.

OLVER, J. S.; BURROWS, G. D.; NORMAN, T. R. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 19, p. 9-16, 2004.

PALAZIDOU, E. The neurobiology of depression. **British Medical Bulletin**, v. 101, p. 127–145, 2012.

PARKER, G.; BROTCHE, H. Depressão maior suscita questionamento maior. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 31 (supl I), p. 3-6, maio, 2009.

PENG, J.; LIUA, J.; NIE, B.; LI, Y.; SHAN, B.; WANG, G.; LI, K. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. **European Journal of Radiology**, v. 80, p. 395–399, 2011

PLESNIČAR, B. K. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. **Psychiatria Danubina**, v. 22, n. 3, p. 413–417, 2010.

POWEL, V. B. I.; ABREU, N.; OLIVEIRA, I. R.; SUDAK, D. Terapia cognitivo-comportamental da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, supl.

2, p. S73-80, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina: estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 59-68, 2006.

RICHARDS, D. Prevalence and clinical course of depression: A review. **Clinical Psychology**, v. 31, p. 1117–1125, 2011.

RODRIGUEZ-FRAGOSO, L.; MARTÍNEZ-ARISMENDI, J. L.; OROZCO-BUSTOS, D.; REYES-ESPARZA, J.; TORRES, E.; BURCHIEL, W. B. Potential Risks Resulting from Fruit/Vegetable–Drug Interactions: Effects on Drug-Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 4, p. 112-114, 2011.

SABLJIĆ, V.; RUŽIĆ, K.; RAKUN, R. Venlafaxine withdrawal syndrome. **Psychiatria Danubina**, v. 23, n. 1, p. 117-119, 2011.

SCRIPTURE, C. D.; FIGG, W. D. Drug interactions in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, p. 546-558, 2006.

SHAH, G. R.; [THAKER, B. T.](#); [SURATI, K. R.](#); [PARABIA, M. H.](#) Simultaneous Determination of Venlafaxine and Its Main Active Metabolite O-Desmethyl Venlafaxine in Rat Plasma by LC-MS/MS. **Analytical sciences**, v. 25, p. 1207-1210, 2009.

SHELIN, Y. I. Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain. **Biological Psychiatry**, v. 54, p. 338–352, 2003.

SHIMIZU, E.; HASHIMOTO, K.; OKAMURA, N.; KOIKE, K.; KOMATSU, N.; KUMAKIRI, C.; NAKAZATO, M.; WATANABE, H.; SHINODA, N.; OKADA, S. I.; IYO, M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. **Biological Psychiatry**, v. 54, p.70–75, 2003.

SILVA, L. D.; SCHUTZ, V.; PRAÇA, B. F. M.; SANTOS, M. E. R. Interação fármaco - nutrição enteral: uma revisão para fundamentar o cuidado prestado pelo enfermeiro. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 18, n. 2, p. 304-310, 2010.

SOBOCKI, P.; [EKMAN, M.](#); [OVANFORS, A.](#); [KHANDKER, R.](#); [JÖNSSON, B.](#) The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. **International Journal of Clinical Practice**, v. 64, n. 4, p. 623–632, 2008.

SOLANS, A.; [CARBÓ, M. L.](#); [PEÑA, J.](#); [NADAL, T.](#); [IZQUIERDO, I.](#); [MERLOS, M.](#) Influence of Food on the Oral Bioavailability of RUPATADINE Tablets in Healthy Volunteers: A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover Study. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 5, p. 900-908, 2007.

SPINA, E.; SANTORO, V.; D'ARRIGO, C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 7, p. 1206-1227, 2008.

STAHL, S. M.; [GRADY, M. M.](#); [MORET, C.](#); [BRILEY, M.](#) SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes

of Antidepressants. **CNS Spectrums**, v. 10, n. 9, p. 732-747, 2005.

SUCAR, D. D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 134-137, 2000.

SZAKÁCS, R.; JANKA, Z.; KÁLMÁN, J. The “blue” side of glutamatergic neurotransmission: NMDA receptor antagonists as possible novel therapeutics for major depression. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, v. 14, n. 1, p. 29-40, 2012.

TAMAYO, J. M.; ROVNER, J.; MUÑOZ, R. La importancia de la detección y el tratamiento de los síntomas somáticos en pacientes latinoamericanos con depresión mayor. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 182-187, 2007.

TENG, C. T.; HUMES, E. C.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005.

THERON, H. B.; [COETZEE, C.](#); [SUTHERLAND, F. C.](#); [WIESNER, J. L.](#); [SWART, K. J.](#) Selective and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of levonorgestrel in human plasma. **Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 813, n. 1/2, p. 331-336, 2004.

TORRES, N. V. J.; CRESPO, I. R.; SOLAZ, M. B.; MARÍ, A. A.; ARENAS, V. J. Interacción de los antineoplásicos orales con los alimentos: revisión sistemática. **Nutrición Hospitalaria**, v. 24, n.3, p. 260-272, 2009.

TRAN, P. H. L.; [TRAN, T. T.](#); [PARK, J. B.](#); [LEE, B. J.](#) Controlled Release Systems Containing Solid dispersions: Strategies and Mechanisms.

**Pharmaceutical Research**, v. 28, p. 2353-2378, 2011.

TROY, S. M.; DILEA, C.; MARTIN, P. T.; ROSEN, A. S.; FRUNCILLO, R. J.; CHIANG, S. T. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. **Current Therapeutic Research**, v. 58, n. 8, p. 492-503, 1997.

TROY, S. M.; [PARKER, V. D.](#); [FRUNCILLO, R. J.](#); [CHIANG, S. T.](#) The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 35, p. 404-409, 1995

TZANAVARAS, P. D.; VERDOUKAS, A.; THEMELIS, D. G. Development and validation of a flow-injection assay for dissolution studies of the anti-depressant drug venlafaxine. **Analytical Sciences**, v. 21, p. 1515-1518, 2005

TZANGA, R. F.; HONG, C.J.; LIOU, Y. J.; YU, Y. W. Y.; CHEN, T. J.; TSAI, S. J. Association study of *p11* gene with major depressive disorder, suicidal behaviors and treatment response. **Neuroscience Letters**, v. 447, p. 92–95, 2008.

UWAI, Y.; OZEKI, Y.; ISAKA, T.; HONJO, H.; IWAMOTO, K. Inhibitory Effect of Caffeic Acid on Human Organic Anion transporters hOAT1 and hOAT3: A Novel Candidate for FoodDrug Interaction. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 26, n. 5, p. 486-493, 2011.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008.

VYTHILINGAM, H. M.; CHARLES, C.; TUPLER, L. A.; BLITCHINGTON, T.;

KELLY, L.; KRISHNAN, K. R. R. Focal and Lateralized Subcortical Abnormalities in Unipolar Major Depressive Disorder: An Automated Multivoxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. **Biological Psychiatry**, v.54, p. 744-750, 2003.

WAL, P.; KUMAR, B.; BHANDARI, A.; RAI, A. K.; WAL, A. Bioanalytical Method Development –Determination of Drugs in Biological Fluids. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 2, n. 10, p. 333-347, 2010.

WALLACE, A. W.; AMSDEN, G. W. Is It Really OK to Take This with Food? Old Interactions with a New Twist. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 437-443, 2002.

WALTER, H.; WOLF, R. C.; SPITZER, M.; VASIC, N. Increased left prefrontal activation in patient with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. **Journal of Affective Disorders**, v. 101, p. 175–185, 2007.

WELLAGE, L.S.; KIRKING, D.M.; ASCIONE, F.J.; GAITHER, C.A. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 41, n. 6, p. 856-867, 2001.

WON, C. S.; OBERLIES, N. H.; PAINE, M. F. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. **Current Drug Metabolism**, v. 11, n. 9, p. 778-792, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines**. Geneva, 1992.

WRIGHT, C. W.; [AIKMAN, M. S.](#); [WERTS, E.](#); [SEABOLT, J.](#); [HAEUSLER, J. M.](#) Bioequivalence of Single and Multiple Doses of Venlafaxine Extended-Release Tablets and Capsules in the Fasted and Fed States: Four Open-Label, Randomized Crossover Trials in Healthy Volunteers. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 11, p. 2722-2734, 2009.

WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.

YAHEYA, M.; ISMAIL, M. Drug-food interactions and role of pharmacist. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 2, n. 4, 2009.

YIRMIYA, R.; POLLAK, Y.; MORAG, M.; REICHENBERG, A.; BARAK, O.; AVITSUR, R. *et al.* Illness, cytokines, and depresión. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 917, p. 478-487, 2000.





---

# APÊNDICES

## **APÊNDICE A**

### **DIETA OFERECIDA AOS VOLUNTÁRIOS**

**APÊNDICE A – DIETA OFERECIDA AOS VOLUNTÁRIOS****CEIA (21:30h )**

Suco	1 copo de 200 mL
Esfirra	4 esfirras de queijo

**DESJEJUM (15 minutos antes da administração do medicamento )**

logurte de Morango	1 copo de 200 mL
Sanduche	2 pães de forma com requeijão + 1 fatia de queijo mussarela + 2 fatias de blanquet de peru

**ALMOÇO**

Suco de caju	1 copo de 200 mL
Refeição	1 quentinha terceirizada composta de: arroz, feijão, peito de frango, salada
Sobremesa	1 copo de 150 mL (pequeno) de sorvete de creme

**LANCHE DA TARDE**

Suco de laranja	1 copo de 200 mL
Bolo e bolacha	5 bolachas Cream Cracker + 1 fatia de bolo simples

**JANTAR**

Suco de morango	1 copo de 200 mL
Refeição	1 quentinha terceirizada composta de: arroz, feijão, peito de frango, salada
Sobremesa	1 copo de 150 mL (pequeno) de sorvete de creme

**CEIA**

Suco de uva	1 copo de 200 mL
Esfirra	3 esfirras de queijo

**DESJEJUM**

Suco de goiaba	1 copo de 200 mL
Sanduche	1 pão de hambúrguer com margarina + 1 fatia de queijo mussarela + 2 fatias de blanquet de peru

## **APÊNDICE B**

### **TERMO DE RECRUTAMENTO**

## APÊNDICE B - TERMO DE RECRUTAMENTO

### Termo de Recrutamento

Você está sendo convidado a participar de um processo de recrutamento de voluntários para um projeto de pesquisa clínica. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos deste processo sejam esclarecidos.

Coordenadores: Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes e Fernando Antonio Frota Bezerra, da Unidade de Farmacologia Clínica- UNIFAC - UFC.

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário de um processo de recrutamento para um projeto de pesquisa clínica a ser realizado na Unidade de Farmacologia Clínica - UNIFAC - UFC. O abaixo-assinado está ciente que:

I - A sua participação neste processo de recrutamento tem como objetivo avaliar suas condições de saúde para possível participação em um projeto de pesquisa clínica.

II - Será submetido aos seguintes procedimentos:

- 1) Participação em uma reunião onde será esclarecido como se realiza um ensaio clínico e quais os procedimentos envolvidos;
- 2) Realização de um Eletrocardiograma (ECG) para avaliação cardiológica;
- 3) Realização de exames laboratoriais de acordo com o protocolo do estudo.

III - Obteve todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre a participação no referido estudo.

IV - Tem a liberdade de desistir ou interromper a participação no processo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação, e que esta desistência não implicará em qualquer penalidade.

V - Os resultados obtidos durante o processo serão mantidos em sigilo.

VI - A Unidade de Farmacologia Clínica fornecerá informação ao voluntário e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao processo, quando solicitado pelo mesmo.

VII - É condição indispensável, para participação no processo, que o voluntário esteja em boa saúde e, portanto, caso durante a etapa de recrutamento, a avaliação clínica e/ou os exames laboratoriais não estiverem dentro dos limites de normalidade, você será dispensado com os devidos esclarecimentos e orientação médica.

VIII - Caso esteja sob tratamento médico no momento, ou esteja fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações, ou tenha participado de qualquer outro ensaio clínico no período de 180 dias antes da assinatura deste termo de seleção prévia, você não poderá participar do ensaio clínico.

IX - Caso seja selecionado para participar do estudo, você fará uma nova entrevista antes da internação e nesta serão fornecidos os dados do estudo em questão. Caso você concorde em participar, deverá assinar um outro termo denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes da administração da medicação.

X - A participação neste processo de recrutamento não dará direito a ressarcimento.

XI - A participação neste processo não implica que você será selecionado para participar do ensaio clínico, uma vez que serão reavaliados todos os critérios que permitam a sua participação ou não no estudo.

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_  
Assinatura do investigador

## **APÊNDICE C**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## **APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Estudo de Biodisponibilidade entre uma Formulação de Venlafaxina Cápsulas de liberação prolongada de 75 mg, Produzidos pela DIFFUCAP, (formulação teste), versus uma Formulação de Venlafaxina cápsulas de liberação prolongada de 75 mg, Produto de Referência da Wyeth (Efexor XR®) em Voluntários Sadios de Ambos os Sexos, em jejum e alimentados.**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG nº \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos Médicos Pesquisadores Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes, Prof. Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra, Dra. Jonaína Costa de Oliveira e Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, do Fisioterapeuta Pesquisador Cleber Soares Pimenta Costa, dos Farmacêuticos Pesquisadores Demétrius Fernandes do Nascimento e Andréa Vieira Pontes, do Nutricionista Pesquisador Valden Luis Matos Capistrano Junior, das Enfermeiras Pesquisadoras Ana Lourdes Almeida e Silva Leite e Gilmara Holanda da Cunha e da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado está ciente que:

### **NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO**

O objetivo da pesquisa é verificar se o comprimido contendo 75 mg de Venlafaxina produzido pela DIFFUCAP (formulação teste) atinge níveis no sangue equivalentes ao comprimido contendo 75 mg de Venlafaxina (Efexor®) produzido pela Wyeth (formulação referência). Você receberá as medicações, quatro ocasiões diferentes. Em duas das quatro ocasiões você receberá as medicações após alimentação padronizada. A ordem que você tomará cada medicação obedecerá a um sorteio.

### **PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES**

Antes de sua participação no estudo e após a sua participação você será convidado a ir à Unidade de Farmacologia Clínica para avaliar a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento.

Durante a visita serão coletadas amostras de sangue e urina para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue completo como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); bioquímica sangüínea (glicose no sangue, proteínas totais, albumina, transaminases oxalacética (AST) e pirúvica (ALT), creatinina, uréia, ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, fosfatase alcalina e Bilirrubina total). Sumário de urina (Urina I). Exames para a hepatite B e C; AIDS (HIV 1 e HIV 2) e  $\beta$ HCG (para as mulheres), no sangue, serão realizados no pré-estudo.

