

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Medicina Social

ROBERTO MOLINA DE SOUZA

**ESTATÍSTICA EM BIOEQUIVALÊNCIA: GARANTIA NA
QUALIDADE DO MEDICAMENTO GENÉRICO**

Ribeirão Preto

2009

ROBERTO MOLINA DE SOUZA

**ESTATÍSTICA EM BIOEQUIVALÊNCIA: GARANTIA NA
QUALIDADE DO MEDICAMENTO GENÉRICO**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Medicina
Social da Faculdade de Medi-
cina de Ribeirão Preto - USP
para obtenção do título de
Mestre.

Área de Concentração: Saúde
na Comunidade

Orientador: Prof. Dr. Jorge
Alberto Achcar

Ribeirão Preto

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Roberto Molina

Estatística em Bioequivalência: Garantia na qualidade do Medicamento Genérico
[São Paulo] 2008

IX, 76 p. 29,7 cm (FMRP/USP, Área de Concentração: Saúde na Comunidade, 2002)

Dissertação (Mestrado)

Orientador: Achcar, Jorge Alberto

1. Bioequivalência Média. 2. Etapa Estatística. 3. Inferência Bayesiana. 4. Medicamento Genérico.

FOLHA DE APROVAÇÃO

ROBERTO MOLINA DE SOUZA

ESTATÍSTICA EM BIOEQUIVALENCIA: GARANTIA NA QUALIDADE DO MEDICAMENTO GENÉRICO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Saúde na Comunidade

Aprovado em: ____/____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Jorge Alberto Achcar, Ph.D.

Prof. Dra. Sílvia Regina Costa Lopes, Ph.D.

Prof. Dr. Josmar Mazucheli

“Se queremos progredir, não devemos repetir a história, mas fazer uma história nova”. Mahatma Ghandi

— —

Agradecimentos

A Deus pela perseverança e paciência na caminhada.

Aos meus pais Gustavo e Odacir e aos meus irmãos Dênis e Elisabeth pelo apoio incondicional nas minhas decisões.

Pelo carinho da minha avó Dolores e meu Tio Domingos.

A Dona Wanda Braga Barros e sua filha Maria Angélica pelo acolhimento em sua residência de coração aberto.

Ao Prof. Dr. Jorge Alberto Achcar pela sua capacidade de motivar e, claro, pela sua brilhante orientação neste trabalho.

A Prof. Dra. Sílvia Regina Costa Lopes e o Prof. Dr. Josmar Mazucheli por aceitarem o convite de compor a banca examinadora e por sua valiosa contribuição.

Ao coordenador do CEMEQ e deste programa de pós-graduação, prof. Dr. Jorge Edson Zangiacomi Martinez, pela sua imensurável contribuição neste trabalho e na minha formação nos últimos três anos.

Ao meu primeiro e sempre orientador prof. Dr. Josmar Mazucheli que nunca mediu esforços para me ajudar e é um dos grandes responsáveis por este momento.

A todos os docentes do Departamento de Medicina Social pelas disciplinas oferecidas e sua contribuição na minha formação.

A Solange Pedersoli, Carolina Cecília Bruno Batista, Mônica Elisabete Knack, Regina Helena Greggi de Alcantra e Tânia Regina Caldas pela ajuda sempre prontamente prestada frente as burocracias exigidas neste período.

Ao Prof. Dr. Héleno Bolfarine, Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho e Prof. Dr. Laércio Joel Franco que formaram a banca do exame de qualificação.

A todos os meus demais familiares que sempre se interessaram por esta caminhada.

A toda a compressão da minha paixão, Flávia Leite, que sempre esteve do meu lado.

Aos amigos Emílio, Davi, Henrique, Danielle Chaves, Renato Carvalho, Raquel Cosenas, Glauce Almeida, Carolina Gaya, Edna de Almeida, Renata Calhau, Rubens e Douglas que proporcionaram momentos de descontração.

As companheiras de CEMEQ, Adriana, Suleimy, Eloísa, Lígia e pelos bons momentos que passamos juntos.

A competente Eliana, secretária da FAEPA, por toda a sua colaboração com o pessoal do CEMEQ.

Aos colegas de mestrado, Juliana, Gualter, Patrícia, Sandra, Aline e todos os demais que foram companheiros durante as disciplinas.

A Prof. Dra. Sonia Maria Villela Bueno, da Escola de Enfermagem, que foi fantástica em sua disciplina de preparação pedagógica.

A Prof. Dra. Gleici Perdoná pelo auxílio na formação pedagógica durante o programa PAE.

Agradecemos também a **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), processo 2007/01594-0, pelo fomento concedido em forma de bolsa de mestrado (BP.MS1 e BP.MS2).

RESUMO

SOUZA, R. M. “**Estatística em Bioequivalência: Garantia na qualidade do medicamento genérico**”. 2008. 42 f Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Como alternativa aos medicamentos de uso humano de grande circulação no mercado brasileiro foram regulamentados os medicamentos genéricos, conforme a Lei dos genéricos nº 9787/99, que evidenciaram os estudos de bioequivalência e biodisponibilidade no Brasil com o objetivo de avaliar a bioequivalência das formulações genéricas, tomando-se como referência os medicamentos já existentes no mercado e com eficácia comprovada. Duas formulações de um mesmo medicamento são consideradas bioequivalentes se suas biodisponibilidades não apresentam evidências de diferenças significativas segundo limites clinicamente especificados, denominados limites de bioequivalência. Os estudos de bioequivalência são realizados mediante a administração de duas formulações, sendo que uma está em teste e a outra é a referência, em um número de voluntários previamente definidos, usando-se um planejamento experimental, na maioria das vezes do tipo *crossover*. Após a retirada de sucessivas amostras sanguíneas ou urinárias em tempos pré-determinados, estudam-se alguns parâmetros farmacocinéticos como área sob a curva de concentração, concentração máxima do fármaco e tempo em que a concentração máxima ocorre. Esta dissertação de mestrado introduz alguns conceitos básicos de bioequivalência para, logo em seguida, apresentar análises Bayesianas para medidas de bioequivalência tanto univariada como multivariada assumindo a distribuição normal multivariada para os dados e também a distribuição *t* de Student multivariada. Uma aplicação a fim de exemplificar o que foi introduzido é apresentada e, para o conjunto de dados em estudo têm-se, por meio de critérios de seleção de modelos, evidências favoráveis a escolha dos modelos multivariados para a condução deste estudo de bioequivalência média.

palavras-chaves: bioequivalência média, etapa Estatística, inferência bayesiana, medicamento genérico.

ABSTRACT

SOUZA, R. M. “**Statistics on Bioequivalence: Guarantee in quality of generic drug**”. 2008. 42 s Dissertation (Master Degree) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

As an alternative to medicines for human use of great movement in Brazil, the use of generic medicines were regulated, according to the law of the generic nº 9787/99, which establish the studies of bioavailability and bioequivalence in Brazil in order to evaluate bioequivalence of generic formulations, considering as reference existing medicinal products, with proved efficacy. Two formulations of the same drug are considered bioequivalents if your bioavailability do not present evidence of significant differences according to clinically specified limits known as bioequivalence limits. Bioequivalence studies are carried out by the administration of two formulations (one is in test and the other one is the reference) in a pre-defined number of volunteers using an experimental plan that is often the crossover one. After the withdrawn of successive blood or urinary samples in predetermined intervals, some pharmacokinetic parameters were studied, such as area under concentration curve, maximum concentration of drug and time that the maximum concentration occurs. This dissertation introduces some basic concepts of bioequivalence and following that, it is presented Bayesian analysis for both as univariate and as multivariate bioequivalence measures assuming the multivariate normal distribution for the data and also the distribution of multivariate t student distribution. An application in order to illustrate what was introduced is presented in this work, and by using means of selection criteria of models, it was observed that for all data on study, there were evidences that lead to choose the multivariate models in order to conduct this study of average bioequivalence.

Keywords: average bioequivalence, step Statistics, Bayesian inference, generic drug.

LISTA DE TABELAS

1	Descrição dos dados considerados no exemplo na escala logarítmica.	35
2	Valores de <i>DIC</i> (Modelos 1, 2, 3 e 4).	39
3	Sumários a posteriori do efeito de seqüência para os dados na escala logarítmica.	40
4	Sumários a posteriori do efeito de tratamento para os dados na escala logarítmica.	40
5	Sumários a posteriori assumindo a distribuição normal para os modelos 1 e 2.	46
6	Sumários a posteriori assumindo a distribuição normal para os modelos 3 e 4.	47
7	Sumários a posteriori assumindo a distribuição <i>t</i> de Student para os modelos 1 e 2.	48
8	Sumários a posteriori assumindo a distribuição <i>t</i> de Student para os modelos 3 e 4.	49

LISTA DE FIGURAS

1	Exemplificação da interpolação linear utilizada no cálculo da ASC.	18
2	Analogia entre a área abaixo da reta e a área do trapézio.	19
3	Concentração máxima do fármaco(C_{\max}) e o tempo em que a mesma ocorre (t_{\max}).	20
4	Gráficos de dispersão.	35
5	Gráfico de ASC contra C_{\max}	36
6	<i>CPO's</i> : o: modelo 1 ; +: modelo 2 ; ×: modelo 3 ; •: modelo 4. (a) e (b) : Distribuição Normal; (c) e (d) : Distribuição t de Student.	38
7	Gráficos de dispersão considerando a distribuição normal combinada com a distribuição gama inversa como priori para os componentes de variância do modelo.	53
8	Gráficos de dispersão considerando a distribuição normal combinada com a distribuição uniforme como priori para os componentes de variância do modelo.	54
9	Gráficos de dispersão considerando a distribuição t de Student combinada com a distribuição gama inversa como priori para os componentes de variância do modelo.	55
10	Gráficos de dispersão considerando a distribuição textitt de Student combinada com a distribuição uniforme como priori para os componentes de variância do modelo.	56

Lista de Abreviaturas ou Siglas

<i>AIC</i>	<i>Akaike Information Criterion</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva de concentração
ASC _∞	Área sob a curva de concentração do tempo 0 ao ∞
CONRE	Conselho Regional de Estatística
<i>CPO</i>	<i>Conditional Predictive Ordinate</i>
C.V.	Coeficiente de Variação
C _{max}	Concentração máxima do fármaco
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
<i>DIC</i>	<i>Deviance Information Criterion</i>
D.P.	Desvio-Padrão
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>IC_r</i>	Intervalo de Credibilidade
K _{el}	Taxa de eliminação do fármaco
ml	mililitro
ng	nanograma (10^{-9} gramas)
R	Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Teste
t _{1/2}	Meia vida do fármaco
t _{max}	Tempo em que ocorre a concentração máxima do fármaco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PLANEJAMENTO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	16
2.1 Desenhos Experimentais	16
2.2 Parâmetros Farmacocinéticos	17
2.2.1 Área sob a curva de concentração	17
2.2.2 Concentração máxima do fármaco (C_{\max}) e tempo em que a concentração máxima do fármaco ocorre (t_{\max})	20
2.2.3 Outros parâmetros farmacocinéticas	20
3 UMA ANÁLISE BAYESIANA - MODELO UNIVARIADO	22
4 UMA ANÁLISE BAYESIANA - MODELO MULTIVARIADO	26
4.1 Distribuição Normal Multivariada	26
4.1.1 Distribuição gama inversa	27
4.1.2 Distribuição uniforme	31
4.2 Distribuição t Student Multivariada	32
5 ALGUNS CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DE MODELOS	34
6 UMA APLICAÇÃO	35
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
APÊNDICES	46
A Resultados das distribuições a posteriori	46
B Programa WinBUGS	50
C Gráficos	52

	11
D Artigos Publicados	57
D.1 Revista Brasileira de Biometria	57
D.2 Journal of Biopharmaceutical Statistics	78

1 INTRODUÇÃO

Bioequivalência é um termo farmacocinético utilizado para avaliar a equivalência biológica de duas drogas (CHOW et al., 2003). Para Hyslop et al. (2000), a proposta de ensaios de bioequivalência é mostrar que duas formulações têm biodisponibilidade similar e Barret et al. (2000) consideram que ensaios de bioequivalência são realizados para estudar a equivalência terapêutica de diferentes formulações, baseados na similaridade das características farmacocinéticas das formulações testadas.