Se você for considerado sadio para realizar o estudo, você será internado quatro vezes por aproximadamente 36 horas cada período, com intervalo de 7 dias. Em cada internamento:

a) será administrado 1 comprimido da formulação teste ou referência, acompanhado de 200 mL de água sem gás. Em dois dos quatro internamentos você receberá a formulação teste ou a referência com uma dieta padrão específica.

b) serão coletadas 23 amostras de sangue de 9 mL, cada, através de agulha introduzida em veia superficial para a dosagem do medicamento e mais uma amostra de 10 mL antes da administração da medicação para o controle do método de dosagem do medicamento no sangue.

c) será verificada sua pressão, pulso e temperatura, em intervalos regulares.

d) serão também servidas refeições padronizadas [ceia, na noite da internação (se não interferir com o jejum); café da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento; café da manhã no dia de alta] ou bebidas em horários preestabelecidos. Após a coleta de 24 horas você receberá alta da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC). Após a sua alta, você retornará à UNIFAC para a coleta de sangue de 36, 48 e 60 horas. Cerca de 454 mL de sangue será colhido durante todo o estudo.

A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 30 dias, a contar da primeira internação, após o processo de seleção.

## RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer fármacos ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de fármacos ou álcool e caso o investigador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de fármacos; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter doado 1500 mL (um litro e meio) no período de um ano antecedendo o estudo; c) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua RESPONSABILIDADE em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às internações na data e horários informados; b) **não engravidar, conforme orientação, durante a participação no estudo (desde a seleção até o pós-estudo)**; c) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação; d) tomar toda a medicação prevista; e) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos; f) retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização de coleta externa, consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

## POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A administração oral de Venlafaxina de maneira continuada pode causar reações leves como: náuseas, dor de cabeça, insônia, boca seca, tonturas. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de venlafaxina tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.



A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que freqüentemente resolve sem maiores problemas.

## **BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES**

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função do tratamento.

## **INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)**

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição. Eventuais custos decorrentes de internamentos e tratamentos hospitalares, bem como óbito, se comprovadamente decorrentes de reações adversas provocadas pelo produto sob investigação, serão de responsabilidade do Patrocinador do Estudo.

## **RESSARCIMENTO**

De acordo com valores previamente estabelecidos os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo despendido na realização do supracitado estudo clínico após a consulta de alta. Caso desista, ou seja, dispensado antes do estudo ser finalizado o voluntário receberá proporcionalmente ao tempo despendido, no final do estudo. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

Estima-se que, durante o período de sua participação no estudo, vocês terão como despesas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade de Farmacologia Clínica para internação e consultas, bem como coletas de amostras após a alta; ou ao laboratório de análises clínicas para a realização dos exames. Ainda deve ser prevista eventual visita posterior para acompanhamento de eventos adversos, se estes ocorrerem. O ressarcimento destas despesas já está incluído no valor estabelecido no item acima.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico desta Instituição.

Você obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

## **DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

## **CONTATOS E PERGUNTAS**

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366-8250) e solicitar que a mesma contate os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrarem em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê em Pesquisa da UFC, fone 3366-8338, para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo.

## **ASSINATURAS**

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo o também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>Nome do voluntário</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>
<b>Nome da pessoa que está obtendo o termo de consentimento</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>
<b>Nome da Testemunha (se o voluntário não souber ler)</b>	<b>Data</b>	<b>Assinatura</b>

**CONTROLE INTERNO**      **Nº do Estudo: 30/10**      **Nº do Voluntário: \_\_\_\_\_**

**TELEFONES PARA CONTATO**

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA	(85) 3366 8250
Profa. Maria Elisabete Amaral de Moraes, MD, PhD	(85) 3366.8346
Prof. Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD.	(85) 3366.8346
Prof. Fernando Antônio Frota Bezerra, MD, MSc	(85) 3366.8346
Jonaina Costa de Oliveira, MD.	(85) 3366 8346
Cléber Soares Pimenta Costa, BScPhysio	(85) 3366 8346
Valden Luis Matos Capistrano Júnior, Nut	(85) 3366 8346
Demétrius Fernandes do Nascimento BsPharm, MSc	(85) 3366 8346
Gilmara Holanda da Cunha RN, MSc.	(85) 3366.8346
Andréa Vieira Pontes, BsPharm, MSc	(85) 3366.8346
Francisco Vagnaldo Fachine MD, PhD.	(85) 3366.8346
Ana Lourdes Almeida e Silva Leite RN	(85) 3366 8346

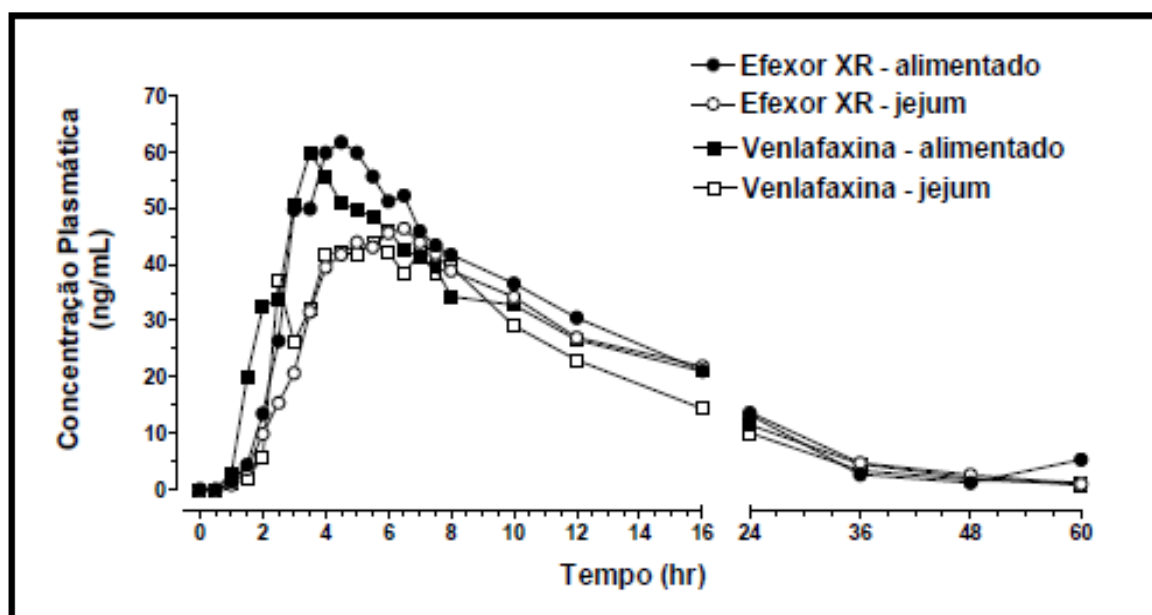
---

## **APÊNDICE D**

**CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO  
EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS  
FARMACOCINÉTICOS DE CADA VOLUNTÁRIO**

APÊNDICE D - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CADA VOLUNTÁRIO

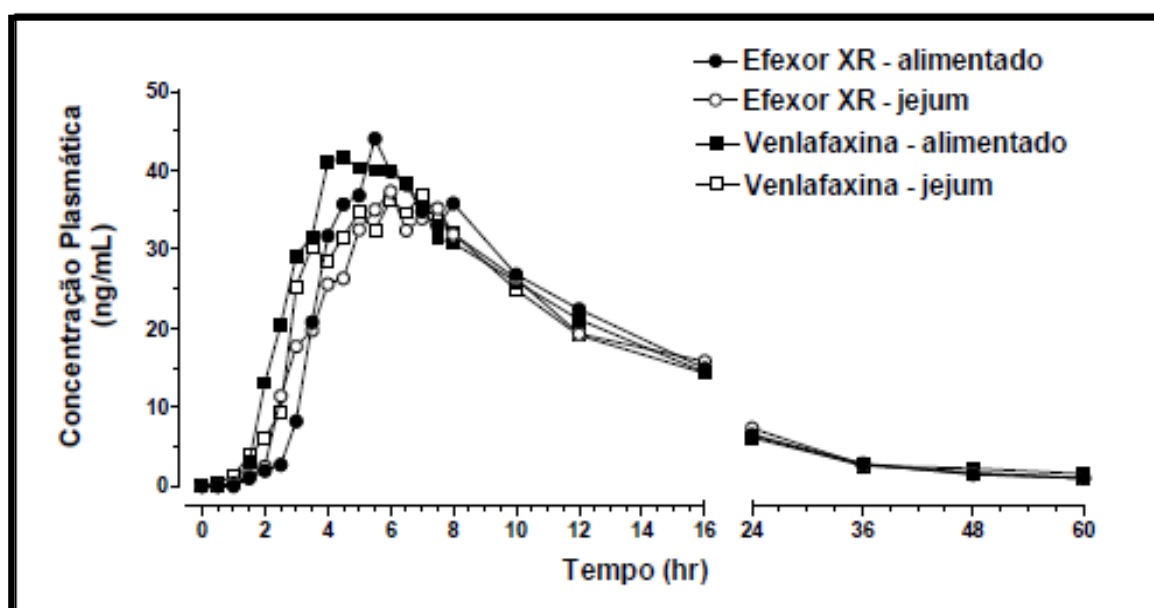
Voluntário 2 - EM270575F



Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 2

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	775,18	650,97	799,94	843,17
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	789,08	669,80	811,34	926,34
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	1,76	2,81	1,41	8,98
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	46,40	43,90	59,90	61,70
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,98	1,32	0,83	5,35
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,50	5,50	3,50	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,82	9,89	9,49	10,78
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,071	0,070	0,073	0,064

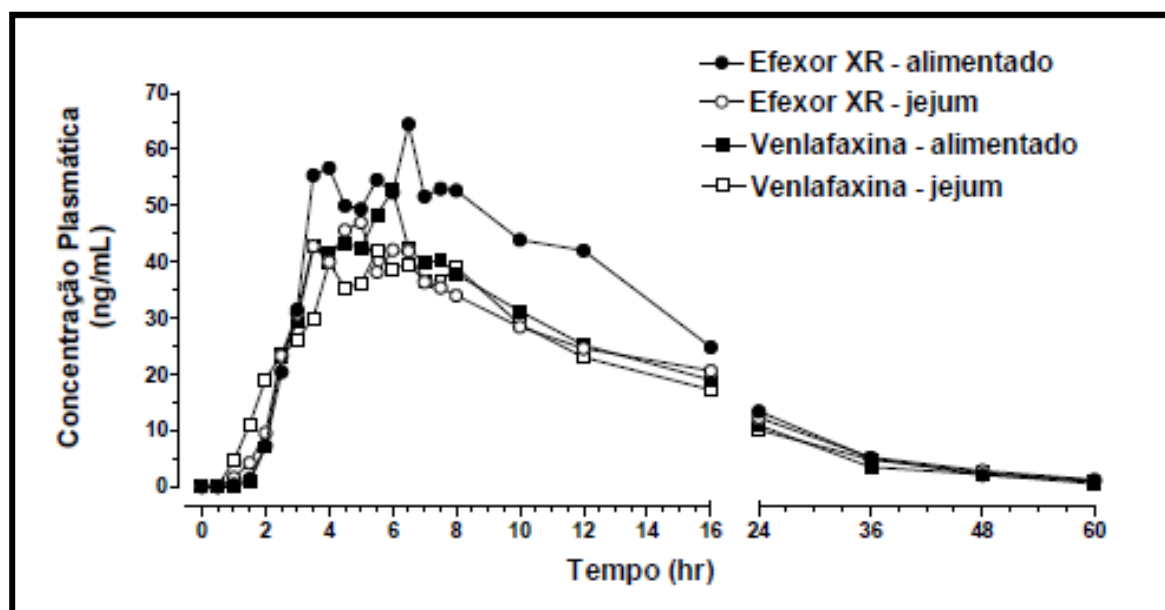
## Voluntário 3 - MV300788F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 3

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	524,99	533,76	542,69	574,46
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	549,10	557,75	556,56	597,70
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	4,39	4,30	2,49	3,89
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	36,90	37,30	44,0	41,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,01	1,00	1,02	1,54
T <sub>max</sub>	Hora (h)	7,00	6,00	5,50	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	16,55	16,63	9,43	10,46
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,042	0,042	0,074	0,066

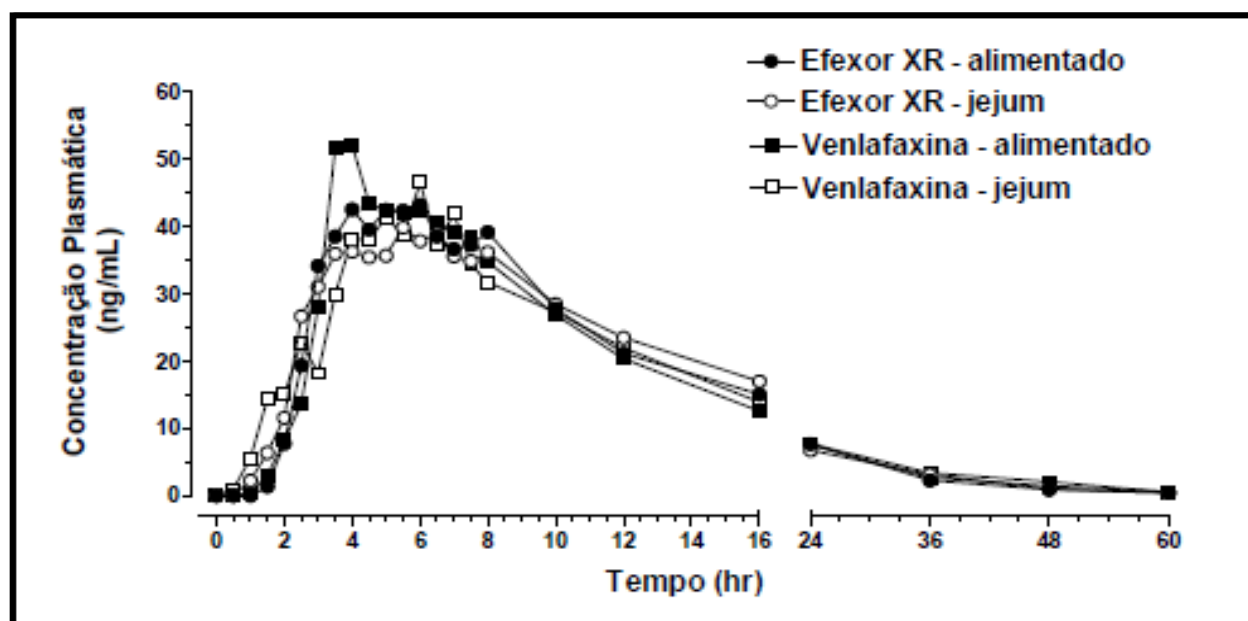
## Voluntário 4 - FN190170F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 4

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	742,92	684,46	706,95	928,87
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	762,53	701,59	714,04	942,20
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	2,57	2,44	0,99	1,41
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	47,00	41,80	52,80	64,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,24	1,07	0,55	0,99
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,00	5,50	6,00	6,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	10,96	11,10	8,88	9,36
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,063	0,062	0,078	0,074