No Brasil, de acordo com a Lei nº 9787 de 1999, que dispõe sobre a vigilância sanitária e estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e administra fatos relacionados também apresenta uma definição de bioequivalência. Nesta, define-se bioequivalência como a demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. (FDA, 2002).

Uma definição de medicamento genérico, no Brasil, pode ser encontrada na Lei Federal que o estabelece (BRASIL, 1999), ou seja, é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional). Também é importante considerar o *FDA (Food and Drug Administration)* como referência.

No Brasil, o medicamento genérico é de extrema importância para os administradores públicos, visto que o Sistema Único de Saúde (SUS) garante gratuitamente o acesso da população aos medicamentos essenciais e sabe-se que os medicamentos genéricos (em sua maioria) têm seu preço final, menor que um medicamento original. Além disso, na receita da prescrição medicamentosa deve constar o nome genérico da formulação receitada pelo prescritor (SALAZAR et al., 2003).

Para se ter uma idéia do quanto o medicamento genérico é mais barato que o medicamento de referência no Brasil, Vieira e Zucchi (2006) estudaram um período compreendido entre janeiro de 2000 a junho de 2004. Neste período observaram que, no início, os medicamentos genéricos eram, em média, 40% mais baratos do que os medicamen-

tos de referência e, ao passar dos anos em que este estudo foi realizado, tal diferença aumentou chegando a 68% no final do período.

Para que um medicamento genérico possa atender todas as exigências apresentadas em sua definição é necessário que sejam apresentadas evidências de que o medicamento em teste (T) seja bioequivalente ao medicamento de referência (R). No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é a responsável pela inspeção dos testes de bioequivalência realizados no país.

Basicamente, um teste de bioequivalência pode ser dividido em três grandes etapas. A primeira é a clínica, que envolve a formulação do projeto de pesquisa, do protocolo experimental e do termo de consentimento livre e esclarecido, que devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa para análise e aprovação. Em seguida são selecionados os indivíduos para o estudo. A segunda etapa é a analítica, em que é administrado o fármaco e mede-se a sua concentração no sangue dos indivíduos selecionados na etapa anterior.

A última etapa é a estatística, etapa conclusiva, em que é conduzida a análise dos parâmetros farmacocinéticos, comparando as biodisponibilidades do medicamento em estudo com as do medicamento em teste. De acordo com as normas do *FDA*, o uso adequado de ferramentas estatísticas voltadas à análise dos ensaios de bioequivalência é essencial para a garantia da segurança e eficácia da formulação (*FDA*, 2001). No Brasil, de acordo com o Conselho Regional de Estatística (CONRE, 2007) toda a etapa estatística de um estudo de bioequivalência deve ser acompanhada por um profissional com formação em estatística, conforme Lei nº 4.739/65 e o Decreto Federal nº 62.497/68, que oficializaram e regulamentaram a profissão do estatístico, respectivamente.

Cada país tem suas normas e / ou particularidades para a validação de um estudo de bioequivalência. No Brasil, por exemplo, os detalhes destas etapas podem ser encontrados no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b). Neste Manual encontra-se um módulo que apresenta as especificidades da etapa Estatística. Tal módulo foi criado devido à observação de uma grande carência quanto ao esclarecimento dos métodos estatísticos utilizados nos ensaios de bioequivalência realizados no Brasil.

Os estudos de bioequivalência são conduzidos com administração de dosagens do fármaco aos indivíduos, medindo então a concentração da droga no sangue em um instante imediatamente anterior (em torno de 30 minutos) à administração e em vários instantes de tempo pré-determinados após a administração. Neste processo utilizam-se três medidas, geralmente chamadas parâmetros farmacocinéticos, para a determinação da biodisponibilidade a fim de estabelecer a bioequivalência do medicamento. Segundo a Resolução número 478 (ANVISA, 2002a) são elas:

- Concentração máxima (C_{max}): indica a maior concentração sanguínea do fármaco obtida após administração. Esta medida está diretamente relacionada com a fração absorvida do fármaco;
- Tempo em que ocorre a concentração máxima (t_{max}): medida associada à velocidade de absorção;
- Área sob a curva de concentração sanguínea (ASC): é uma medida importante na determinação da biodisponibilidade. Representa a fração que entra na circulação e é independente da velocidade de absorção. A ASC pode ser estimada pela conhecida “regra dos trapézios” (CHOW; LIU, 2000).

Quanto ao planejamento, geralmente recomenda-se que os estudos de bioequivalência sejam conduzidos utilizando-se desenhos do tipo *crossover*, afim do indivíduo ser seu próprio controle, garantindo assim o controle desta fonte de variação.

Tanto os três parâmetros farmacocinéticos apresentados quanto os demais parâmetros farmacocinéticos que podem ser obtidos em um estudo de bioequivalência (Área sob a curva do tempo 0 ao infinito, taxa de eliminação do fármaco e tempo de meia vida) e os desenhos experimentais serão discutidos em uma seção particular.

Em geral, para a decisão de bioequivalência, são considerados apenas os parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{max} e esta é tomada em termos médios, ou seja, é construído um intervalo de confiança para a diferença entre os fármacos para cada parâmetro farmacocinético e os mesmos devem estar totalmente contidos nos limites de bioequivalência, previamente estabelecidos pelas agências reguladoras. A este tipo de procedimento dá-se o nome de bioequivalência média.

A comparação do parâmetro t_{max} é realizada quando há necessidades clinicamente relevantes para a rápida liberação ou ação do fármaco em estudo, ou sinais relacionados a efeitos adversos (HAUSCHKE et al., 2007) e é usual encontrar na literatura a recomendação do uso de métodos não-paramétricos para a comparação destes tempos entre fármacos.

Nota-se que, embora o mesmo indivíduo forneça mais de um parâmetro farmacocinético, as agências reguladoras, como a ANVISA por exemplo, recomendam que os intervalos de bioequivalência para a diferença entre fármacos sejam construídos de forma independente para cada parâmetro farmacocinético, o que não leva em conta a possível correlação existente entre estas medidas. Berger e Hsu (1996) e, mais recentemente, Ghosh e Gönen (2008) sugerem o uso de modelos multivariados (que levam em conta a correlação entre os parâmetros farmacocinéticos de interesse) na avaliação de bioequivalência média.