## Voluntário 5 - NF 40385F

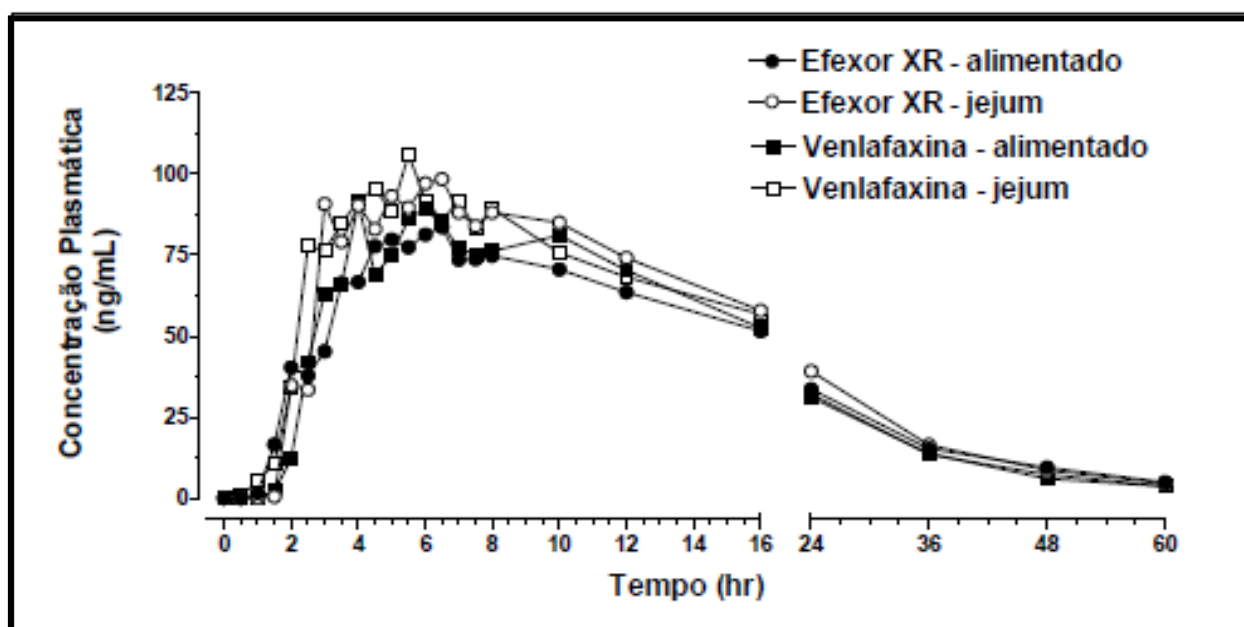


## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 5

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	601,83	599,55	589,60	586,98
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	608,04	604,59	595,10	595,72
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,02	0,83	0,92	1,47
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	46,60	39,90	43,30	52,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,48	0,43	0,48	0,60
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	5,50	6,00	4,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	8,94	8,14	7,99	10,07
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,078	0,085	0,087	0,069



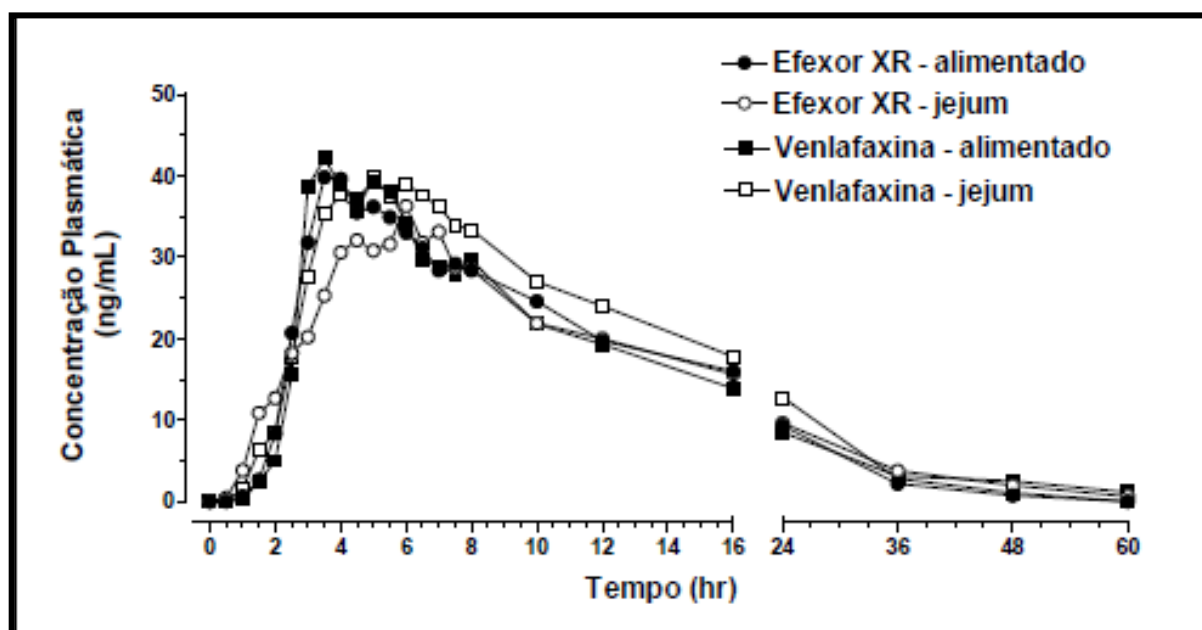
## Voluntário 6 - CL030290F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 6

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	2050,10	1913,15	1770,76	1810,73
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	2134,60	1982,08	1829,66	1904,68
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	3,96	3,48	3,22	4,93
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	98,40	106,00	91,00	83,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	4,53	3,71	3,74	4,99
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,50	5,50	4,00	6,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	12,93	12,88	10,91	13,05
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,054	0,054	0,064	0,053

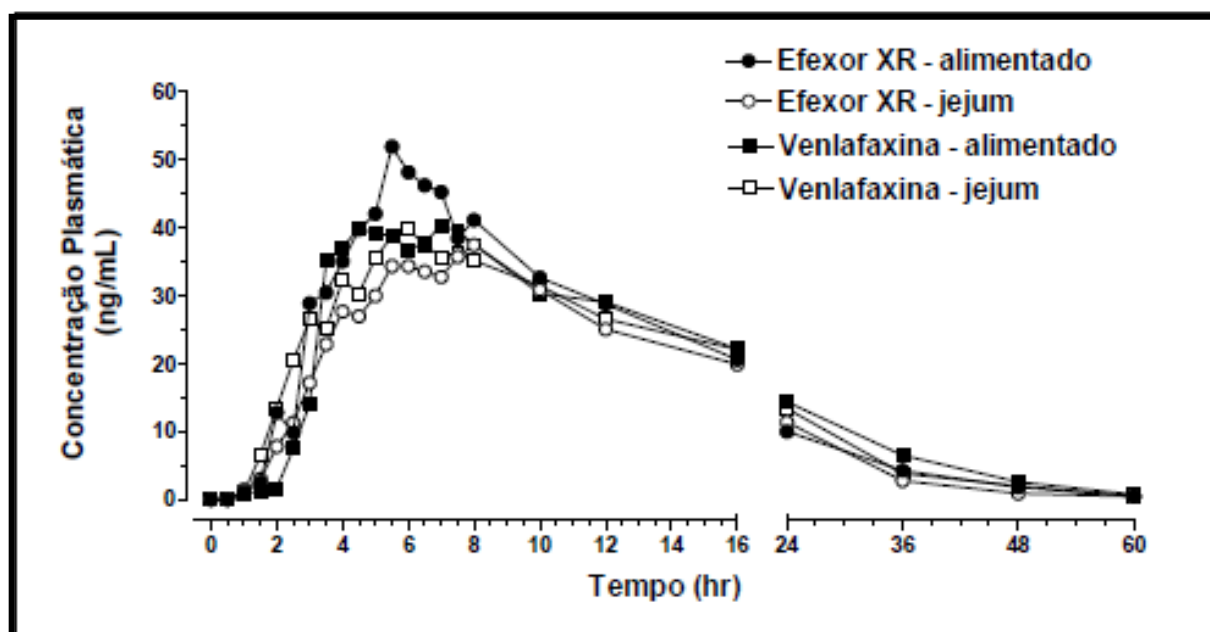
## Voluntário 7 - AC060367F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 7

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	48	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	575,88	639,99	570,69	549,60
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	584,81	653,04	589,07	558,09
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,53	2,00	3,12	1,52
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	36,30	39,80	42,10	39,80
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,63	1,09	1,14	0,75
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	5,00	3,50	3,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,82	8,30	11,18	7,87
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,071	0,084	0,062	0,088

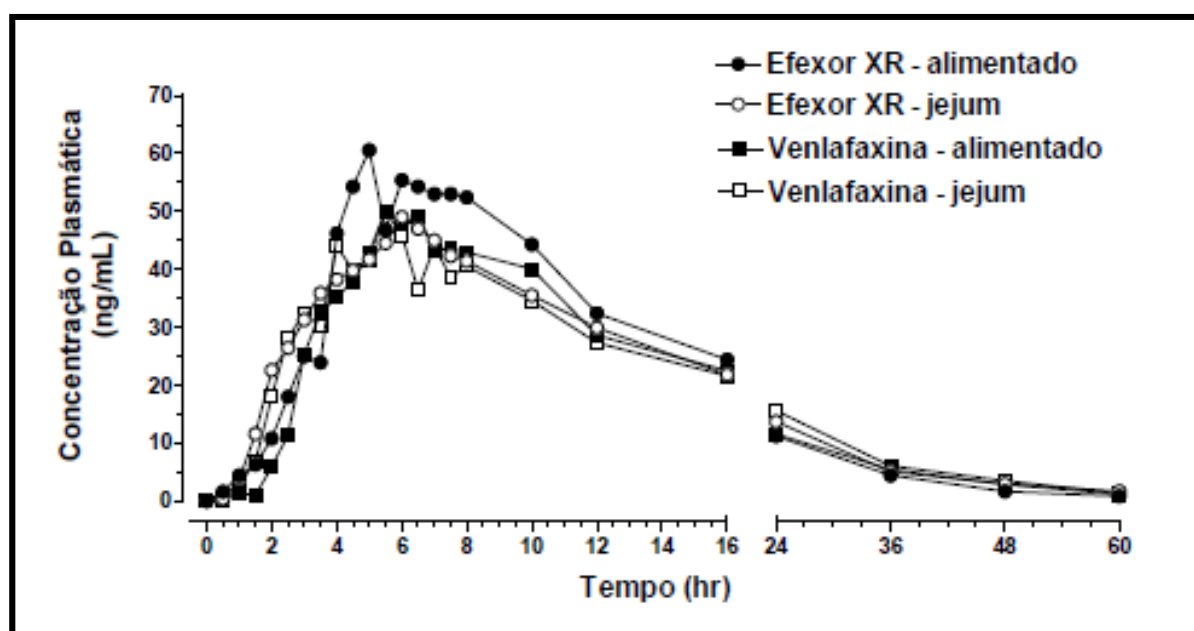
## Voluntário 8 - AB110478F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 8

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	716,72	624,12	719,43	771,53
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	722,91	629,42	725,20	781,86
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,86	0,84	0,80	1,32
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	39,90	37,50	52,00	40,40
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,48	0,47	0,48	0,74
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	8,00	5,50	7,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	8,87	7,90	8,41	9,71
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,078	0,088	0,082	0,071

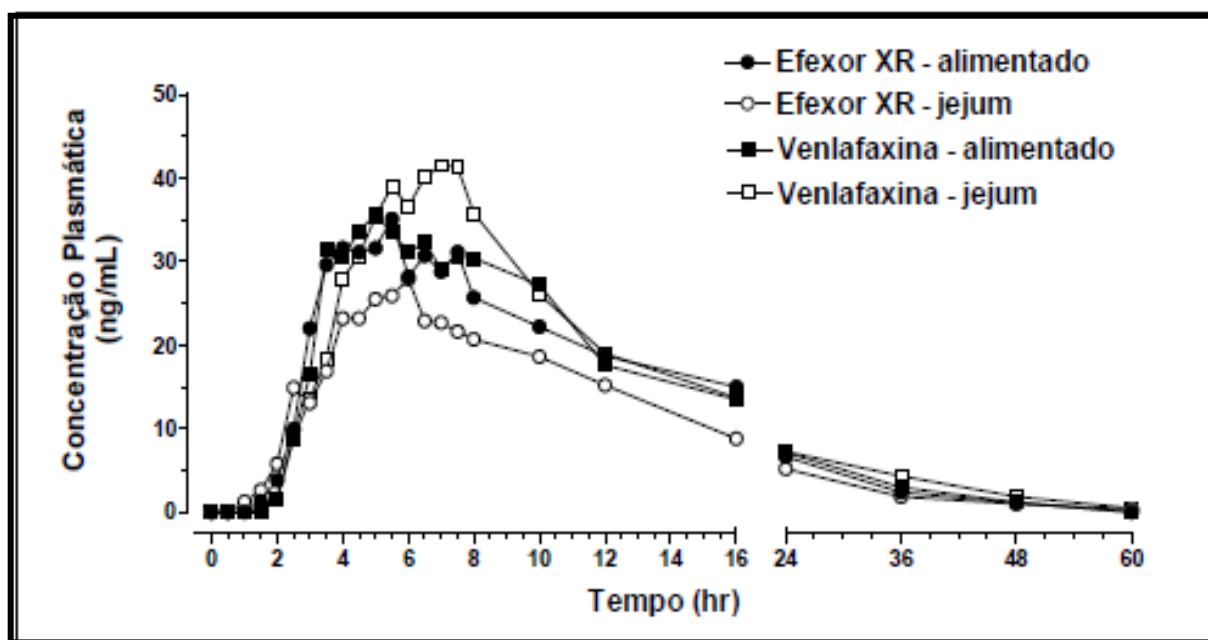
## Voluntário 9 - PP110777F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 9

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	825,69	839,12	789,96	844,48
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	861,10	859,70	807,03	854,70
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	4,11	2,39	2,12	1,20
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	49,00	50,00	50,10	60,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,65	1,31	1,13	0,83
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	5,50	5,50	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	14,87	10,89	10,47	8,50
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,047	0,064	0,066	0,082