Na prática, também é natural observar que na distribuição dos parâmetros farmacocinéticos AUC e C_{max} ocorrem alguns pontos extremos que podem estar fora do campo de abrangência da distribuição normal usualmente assumida. Assim, sabendo que a distribuição t de Student apresenta caudas um pouco mais pesadas e que pode acomodar melhor estes pontos discrepantes, a utilização da mesma em sua forma multivariada para análise dos parâmetros farmacocinéticos (AUC e C_{max}) pode ser uma alternativa à distribuição normal.

O uso da distribuição t de Student multivariada na etapa estatística dos ensaios de bioequivalência não é comum pelo fato da mesma não estar implementada em softwares destinados a este tipo de análise que em sua maioria utilizam o conceito de inferência freqüentista. Assim, a utilização de métodos Bayesianos é fundamental para permitir a utilização da distribuição t de Student multivariada na etapa estatística de ensaios de bioequivalência, principalmente devido a simplicidade da utilização dos mesmos utilizando o software WinBUGS (SPIEGELHALTER et al., 2003).

Embora esta dissertação irá considerar apenas o enfoque de bioequivalência média é importante saber que existem outros dois enfoques de bioequivalência, o individual e o populacional, que foram introduzidos por Anderson e Hauck (1983; 1990) e também por Shao et al. (2000). Basicamente, enquanto a avaliação de bioequivalência média está relacionada com a comparação entre fármacos em termos médios, a bioequivalência populacional é focada na comparação da variabilidade entre os fármacos e a avaliação de bioequivalência individual considera a variabilidade intra individual e a interação da formulação e o indivíduo (DRAGALIN et al., 2003).

Nesta dissertação pretende-se introduzir alguns conceitos básicos de bioequivalência (seção 2); uma análise Bayesiana para bioequivalência média sob o ponto de vista univariada (seção 3) e multivariada (seção 4) assumindo a distribuição normal e t de Student multivariada para os parâmetros farmacocinéticos, além de explorar a elicitação das distribuições a priori para os componentes de variância dos modelos utilizados; alguns critérios para a seleção de modelos sob o enfoque Bayesiano (seção 5) e uma aplicação a fim de exemplificar o que foi introduzido nas seções anteriores (seção 6) além de algumas considerações finais (seção 7) encerram esta dissertação de mestrado.

2 PLANEJAMENTO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

2.1 Desenhos Experimentais

Estudos de biodisponibilidade ou bioequivalência são realizados por meio de experimentos planejados objetivando fornecer informações da biodisponibilidade das formulações em estudo que serão administradas nos indivíduos.

Devido à existência de uma grande variabilidade intrínseca aos indivíduos, torna-se fundamental a escolha de critérios que levam a homogeneidade das características do grupo de indivíduos participantes do estudo. Sexo, idade, peso, hábitos alimentares, estado de saúde, etc. devem ser considerados.

Historicamente, a aplicação de um planejamento experimental teve seu início na agricultura através dos trabalhos de Sir Ronald A. Fisher entre os anos de 1920 e 1930 (MONTGOMERY, 2001).

Fisher introduziu o princípio de aleatorização e de análise de variância. Todo planejamento experimental depende de três princípios básicos:

1. replicação: repetição do experimento básico;
2. blocagem: uma técnica experimental usada para diminuir a imprecisão na comparação entre os fatores de interesse; e
3. aleatorização: a alocação do material experimental e a ordem na qual as corridas experimentais serão realizadas são determinadas ao acaso.

Em bioequivalência, o planejamento mais utilizado é o *crossover 2 × 2*. Uma desvantagem deste planejamento é que o mesmo pode tornar o estudo mais longo quando comparado a estudos com grupos independentes (paralelos), pois necessita-se de um tempo de descanso entre um período e outro, denominado *washout* para garantir a não existência do *carry-over effect*, ou efeito residual.

O efeito residual consiste no indivíduo receber o fármaco no segundo período estando ainda sob o efeito do fármaco recebido no primeiro período. Dangelo et al. (2001) e Jones e Kenward (2003) discutem com detalhes a questão do efeito residual em bioequivalência. Putt (2006) estuda o poder de alguns testes utilizados na detecção do efeito residual.

Em algumas situações, como por exemplo quando o fármaco testado apresenta um tempo de meia-vida muito longo, a droga seja potencialmente tóxica, indivíduos

debilitados são utilizados para o estudo ou quando a adição de um período no estudo encarece o mesmo quando comparada a de mais indivíduos, planejamentos paralelos podem ser utilizados, embora não recomendados.

Recentemente, planejamentos mais sofisticados tem sido utilizados. Por exemplo, Bandyopadyay e Dragalin (2007) apresentam um estudo em que o objetivo foi evidenciar bioequivalência entre um fármaco de Referência (R) e um fármaco em Teste (T) que foram administrados em pacientes com um tipo de câncer em estágio avançado. Eles verificaram, em estudos prévios, que o coeficiente de variação para a concentração máxima (C_{max}) do fármaco R chegou a 53%, o que exigia uma amostra de, no mínimo, 132 indivíduos para a confirmação de bioequivalência com um poder de 95%, utilizando os critérios adotados, por exemplo, no Canadá. Considerando inviável o número de indivíduos necessários para um estudo de bioequivalência trivial, os autores apresentaram um estudo de bioequivalência utilizando um desenho experimental seqüencial adaptável (JULIOUS, 2004). Neste caso, com uma amostra de 57 indivíduos, utilizando um desenho de quatro estágios, foi possível verificar bioequivalência entre os fármacos.

Nos planejamentos seqüenciais o uso da filosofia Bayesiana pode ser de grande utilidade pois, diferentemente dos métodos freqüentistas que levam em consideração apenas a informação dos dados, na inferência Bayesiana, além da informação dos dados, informações a priori (como por exemplo as informações obtidas em etapas anteriores de um desenho seqüencial) podem ser aproveitadas na etapa seguinte.

2.2 Parâmetros Farmacocinéticos

2.2.1 Área sob a curva de concentração

Levando em conta que seria inviável, devido a grande sofisticação matemática, encontrar uma equação para a curva de concentração plasmática de cada indivíduo (ver figura 1), a área sob a curva de concentração pode ser obtida através de métodos numéricos, sendo que o mais utilizado é o método dos trapézios devido a sua simplicidade.

Sejam C_0, C_1, \dots, C_k , as concentrações obtidas em um experimento para os tempos de coleta $0, t_1, \dots, t_k$, respectivamente. Utilizando-se o método dos trapézios para cada um dos intervalos $[t_0, t_1], [t_1, t_2], \dots, [t_{k-1}, t_k]$ ajusta-se uma reta para os pontos (t_{i-1}, C_{i-1}) e (t_i, C_i) conforme é apresentado na figura 1.

A priori, encontra-se o coeficiente de inclinação da reta dado por:

$$\frac{C_i - C_{i-1}}{t_i - t_{i-1}},$$

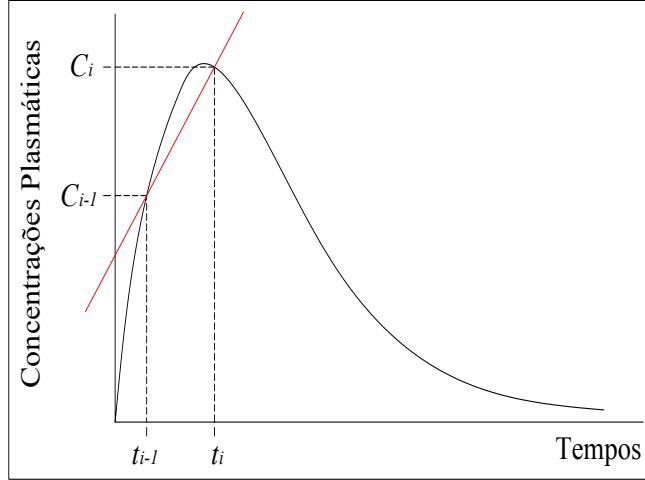


Figura 1: Exemplificação da interpolação linear utilizada no cálculo da ASC.

e o mesmo, é substituído a seguir, para encontrar a equação completa da reta:

$$C - C_{i-1} = \frac{C_i - C_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} (t - t_{i-1}).$$

Por meio de manipulações algébricas, a equação completa da reta é apresentada pela fórmula,

$$C = \frac{t_i C_{i-1} - C_i t_{i-1}}{h_i} + \frac{C_i - C_{i-1}}{h_i} t, \quad (1)$$

em que $t \in [t_{i-1}, t_i]$, e $h_i = t_i - t_{i-1}$ para $i = 1, \dots, k$.

A integração da reta C em (1), de t_{i-1} a t_i , retorna a área sob a reta neste intervalo, o que equivale a área de um trapézio delimitado pelos pontos (t_{i-1}, C_{i-1}) e (t_i, C_i) . Assim:

$$ASC_{(t_{i-1}, t_i)} = \int_{t_{i-1}}^{t_i} \left[\frac{t_i C_{i-1} - C_i t_{i-1}}{h_i} + \frac{C_i - C_{i-1}}{h_i} t \right] dt,$$

pode ser reescrita em duas integrais

$$ASC_{(t_{i-1}, t_i)} = \int_{t_{i-1}}^{t_i} \frac{t_i C_{i-1} - C_i t_{i-1}}{h_i} dt + \int_{t_{i-1}}^{t_i} \frac{C_i - C_{i-1}}{h_i} t dt,$$

tornando-se uma integral simples de ser resolvida que resulta na equação (2).

$$ASC_{(t_{i-1}, t_i)} = \left(\frac{C_{i-1} + C_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}). \quad (2)$$

Portanto, a ASC de 0 à t_k , denotada por ASC, é obtida a partir da equação (3):

$$ASC = \sum_{i=1}^k \left(\frac{C_{i-1} + C_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}). \quad (3)$$

Uma outra forma de se obter a equação (2) é fazendo uma analogia à área de um trapézio dada pela equação,

$$A_{trapézio} = \frac{(B + b) \times h}{2}, \quad (4)$$

em que B e b são os comprimentos da base maior e menor, respectivamente do trapézio e h a sua altura conforme a Figura 2.

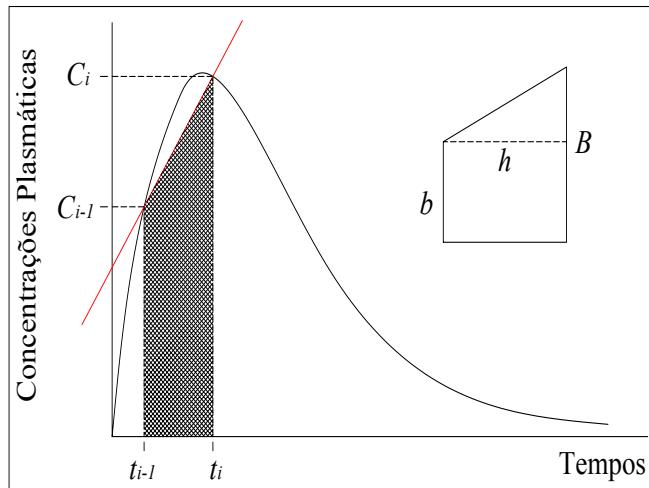


Figura 2: Analogia entre a área abaixo da reta e a área do trapézio.

Segundo o Manual de boas práticas em biodisponibilidade (ANVISA, 2002b) é importante ressaltar que a ocorrência de alguns valores faltantes e/ou valores inesperados na curva de concentração, geralmente não acarretará em um grande impacto no cálculo da ASC exceto se esses valores forem relativos aos últimos pontos da curva, como por exemplo t_k . Assim sendo, a estimativa de ASC pode vir a ter um viés.

Com a Resolução nº 896, de 29 de maio de 2003, a ANVISA regulamentou que em um estudo de bioequivalência, não serão aceitos conjuntos de dados com falta de mais de 10% dos valores das concentrações sanguíneas do fármaco, para cada voluntário, em um estudo de bioequivalência.

2.2.2 Concentração máxima do fármaco (C_{max}) e tempo em que a concentração máxima do fármaco ocorre (t_{max})

Visto que a concentração máxima de um fármaco em um indivíduo e o tempo em que ela ocorre são parâmetros obtidos diretamente da curva de concentração plasmática, a Figura 3 ilustra claramente a obtenção destas medidas.