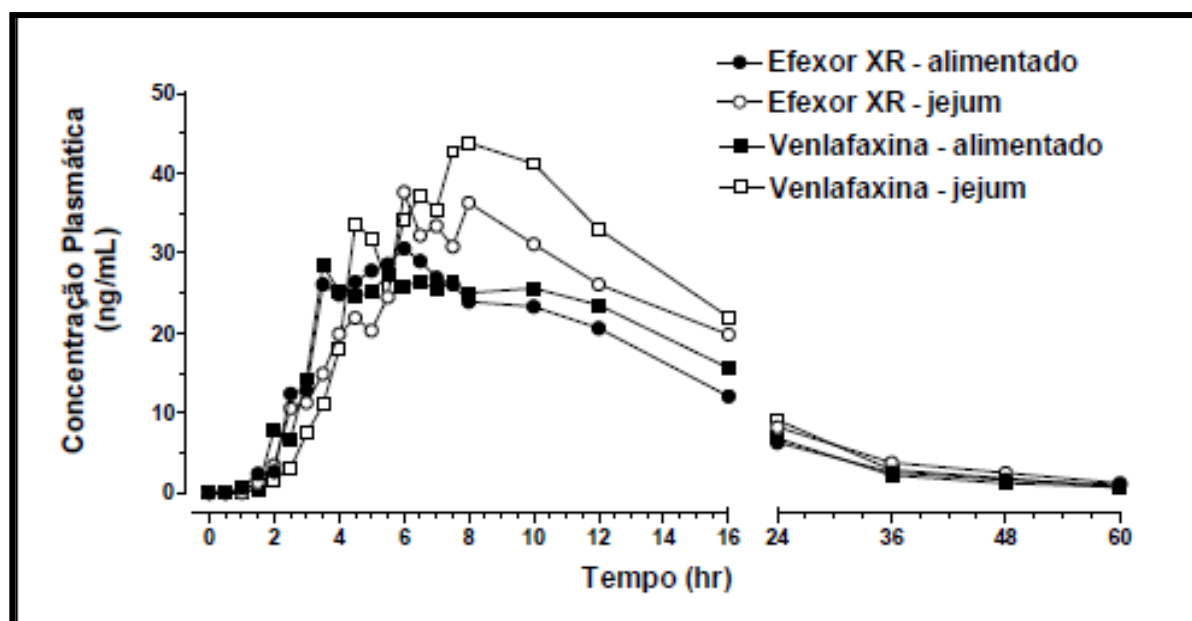
## Voluntário 10 - DM010986F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 10

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60	60	48	48
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	553,44	373,61	481,93	498,25
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	559,84	378,09	495,88	513,76
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	1,14	1,18	2,81	3,02
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	41,50	27,90	35,10	35,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,48	0,35	1,14	1,17
T <sub>max</sub>	Hora (h)	7,00	6,00	5,50	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,23	8,85	8,48	9,19
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,075	0,078	0,082	0,076

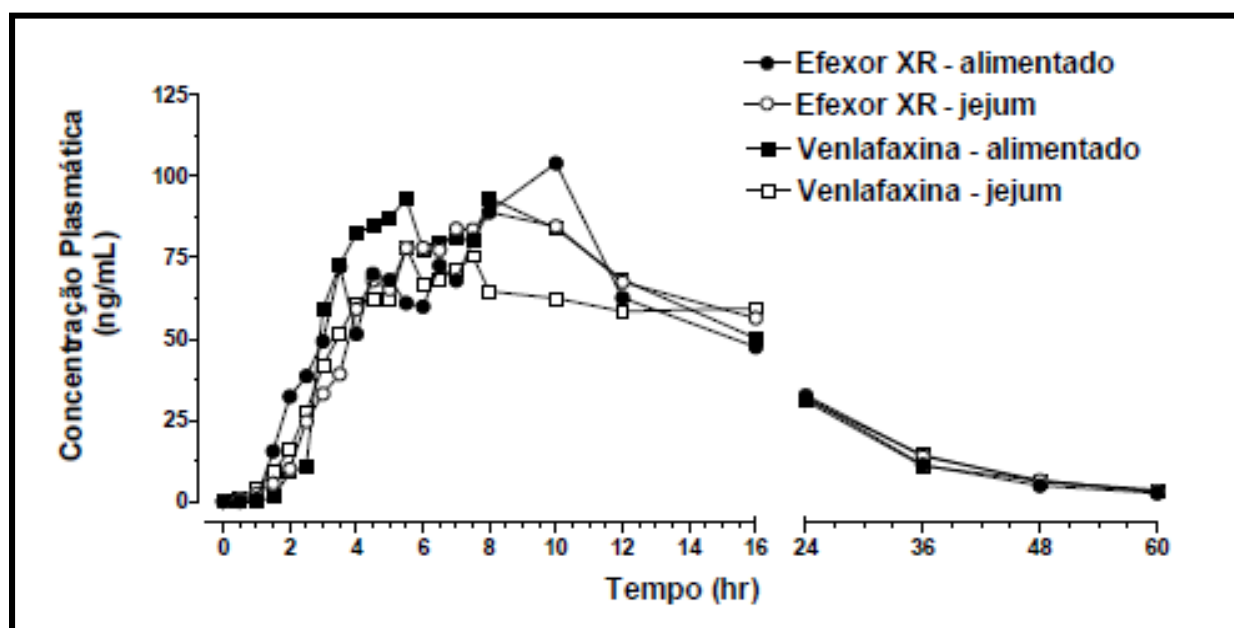
## Voluntário 11 - FC231064F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 11

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	661,58	600,53	469,43	492,79
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	669,02	618,82	496,24	509,31
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,11	2,96	5,40	3,24
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	43,80	37,60	30,60	28,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,62	1,20	1,03	0,75
T <sub>max</sub>	Hora (h)	8,00	6,00	6,00	3,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	8,34	10,57	18,04	15,27
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,083	0,066	0,038	0,045

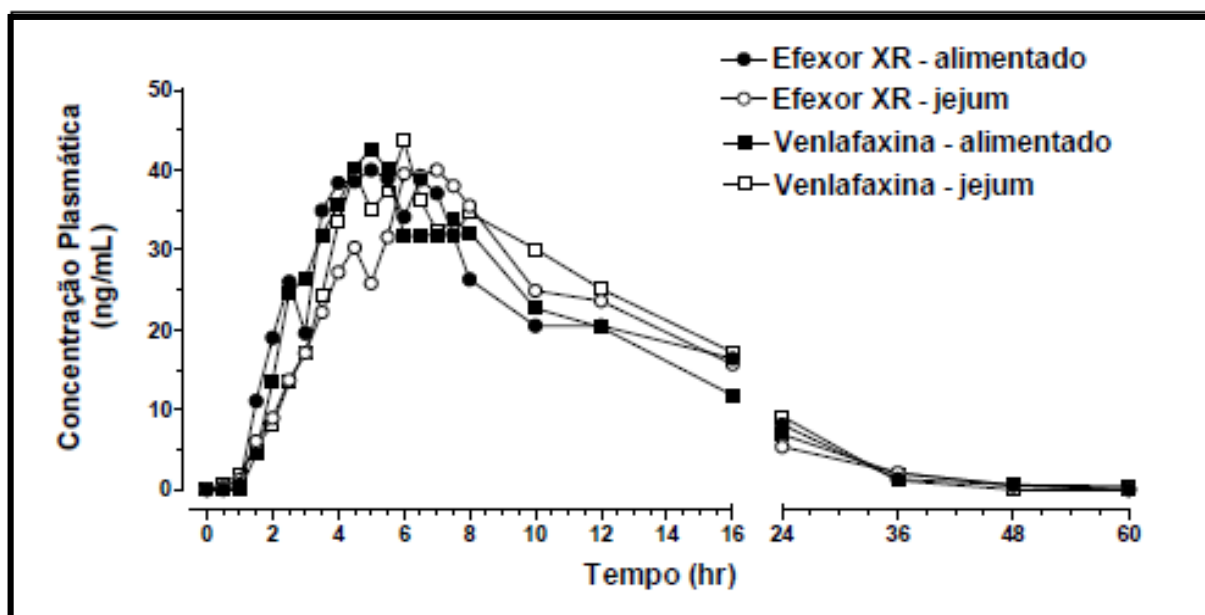
## Voluntário 12 - IA300970F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 12

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	1766,33	1623,52	1780,15	1694,06
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1813,29	1672,62	1836,66	1732,47
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	2,59	2,94	3,08	2,22
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	88,90	78,10	93,30	104,00
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	3,00	3,01	3,62	2,62
T <sub>max</sub>	Hora (h)	8,00	5,50	8,00	10,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	10,85	11,31	10,82	10,16
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,064	0,061	0,064	0,068

## Voluntário 14 - FA080577M

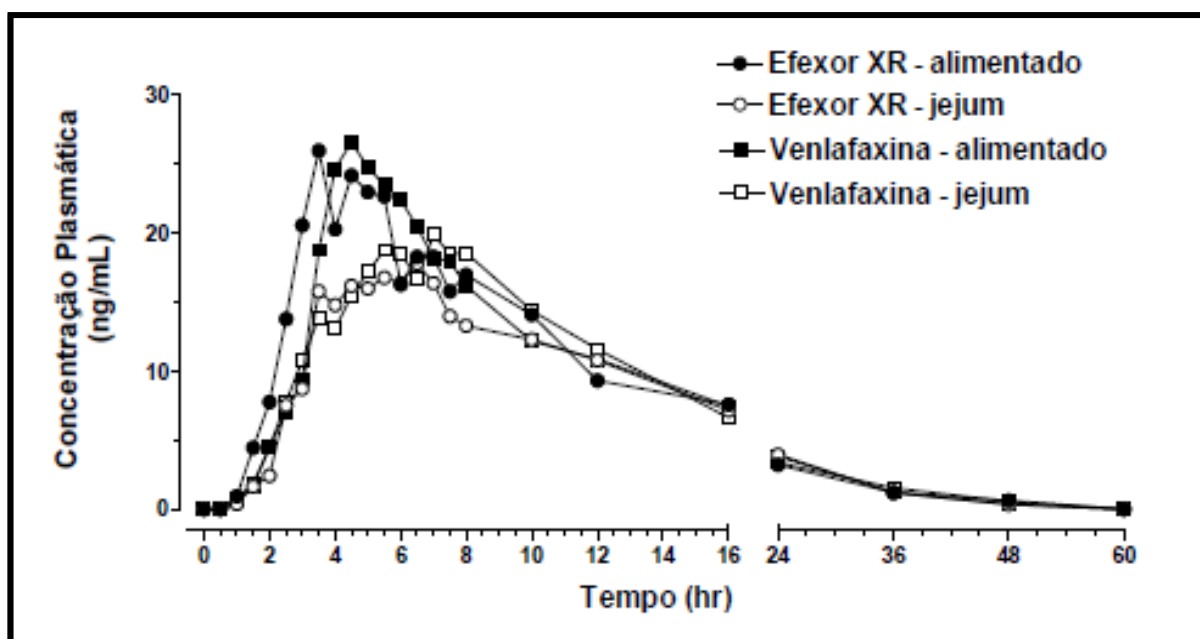


## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 14

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	36	48	48	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	561,01	512,30	538,96	515,10
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	570,71	517,22	544,76	520,27
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,70	0,95	1,06	0,99
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	43,60	40,00	40,00	42,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,15	0,51	0,58	0,46
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	7,00	5,00	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	5,85	6,63	6,89	7,88
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,119	0,105	0,101	0,088



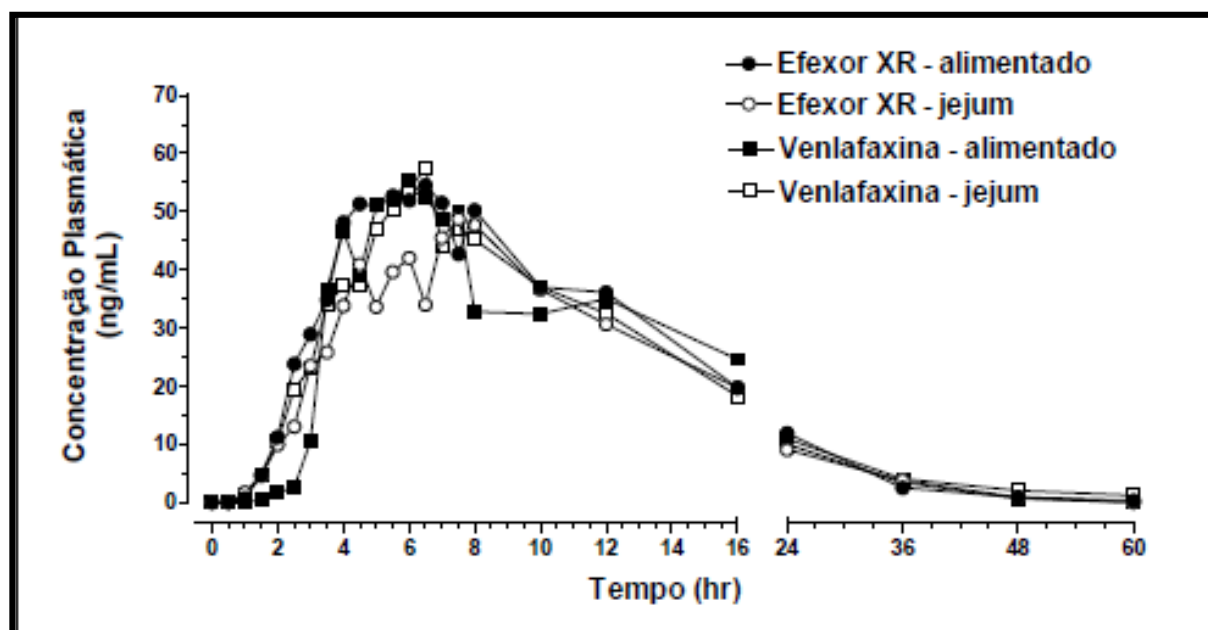
## Voluntário 15 - RS110889M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 15

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48	48	48	48
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	271,36	255,31	289,86	287,98
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	278,61	259,00	297,29	291,94
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	2,60	1,42	2,50	1,36
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	19,90	17,80	26,00	26,60
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,55	0,37	0,63	0,38
T <sub>max</sub>	Hora (h)	7,00	6,50	3,50	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,09	6,99	8,21	7,21
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,076	0,099	0,084	0,096