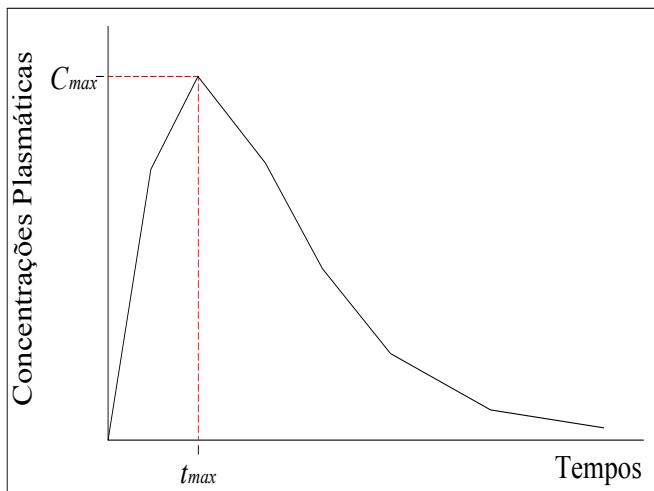


Figura 3: Concentração máxima do fármaco(C_{max}) e o tempo em que a mesma ocorre (t_{max}).

2.2.3 Outros parâmetros farmacocinéticas

As três medidas já discutidas (ASC, C_{max} e t_{max}) são as medidas mais importantes na avaliação de bioequivalência, porém algumas outras medidas podem ser obtidas da curva de concentração dos indivíduos como por exemplo o tempo de meia vida do fármaco que é de grande utilidade na determinação do tempo de descanso de um período para o outro.

A área sob a curva de concentração contra o tempo pode ser extrapolada e calculada do tempo zero até um tempo entendido como à completa eliminação do fármaco. Essa medida é conhecida como a área sob a curva do tempo zero ao infinito. O complemento ou valor a ser somado na ASC para encontrar a ASC_{∞} é expressa pela relação entre a última concentração medida C_k e a taxa de eliminação do fármaco, denominada K_{el} .

De acordo com o Manual de boas práticas em biodisponibilidade (ANVISA, 2002b), a taxa eliminação é calculada para cada indivíduo como o coeficiente de inclinação da reta de regressão ajustada nos 4 a 6 últimos valores do logaritmo da concentração,

multiplicada por -1 . A área sob a curva de zero ao infinito é obtida conforme a equação (5). É importante notar que quando a última concentração for 0, a $ASC_{\infty} = ASC$.

$$ASC_{\infty} = ASC + \frac{C_k}{K_{el}}. \quad (5)$$

“A meia-vida ($T_{1/2}$) de um fármaco é o tempo gasto para que a concentração plasmática ou para que a quantidade do mesmo no organismo diminua em 50%”. (ANVISA, 2002b).

Considerando que a taxa de decaimento do fármaco possa ser obtida através de uma equação diferencial de primeira ordem, a seguinte relação pode ser expressa:

$$\frac{dC}{dt} = -K_{el} \times C, \quad (6)$$

em que C é a concentração do fármaco e K_{el} é a taxa de eliminação da droga. A equação (6) é resolvida a seguir:

$$\int_{C_0}^C \frac{dC}{C} = -K_{el} \int_0^t dt; \text{ então } \ln C - \ln C_0 = -K_{el} \times t.$$

Fazendo $t = T_{1/2} \Rightarrow C = \frac{C_0}{2}$. Logo:

$$\ln \left(\frac{C_0}{2} \right) - \ln C_0 = -K_{el} \times T_{1/2}; \text{ isto é } T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}.$$

A Resolução nº 478, de 19 de maio de 2002, define que o tempo entre os períodos do estudo deve ser de no mínimo sete vezes à meia-vida do fármaco estudado.

3 UMA ANÁLISE BAYESIANA - MODELO UNIVARIADO

Segundo o Manual de boas práticas em biodisponibilidade (ANVISA, 2002b), duas formulações são bioequivalentes se um intervalo de confiança 90% para a diferença entre médias (na escala original ou logarítmica dos dados) dos parâmetros farmacocinéticos (usualmente ASC ou C_{\max}) está incluída nos limites de bioequivalência (bioequivalência média). Estes limites de bioequivalência são dados por $-0,20\mu_R < \mu_T - \mu_R < 0,20\mu_R$ em que μ_T é a média para a nova formulação em teste e μ_R é a média para o fármaco de referência (ver por exemplo, Manual de boas práticas em biodisponibilidade (ANVISA, 2002b)). Considerando a razão μ_T/μ_R tem-se os limites de bioequivalência dados por $0,80 < \mu_T/\mu_R < 1,25$ ou na escala logarítmica $-0,2231 < \log(\mu_T) - \log(\mu_R) < 0,2231$.

Para uma análise de bioequivalência média, sob o enfoque freqüentista, a ANVISA recomenda a utilização de um modelo linear de efeitos mistos (ver Littell et al. (1996) e McLean et al. (1991)). Desta forma são utilizados, como efeitos fixos, o tratamento que cada indivíduo recebe, a seqüência em que recebe este tratamento e o período em que isto ocorre e, como efeito aleatório, os indivíduos.

Em uma primeira etapa estuda-se o efeito de seqüência, sendo recomendado pela ANVISA que utilize-se um nível de 0,10 de significância. Não evidenciado este efeito, constrói-se um intervalo com 90% de confiança para a diferença entre fármacos, esperando-se que o mesmo esteja contido dentro dos intervalos de bioequivalência. Este procedimento é realizado separadamente para cada parâmetro farmacocinético.

Assumindo um planejamento *crossover* no qual incorpora-se a possibilidade do efeito residual, considera-se o seguinte modelo para a análise univariada dos parâmetros farmacocinéticos:

$$y_{i(jk)} = \mu + \alpha_{ik} + \beta_j + \gamma_{(jk)} + \delta_k + \epsilon_{i(jk)} \quad (7)$$

em que $i = 1, 2, \dots, n_k$; $k = 1, 2$; $j = T, R$ (T é a formulação teste e R é a formulação referência); μ é a média geral; β_j é o efeito fixo da formulação j ; α_{ik} é um efeito aleatório para o indivíduo i na seqüência k ; δ_k é o efeito fixo da seqüência k ; $\gamma_{(jk)}$ é o efeito fixo de período para o tratamento j na seqüência k e $\epsilon_{i(jk)}$ é o erro aleatório. O efeito aleatório α_{ik} e o erro aleatório $\epsilon_{i(jk)}$ são assumidos independentes para todo i, j, k com $\alpha_{ik} \sim N(0, \sigma_\alpha^2)$ e $\epsilon_{i(jk)} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$, respectivamente.