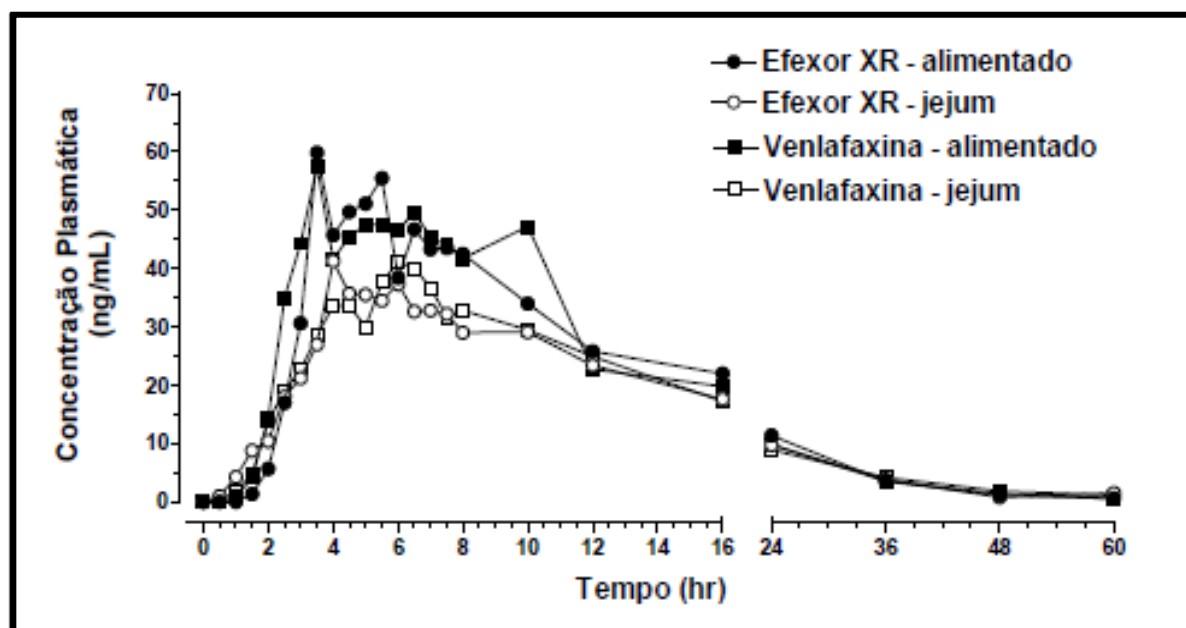
## Voluntário 16 - JA030972M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 16

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48	60	48	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	682,21	761,23	726,79	779,46
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	691,59	778,38	732,95	783,35
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,36	2,20	0,84	0,50
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	48,70	57,50	55,50	54,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,90	1,24	0,67	0,33
T <sub>max</sub>	Hora (h)	7,23	9,59	6,40	8,20
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,23	9,59	6,40	8,20
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,096	0,072	0,108	0,085

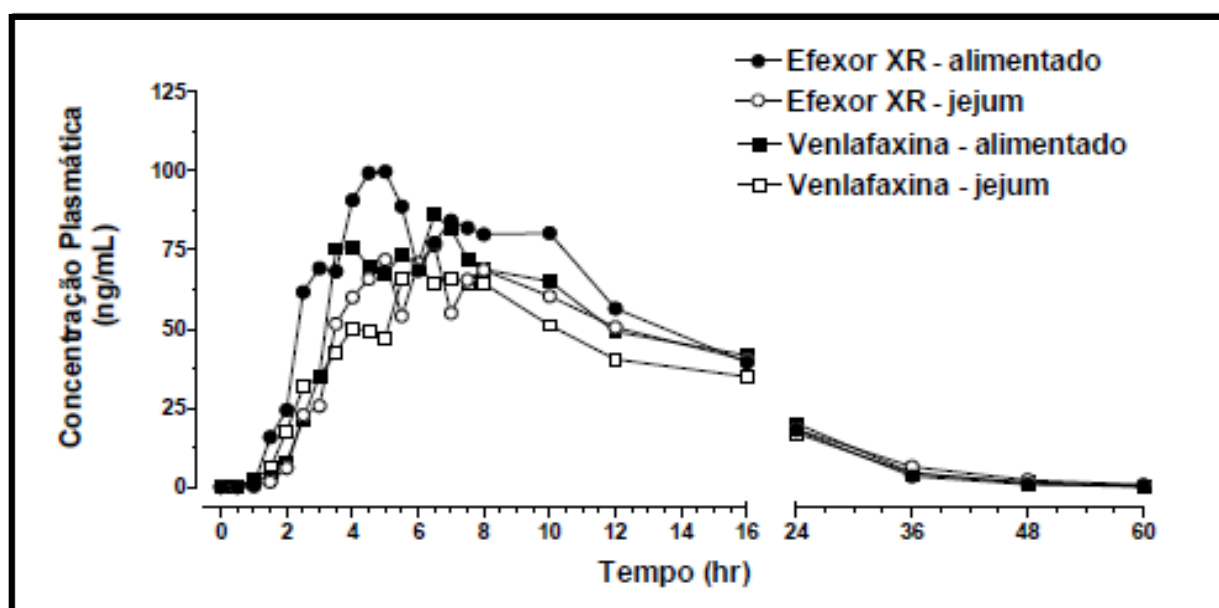
## Voluntário 17 - AC180992M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 17

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	60	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	633,95	619,51	748,23	755,99
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	650,96	641,27	755,89	763,05
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	2,61	3,39	1,01	0,93
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	41,10	41,30	59,80	57,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,15	1,52	0,64	0,55
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	4,00	3,50	3,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	10,26	9,92	8,28	8,87
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,068	0,070	0,084	0,078

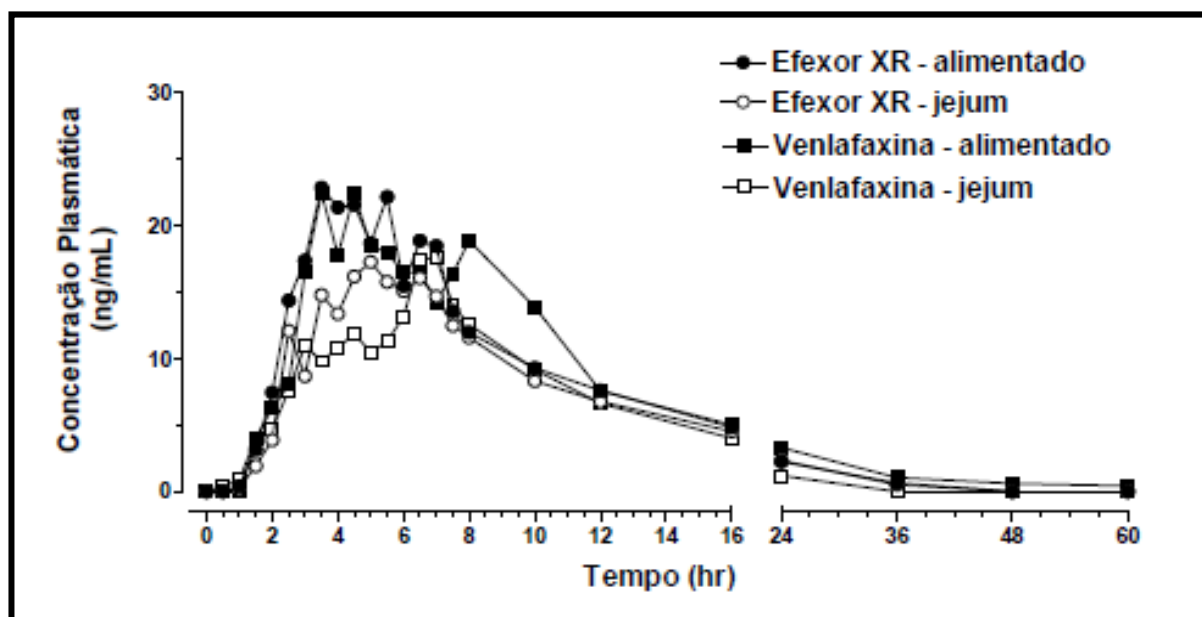
## Voluntário 18 - JC070990M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 18

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	60	48	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	1205,85	1065,19	1247,61	1367,35
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1214,18	1071,45	1257,25	1371,44
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,69	0,58	0,77	0,30
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	76,40	69,20	86,30	99,80
Cúltimo	(ng/mL)	0,75	0,54	1,15	0,44
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,50	6,00	6,50	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,73	7,99	5,81	6,51
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,090	0,087	0,119	0,106

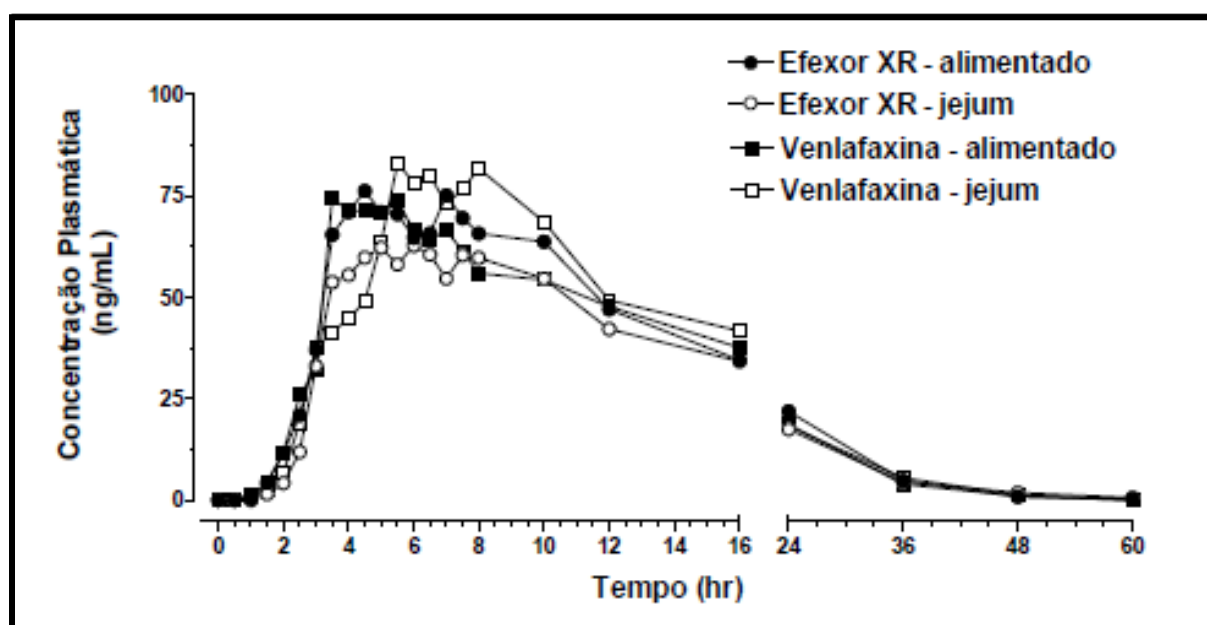
## Voluntário 19 - LV171092M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 19

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	24	36	36	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	155,71	186,61	220,15	259,01
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	164,06	191,39	226,49	270,63
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	5,09	2,50	2,80	4,29
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	17,60	17,30	22,90	22,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,21	0,52	0,65	0,43
T <sub>max</sub>	Hora (h)	7,00	5,00	3,50	3,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	4,78	6,43	6,79	18,68
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,145	0,108	0,102	0,037

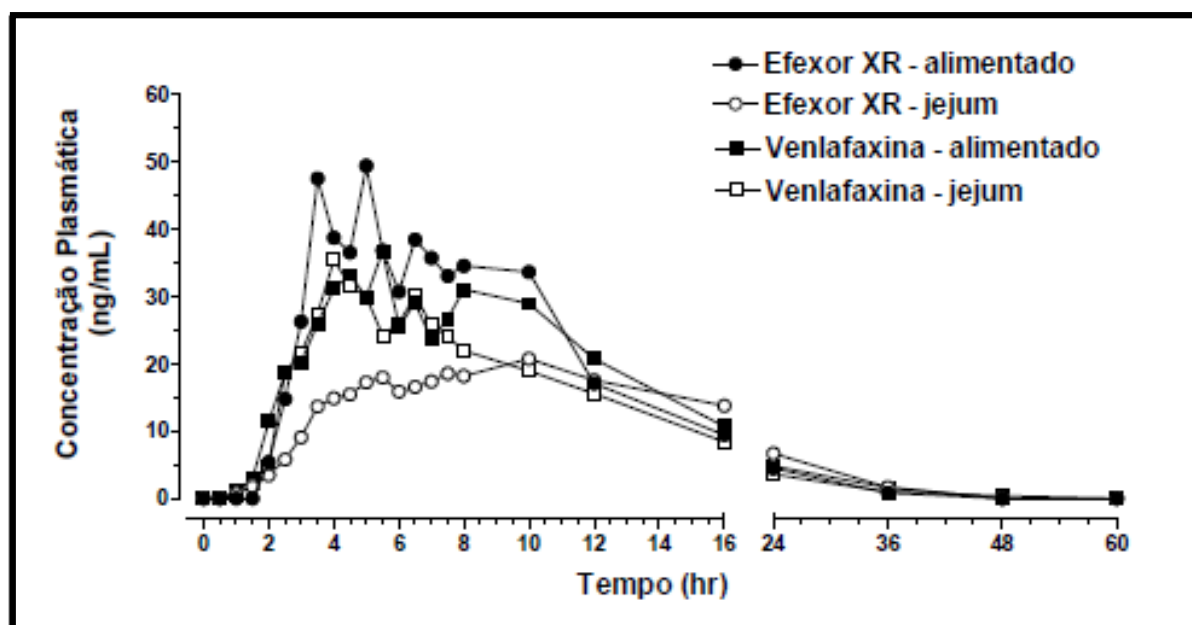
## Voluntário 20 - MS080887M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 20

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60	48	48	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	1060,60	1221,92	1136,88	1199,84
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1067,95	1233,66	1145,74	1202,98
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	0,69	0,95	0,77	0,26
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	62,70	83,20	74,50	76,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,65	1,27	1,06	0,33
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	5,50	3,50	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,86	6,41	5,80	6,68
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,088	0,108	0,120	0,104

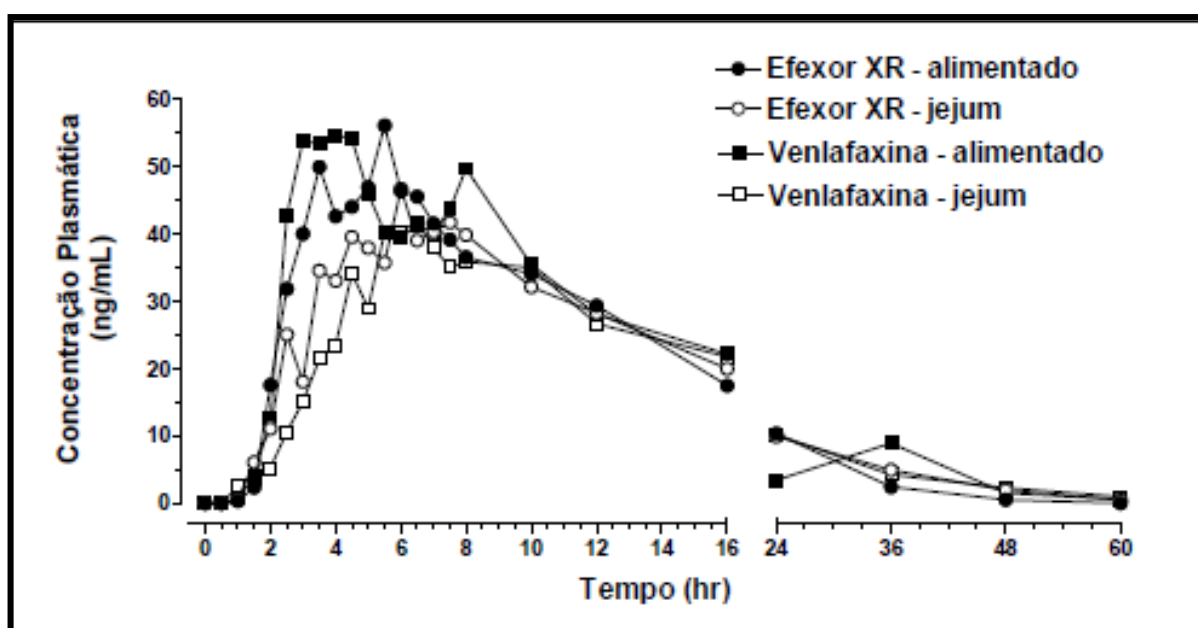
## Voluntário 21 - DC161191M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 21

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	36	48	36	36
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	361,54	365,04	439,97	465,60
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	377,23	368,89	456,84	472,72
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	4,16	1,04	3,69	1,51
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	20,80	35,50	36,80	49,50
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,67	0,40	1,60	0,87
T <sub>max</sub>	Hora (h)	10,00	4,00	5,50	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,51	6,62	7,31	5,69
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,106	0,105	0,095	0,122

## Voluntário 22 - EV110874M

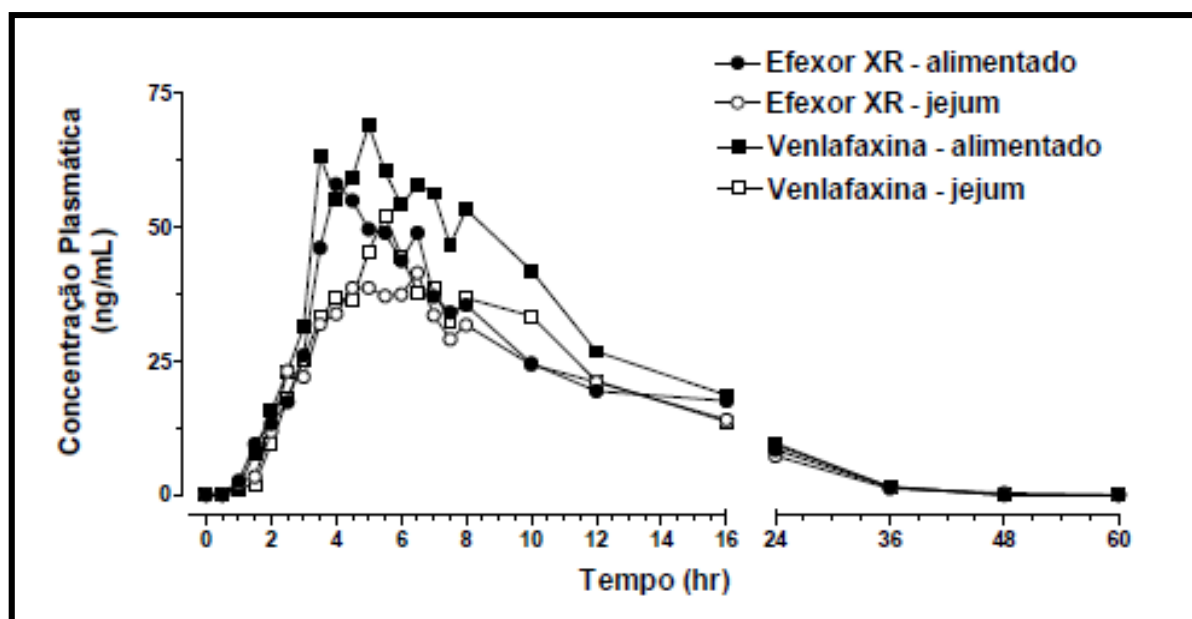


## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 22

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60	60	48	60
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	683,24	709,72	696,25	778,23
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	697,37	715,81	700,46	783,16
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	2,03	0,85	0,60	0,63
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	41,90	46,80	56,20	54,80
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,99	0,49	0,52	0,57
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,50	6,00	5,50	4,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,86	8,69	5,57	6,03
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,070	0,080	0,125	0,115



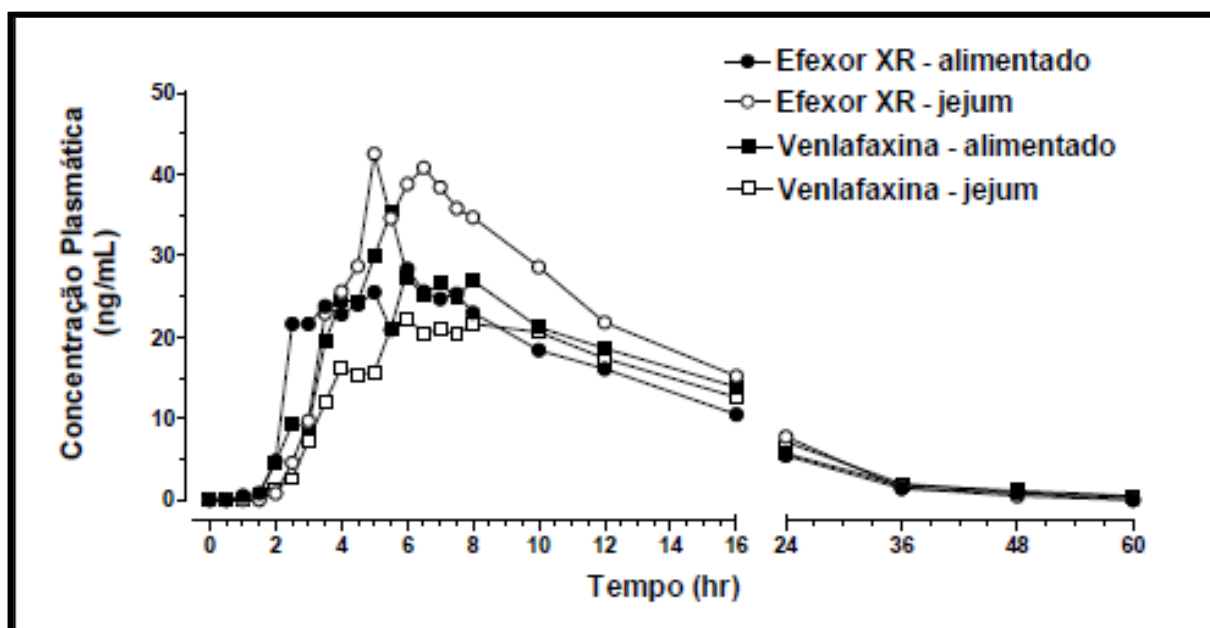
## Voluntário 23 - JM020392M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 23

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	36,00	48,00	36,00	36,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	571,50	518,17	595,77	746,58
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	584,77	521,08	608,95	759,75
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	2,27	0,56	2,17	1,73
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	52,10	41,50	58,10	69,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,43	0,33	1,44	1,55
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	6,50	4,00	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,43	6,12	6,35	5,89
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,108	0,113	0,109	0,118

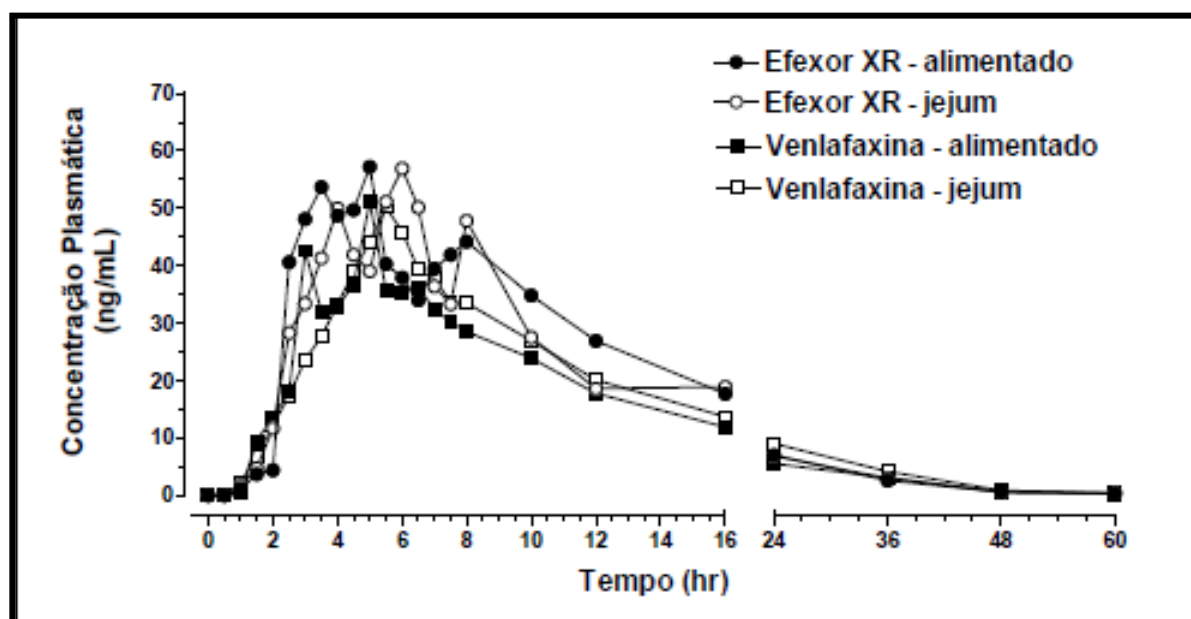
## Voluntário 24 - JG180791M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 24

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48,00	60,00	60,00	48,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	517,21	392,89	441,55	388,97
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	521,59	399,28	447,50	398,61
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,84	1,60	1,33	2,42
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	42,50	22,20	35,30	28,40
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,47	0,42	0,47	0,85
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,00	6,00	5,50	6,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,43	10,59	8,85	7,90
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,108	0,065	0,078	0,088

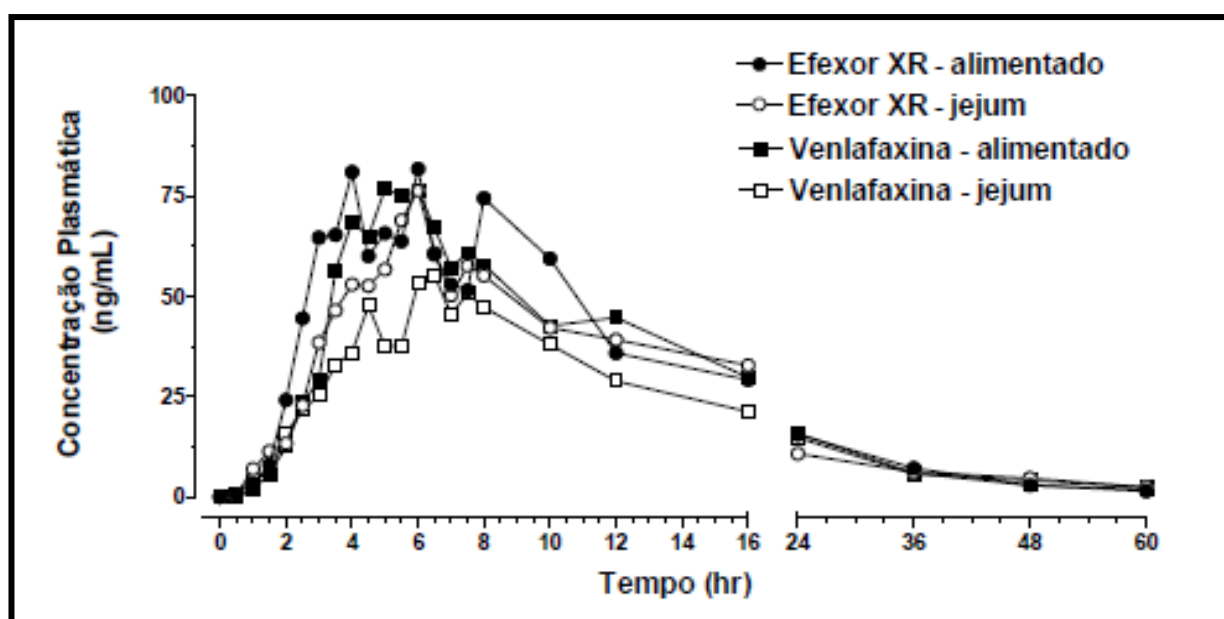
## Voluntário 25 - LM070592F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 25

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	60,00	60,00	60,00	60,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	597,71	638,16	672,95	514,22
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	601,64	642,50	676,41	518,19
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,65	0,68	0,51	0,77
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	50,20	56,90	57,20	51,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,34	0,40	0,33	0,35
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	6,00	5,00	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,94	7,54	7,18	7,89
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,087	0,092	0,097	0,088

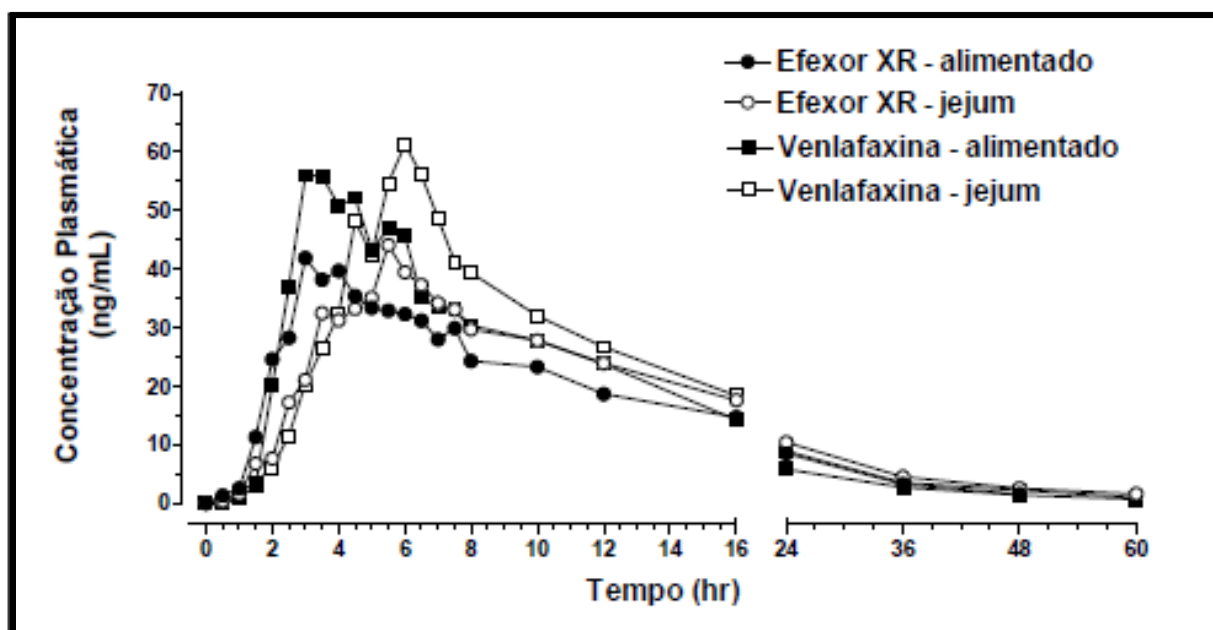
## Voluntário 26 - SP280981F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 26