Usualmente $y_{i(jk)}$ é ASC e C_{\max} na escala original ou transformada para o uso do modelo proposto.

Assumindo que os parâmetros farmacocinéticos sigam aproximadamente uma distribuição normal, a função de verossimilhança para $\theta = (\mu, \beta, \gamma, \delta, \sigma_\alpha^2, \sigma_\epsilon^2)$, em que $\beta =$

$(\beta_1, \beta_2)', \gamma = (\gamma_{11}, \gamma_{12}, \gamma_{21}, \gamma_{22})', \delta = (\delta_1, \delta_2)'; j = 1(T); j = 2(R)$, é dada por,

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_\epsilon^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2} (y_{ijk} - \mu_{ijk})^2 \right] \quad (8)$$

em que

$$\mu_{ijk} = \mu + \alpha_{ik} + \beta_j + \gamma_{(jk)} + \delta_k \quad (9)$$

Para uma análise Bayesiana hierárquica do modelo (7) (PAULINO et al., 2003) assume-se, no primeiro estágio, as seguintes distribuições a priori:

$$\begin{aligned} \mu &\sim N(a_\mu, b_\mu^2); a_\mu, b_\mu^2 \text{ conhecido;} \\ \beta_j &\sim N(a_\beta, b_\beta^2); a_\beta, b_\beta^2 \text{ conhecido; } j = 1, 2 \\ \gamma_{(jk)} &\sim N(a_\gamma, b_\gamma^2); a_\gamma, b_\gamma^2 \text{ conhecido; } j = 1, 2; k = 1, 2 \\ \delta_k &\sim N(a_\delta, b_\delta^2); a_\delta, b_\delta^2 \text{ conhecido; } k = 1, 2 \\ \sigma_\epsilon^2 &\sim IG(e, f); e, f \text{ conhecido,} \end{aligned} \quad (10)$$

em que $N(a, b^2)$ denota uma distribuição normal com média a e variância b^2 e $IG(e, f)$ denota uma distribuição gama inversa com média $f/(e-1)$ e variância $f^2/[(e-1)^2(e-2)]$.

Para o segundo estágio da análise Bayesiana, assume-se $\alpha_{ik} \sim N(0, \sigma_\alpha^2)$ com distribuição a priori para σ_α^2 dada por,

$$\sigma_\alpha^2 \sim IG(c, d); c, d \text{ conhecido} \quad (11)$$

Além disso assume-se independência a priori entre os parâmetros. Na prática considera-se $a_\mu = a_\beta = a_\gamma = a_\delta = 0$ e $b_\mu^2 = b_\beta^2 = b_\gamma^2 = b_\delta^2 = 10000$ para obter distribuições a priori aproximadamente não informativas. De forma similar assume-se $c = d = e = f = 0, 1$ para as distribuições a priori de σ_ϵ^2 e σ_α^2 .

Assumindo as distribuições a priori (10) e (11), a distribuição a posteriori conjunta

para $\varphi = (\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\alpha})$, em que $\alpha = (\alpha_{11}, \dots, \alpha_{n_1 1}, \alpha_{12}, \dots, \alpha_{n_2 2})$ é dada por,

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\varphi} | \mathbf{y}) &\propto \exp\left[-\frac{1}{2b_\mu^2}(\mu - a_\mu)^2\right] \times \prod_{j=1}^2 \exp\left[-\frac{1}{2b_\beta^2}(\beta_j - a_\beta)^2\right] \\ &\times \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp\left\{-\frac{1}{2b_\gamma^2}[\gamma_{(jk)} - a_\gamma]^2\right\} \\ &\times \prod_{k=1}^2 \exp\left[-\frac{1}{2b_\delta^2}(\delta_k - a_\delta)^2\right] \times (\sigma_\epsilon^2)^{-(e+1)} e^{-\frac{f}{\sigma_\epsilon^2}} \\ &\times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_\alpha^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_\alpha^2}\alpha_{ik}^2\right) \times (\sigma_\alpha^2)^{-(c+1)} e^{-\frac{d}{\sigma_\alpha^2}} \\ &\times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_\epsilon^2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma_\epsilon^2}(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right] \end{aligned} \quad (12)$$

em que μ_{ijk} é dada em (9).

Para simular amostras da distribuição a posteriori conjunta (12) pode-se usar métodos MCMC (Monte Carlo em Cadeias de Markov) (GELFAND; SMITH, 1990).

As distribuições a posteriori condicionais necessárias para o algoritmo Gibbs Sampling (GELMAN et al., 2004) são dadas por,

$$(i) \quad \mu | \varphi_{(\mu)}, y \sim N\left(\frac{a_\mu \sigma_\epsilon^2 + b_\mu^2 \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{k=1}^2 \sum_{j=1}^2 \theta_{ijk}^{(1)}}{\sigma_\epsilon^2 + 2(n_1 + n_2)b_\mu^2}; \frac{\sigma_\epsilon^2 b_\mu^2}{\sigma_\epsilon^2 + 2(n_1 + n_2)b_\mu^2}\right)$$

em que

$$\theta_{ijk}^{(1)} = y_{ijk} - \alpha_{ik} - \beta_j - \gamma_{(jk)} - \delta_k$$

e $\varphi_{(l)}$ denota o vetor φ exceto o l^{th} componente;

$$(ii) \quad \beta_j | \varphi_{(\beta_j)}, y \sim N\left(\frac{a_\beta \sigma_\epsilon^2 + b_\beta^2 \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{k=1}^2 \theta_{ijk}^{(2)}}{\sigma_\epsilon^2 + (n_1 + n_2)b_\beta^2}; \frac{\sigma_\epsilon^2 b_\beta^2}{\sigma_\epsilon^2 + (n_1 + n_2)b_\beta^2}\right)$$