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60,00	60,00	60,00	60,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	1030,17	866,26	1085,61	1145,44
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1090,05	938,30	1113,75	1167,66
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	5,49	7,68	2,53	1,90
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	76,40	55,30	76,70	81,70
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	2,40	2,50	1,95	1,50
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	6,50	5,00	6,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	17,29	19,97	10,00	10,27
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,040	0,035	0,069	0,068

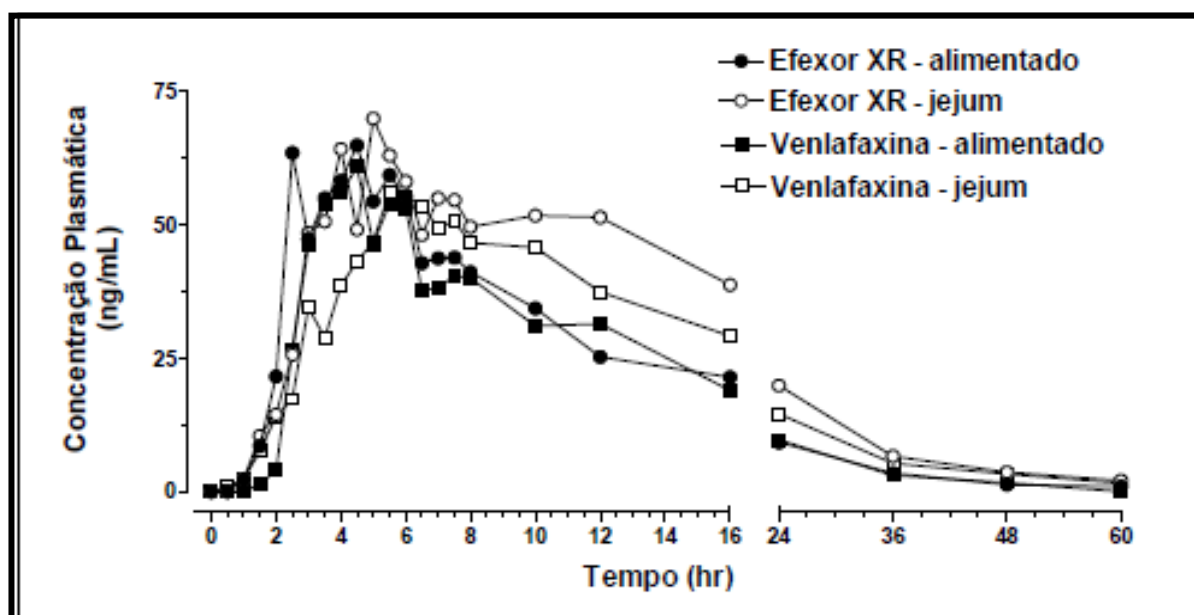
## Voluntário 28 - VP311070F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 28

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60,00	60,00	48,00	60,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	695,26	656,47	560,53	619,69
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	708,82	694,20	582,62	632,84
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,91	5,43	3,79	2,08
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	61,30	44,10	41,90	56,00
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,97	1,62	1,56	0,73
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	5,50	3,00	3,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	9,68	16,14	9,82	12,54
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,072	0,043	0,071	0,055

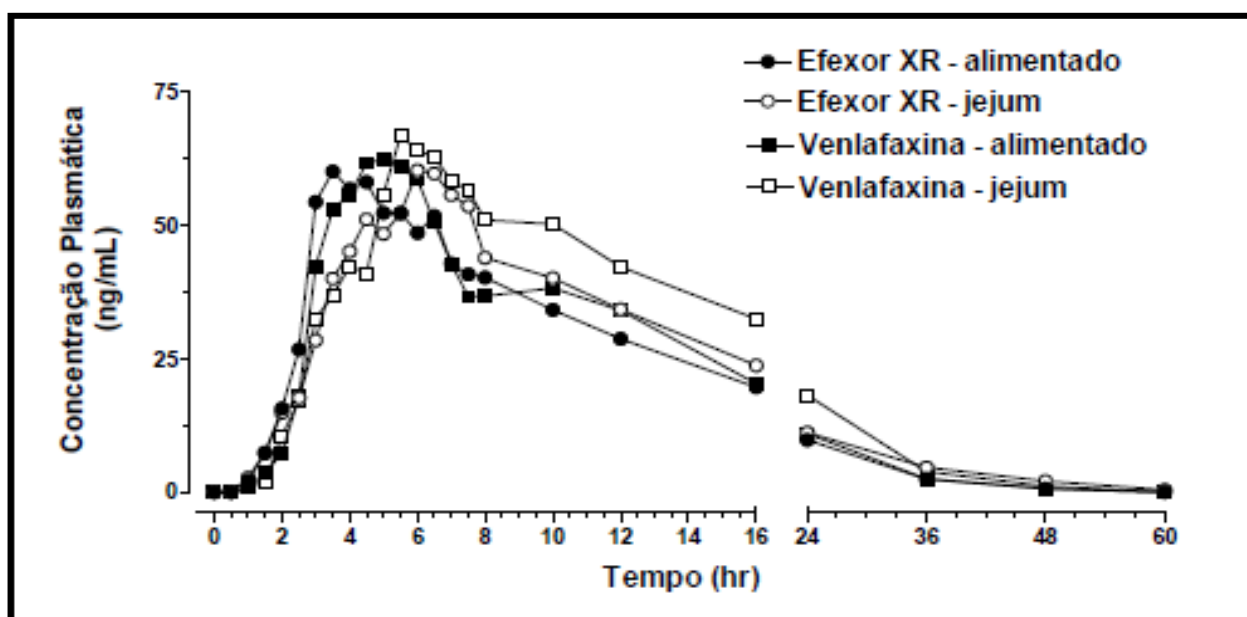
## Voluntário 29 - MS160780F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 29

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60,00	60,00	60,00	60,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	1195,51	946,80	724,41	792,79
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1239,79	970,04	724,06	805,90
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	3,57	2,40	2,77	1,63
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	70,00	56,30	60,90	65,00
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	2,11	1,58	1,69	1,01
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,00	5,50	4,50	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	14,55	10,20	8,47	9,00
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,048	0,068	0,082	0,077

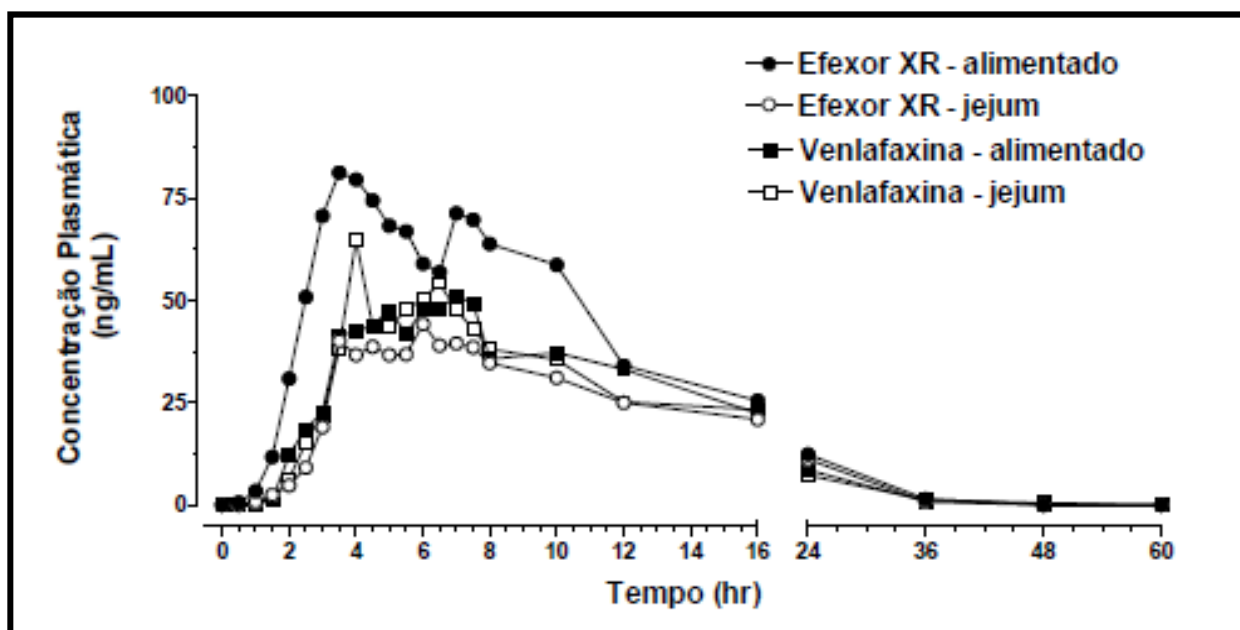
## Voluntário 30 - FO110588F



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 30

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48,00	60,00	48,00	48,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	996,29	846,45	740,14	769,05
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	1007,43	851,70	746,10	775,05
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,11	0,62	0,80	0,77
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	66,90	60,40	60,20	62,40
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	1,19	0,45	0,67	0,69
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	6,00	3,50	5,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,49	8,04	6,19	6,01
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,107	0,086	0,112	0,115

## Voluntário 31 - MM270577M

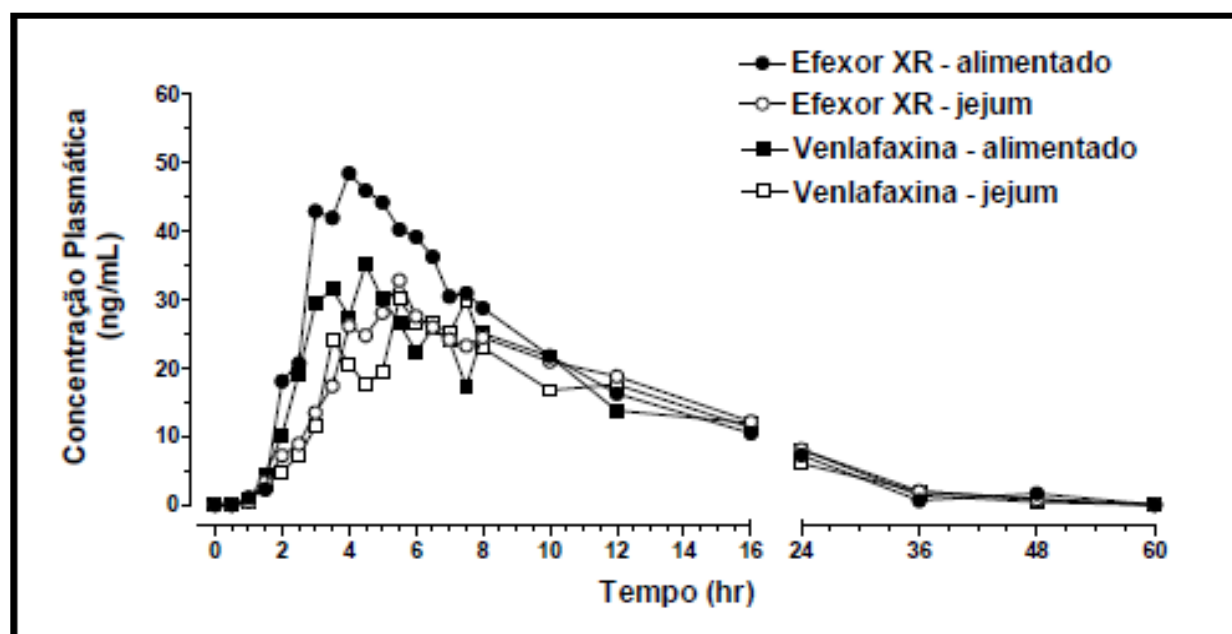


## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 31

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	36,00	48,00	48,00	36,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	616,58	664,48	687,44	983,08
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	623,99	667,31	691,83	994,76
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	1,19	0,42	0,63	1,17
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	44,20	65,00	51,20	81,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,87	0,37	0,52	1,50
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,00	4,00	7,00	3,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	5,88	5,33	5,86	5,40
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,118	0,130	0,118	0,128



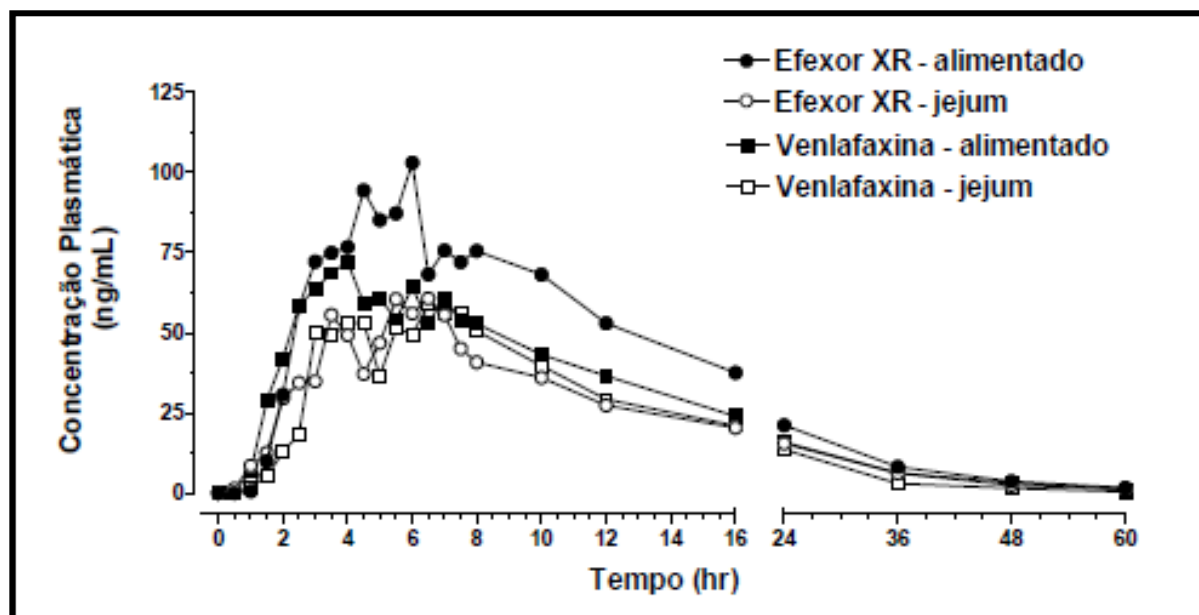
## Voluntário 32 - FP250779M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 32

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48,00	48,00	48,00	48,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	395,83	443,81	503,90	441,01
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	406,61	452,75	521,57	444,33
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	2,65	1,97	3,39	0,75
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	30,10	32,90	48,50	35,20
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,89	0,76	1,66	0,41
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	5,50	4,00	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	8,43	8,11	7,38	5,59
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,082	0,086	0,094	0,124

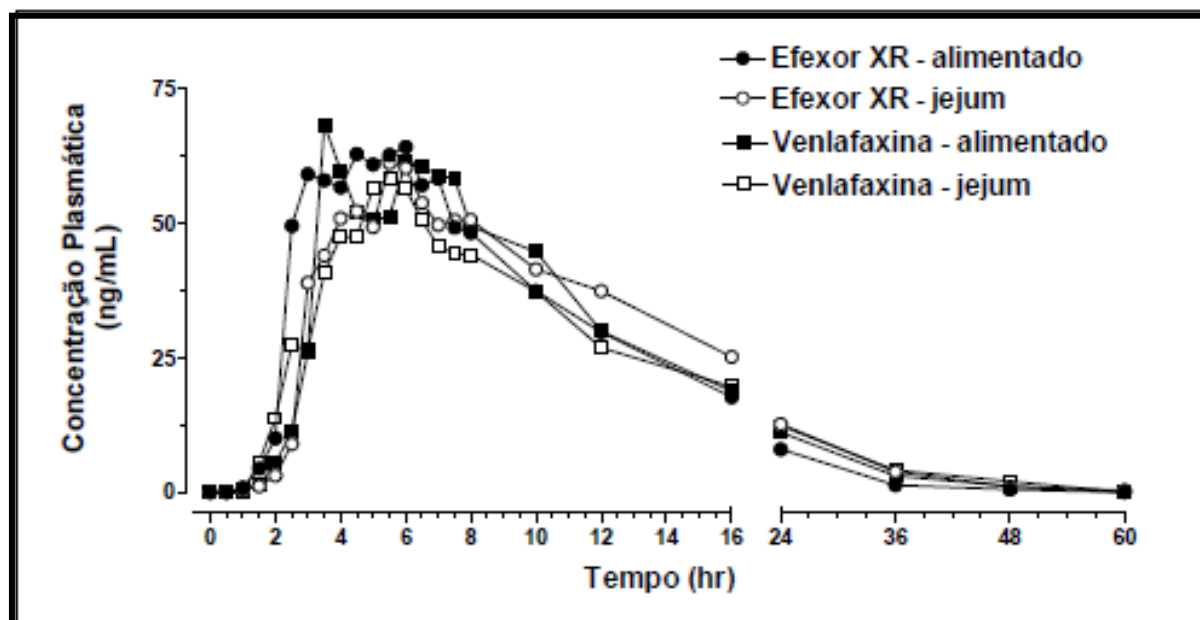
## Voluntário 33 - FS020183M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 33

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60,00	60,00	60,00	60,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	827,05	889,30	1435,26	1062,41
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	833,09	909,05	1461,63	1079,92
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,72	2,12	1,80	1,62
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	58,70	60,70	103,00	72,10
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,53	1,32	1,72	1,23
T <sub>max</sub>	Hora (h)	6,50	6,50	6,00	4,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,87	10,37	10,63	9,87
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,088	0,067	0,065	0,070

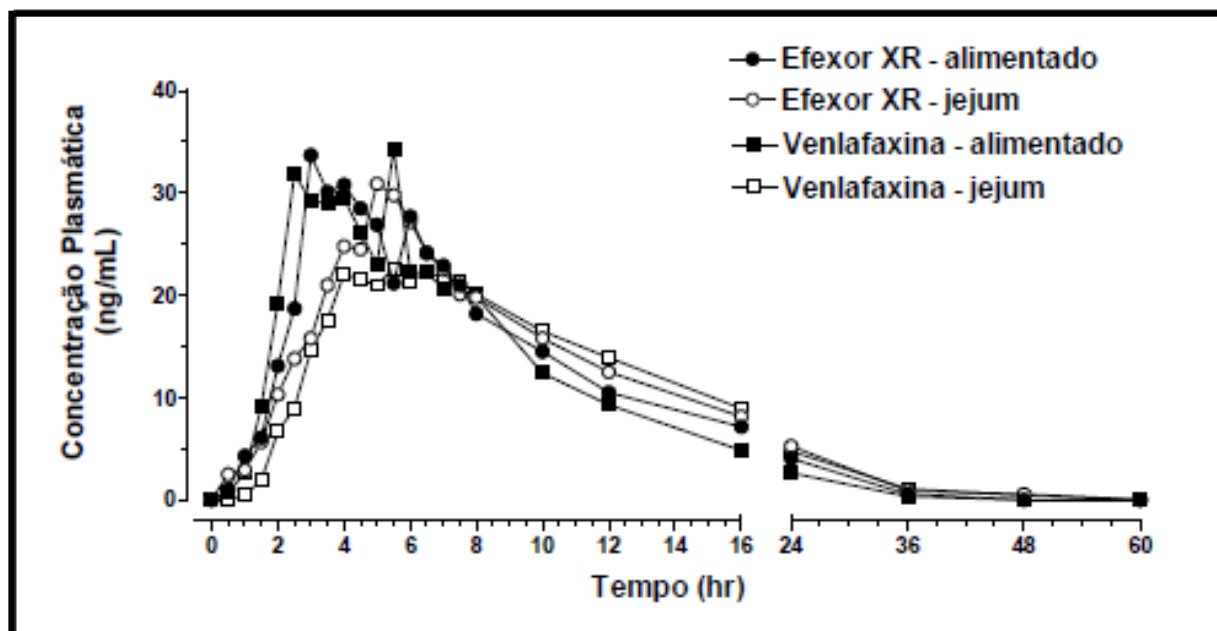
## Voluntário 34 - JA060589M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 34

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
T <sub>último</sub>	Hora (h)	60,00	48,00	48,00	48,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	861,17	775,62	793,80	758,08
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	864,53	801,70	806,76	762,50
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	0,39	3,25	1,61	0,58
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	61,30	58,40	68,50	64,30
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,34	2,04	1,17	0,52
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	5,50	3,50	6,00
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,86	8,86	7,68	5,90
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,101	0,078	0,090	0,118

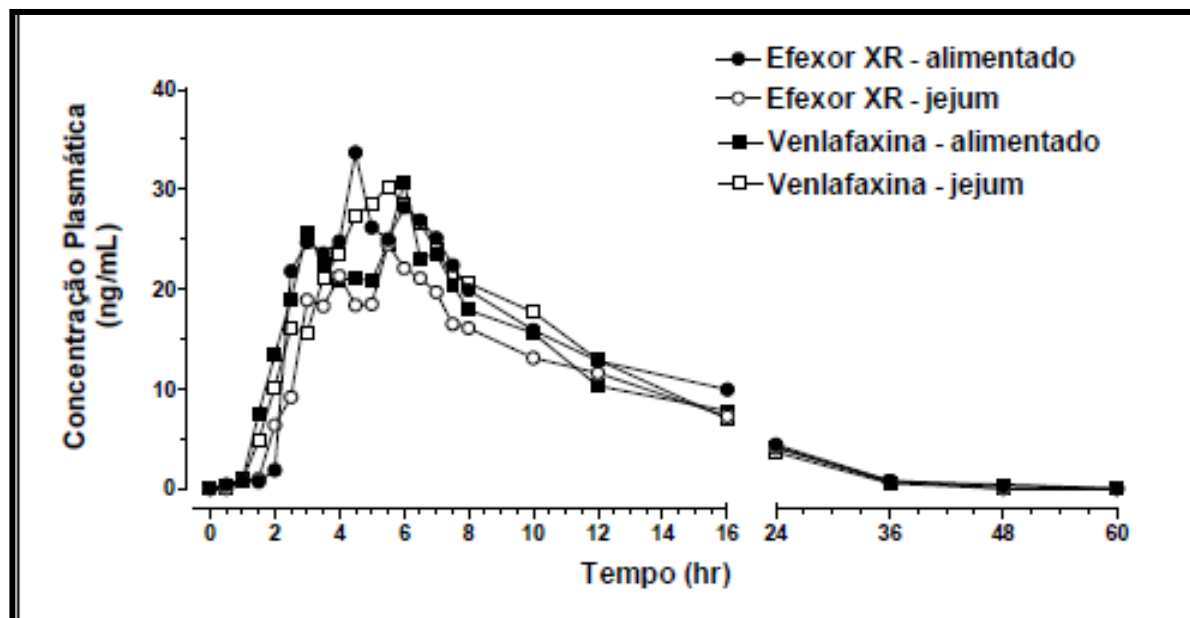
## Voluntário 35 - MO300887M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 35

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	48,00	48,00	36,00	36,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	328,86	347,45	325,04	295,42
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	333,11	353,32	329,82	298,07
ASC <sub>0-inf extrapolado</sub>	%	1,28	1,66	1,45	0,89
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	22,60	30,90	33,70	34,30
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,42	0,57	0,57	0,36
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	5,00	3,00	5,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	7,06	7,16	5,85	5,09
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,098	0,097	0,119	0,136

## Voluntário 36 - LC020291M



## Perfil farmacocinético da venlafaxina – Voluntário 36

Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	REF	TESTE	TESTE	REF
	Período	1	2	3	4
	Sequência	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R	R-T-T-R
	Cond. Alimentar	JEJUM	JEJUM	ALIMENTADO	ALIMENTADO
Túltimo	Hora (h)	36,00	36,00	48,00	48,00
ASC <sub>0-Túltimo</sub>	([ng*h]/mL)	278,46	321,40	320,94	353,55
ASC <sub>0-inf</sub>	([ng*h]/mL)	285,96	325,70	325,13	356,32
ASC <sub>0-inf</sub> extrapolado	%	2,63	1,32	1,28	0,78
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	24,50	30,30	30,80	33,70
C <sub>último</sub>	(ng/mL)	0,80	0,55	0,43	0,30
T <sub>max</sub>	Hora (h)	5,50	5,50	6,00	4,50
T <sub>1/2</sub>	Hora (h)	6,54	5,45	6,76	6,35
K <sub>e</sub>	(1/h)	0,106	0,127	0,103	0,109



---

**ANEXOS**

## **ANEXO A**

### **RANDOMIZAÇÃO PROPOSTA**

## ANEXO A -RANDOMIZAÇÃO PROPOSTA (1ªTURMA)



## VENLAFAXINA – Diffucap - Protocolo 40/10

Nº	INICIAIS	S	PERÍODO I	PERÍODO II	PERÍODO III	PERÍODO IV
01	CF200984	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
02	EM270575	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
03	MV300788	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
13	JM220592	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
14	FA080577	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
15	RS110889	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
16	JA030972	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
04	FN190170	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
05	NF040385	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
06	CL030290	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
17	AC180992	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
18	JC070990	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
19	LV171092	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
20	MS080887	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
21	DC161191	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
22	EV110874	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
23	JM020392	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
24	JG180791	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
07	AC060367	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
08	AB110478	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
09	PP110777	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
10	DM010986	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
11	FC231064	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
12	IA300970	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®

Formulação Teste – Venlafaxina (Novidat) - Diffucap  
 Formulação Referência – Efexor XR® - Wyeth

Lote: PI 100101463  
 Lote: 58299





## ANEXO A - RANDOMIZAÇÃO PROPOSTA (2ª TURMA)



## VENLAFAXINA – Diffucap - Protocolo 40/10

Nº	INICIAIS	S	PERÍODO I	PERÍODO II	PERÍODO III	PERÍODO IV
25	LM070592 ♀	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
26	SP280981 ♀	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
27	UD150888 ♀	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
31	MM270577 ♂	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
32	FP250779 ♂	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
33	FS020183 ♂	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
34	JA060589 ♂	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
28	VP311070 ♀	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
29	MS160780 ♀	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
30	FO110588 ♀	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®
35	MO300887 ♂	2	Venlafaxina	Efexor XR®	Efexor XR®	Venlafaxina
36	LC020291 ♂	1	Efexor XR®	Venlafaxina	Venlafaxina	Efexor XR®

Formulação Teste – Venlafaxina (Novidat) - Diffucap Lote: PI 100101463  
 Formulação Referência – Efexor XR® - Wyeth Lote: 58299

## **ANEXO B**

### **DEFINIÇÕES DE EXPERIÊNCIAS (EVENTO) ADVERSAS**

## ANEXO B- DEFINIÇÕES DE EXPERIÊNCIAS (EVENTO) ADVERSAS

### INTENSIDADE

<b>Leve</b>	Experiência adversa facilmente tolerada.
<b>Moderada</b>	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir na atividade cotidiana.
<b>Severa</b>	Experiência adversa que impossibilita a realização da atividade cotidiana normal.

### RELACIONAMENTO SUPOSTO COM O FÁRMACO EXPERIMENTAL

<b>Não</b>	A experiência adversa definitivamente não está relacionada ao fármaco em teste.
<b>Desconhecida</b>	Há outras causas mais prováveis e não há suspeitas de que o fármaco seja a causa.
<b>Possível</b>	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre o fármaco e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que o fármaco esteja envolvido.
<b>Sim</b>	Há um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e o fármaco em estudo.

### EVENTO ADVERSO SÉRIO

É qualquer experiência:

- \* a qual é fatal
- \* a qual põe a vida em risco
- \* a qual debilita/incapacita
- \* a qual resulta em hospitalização
- \* a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contraindicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso do fármaco e que deve ser relatada como séria.

*Quaisquer experiências (evento) adversas sérias que ocorram a qualquer tempo durante o estudo clínico dentro de cinco meias-vidas, desde a última dose da medicação em estudo, estejam ou não relacionadas com a medicação em estudo, devem ser relatadas pelo investigador clínico.*

Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o coordenador e/ou monitor do estudo imediatamente (em até 24 horas).

## **ANEXO C**

### **PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

**ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 012/11

Fortaleza, 25 de fevereiro de 2011

**Protocolo COMEPE nº 020/11**

**Pesquisador responsável:** Maria Elisabete Amaral de Moraes

**Título do Projeto:** “Estudo de biodisponibilidade entre uma formulação de Venlafaxina cápsulas de liberação prolongada de 75mg, produzidas pela Diffucap, (formulação teste), versus uma formulação de Venlafaxina cápsulas de liberação prolongada de 75mg, produto de referência da Wyeth (efexor XR®) em voluntários sadios de ambos os sexos, em jejum e alimentados”

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>ª</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o protocolo e o TCLE do projeto supracitado na reunião do dia 24 de fevereiro de 2011.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro  
Coordenadora Adjunta do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/UFC