para $j = 1, 2$ e

$$\theta_{ijk}^{(2)} = y_{ijk} - \mu - \alpha_{ik} - \gamma_{(jk)} - \delta_k$$

$$(iii) \quad \gamma_{(jk)} | \varphi_{(\gamma_{(jk)})}, y \sim N\left(\frac{a_\gamma \sigma_\epsilon^2 + b_\gamma^2 \sum_{i=1}^{n_k} \theta_{ijk}^{(3)}}{\sigma_\epsilon^2 + n_k b_\gamma^2}; \frac{\sigma_\epsilon^2 b_\gamma^2}{\sigma_\epsilon^2 + n_k b_\gamma^2}\right)$$

para $j = 1, 2; k = 1, 2$ e

$$\theta_{ijk}^{(3)} = y_{ijk} - \mu - \alpha_{ik} - \beta_j - \delta_k \quad (13)$$

$$(iv) \quad \delta_k | \varphi_{(\delta_k)}, y \sim N\left(\frac{a_\delta \sigma_\epsilon^2 + b_\delta^2 \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{j=1}^2 \theta_{ijk}^{(4)}}{\sigma_\epsilon^2 + 2n_k b_\delta^2}; \frac{\sigma_\epsilon^2 b_\delta^2}{\sigma_\epsilon^2 + 2n_k b_\delta^2}\right)$$

para $k = 1, 2$ e

$$\theta_{ijk}^{(4)} = y_{ijk} - \mu - \alpha_{ik} - \beta_j - \gamma_{(jk)}$$

$$(v) \quad \alpha_{ik} \mid \varphi_{(\alpha_{ik})}, y \sim N\left(\frac{\sigma_\alpha^2 \sum_{j=1}^2 \theta_{ijk}^{(5)}}{\sigma_\epsilon^2 + 2\sigma_\alpha^2}; \frac{\sigma_\epsilon^2 \sigma_\alpha^2}{\sigma_\epsilon^2 + 2\sigma_\alpha^2}\right)$$

para $i = 1, 2, \dots, n_k; k = 1, 2$ e

$$\theta_{ijk}^{(5)} = y_{ijk} - \mu - \beta_j - \gamma_{(jk)} - \delta_k$$

$$(vi) \quad \sigma_\epsilon^2 \mid \varphi_{(\sigma_\epsilon^2)}, y \sim IG\left[n_1 + n_2 + e; f + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{k=1}^2 \sum_{j=1}^2 (y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right]$$

$$(vii) \quad \sigma_\alpha^2 \mid \varphi_{(\sigma_\alpha^2)}, y \sim IG\left[\frac{n_1 + n_2}{2} + c; d + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{k=1}^2 \alpha_{ik}^2\right]$$

Das distribuições condicionais a posteriori, simula-se amostras para a distribuição conjunta a posteriori (12).

4 UMA ANÁLISE BAYESIANA - MODELO MULTIVARIADO

4.1 Distribuição Normal Multivariada

Para analisar os dados sob o enfoque multivariado (usualmente os parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{\max} ou os mesmos em escala transformada, como a logarítmica, por exemplo), assume-se o seguinte modelo em um planejamento *crossover* 2×2 :

$$\mathbf{y}_{i(jk)} = \boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\alpha}_{ik} + \boldsymbol{\beta}_j + \boldsymbol{\gamma}_{(jk)} + \boldsymbol{\delta}_k + \boldsymbol{\epsilon}_{i(jk)} \quad (14)$$

em que $\mathbf{y}_{i(jk)} = (y_{ijk1}, \dots, y_{ijkp})'$, $i = 1, 2, \dots, n_k$; $j = 1(T), 2(R)$; $k = 1, 2$; considerando a situação geral de p parâmetros farmacocinéticos.

Um caso especial é dado pelo modelo bivariado ($p = 2$) considerando a situação y_{ijk1} associada a ASC (ou a escala logarítmica de ASC) e y_{ijk2} associada a C_{\max} (ou a escala logarítmica de C_{\max}).

De forma similar ao modelo (7) no caso univariado, $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \mu_2)'$ é um vetor com as respostas médias dos parâmetros farmacocinéticos; $\boldsymbol{\beta}_j = (\beta_{j1}, \beta_{j2})'$ é um vetor de efeitos de tratamento para a formulação em cada parâmetro farmacocinético; $\boldsymbol{\alpha}_{ik} = (\alpha_{ik1}, \alpha_{ik2})'$ é um vetor de efeitos aleatórios para o indivíduo i na seqüência k para os dois parâmetros farmacocinéticos; $\boldsymbol{\gamma}_{(jk)} = (\gamma_{(jk)1}, \gamma_{(jk)2})'$ é um vetor de efeitos fixos do período em que o fármaco j foi administrado e na k -ésima seqüência para os dois parâmetros farmacocinéticos; $\boldsymbol{\delta}_k = (\delta_{k1}, \delta_{k2})'$ é o efeito fixo de seqüência para os dois parâmetros farmacocinéticos e $\boldsymbol{\epsilon}_{i(jk)} = [\epsilon_{i(jk)1}, \epsilon_{i(jk)2}]'$ é um vetor de erros para os dois parâmetros farmacocinéticos.

Os vetores de efeitos aleatórios $\boldsymbol{\alpha}_{ik}$ e os referentes aos erros $\boldsymbol{\epsilon}_{i(jk)}$ são assumidos independentes para todo i, j, k com $\boldsymbol{\alpha}_{ik} \sim MN(\mathbf{0}, \sum_{\alpha})$ e $\boldsymbol{\epsilon}_{i(jk)} \sim MN(\mathbf{0}, \sum_{\epsilon})$, em que $MN(\mathbf{0}, \sum)$ denota uma distribuição normal multivariada com média 0 e matriz de variância-covariância \sum .

No caso bivariado (dois parâmetros farmacocinéticos) denota-se as matrizes de variância-covariâncias de $\boldsymbol{\alpha}_{ik}$ e $\boldsymbol{\epsilon}_{i(jk)}$, respectivamente, por

$$\sum_{\alpha} = \begin{pmatrix} \sigma_{\alpha 1}^2 & \rho_{\alpha} \sigma_{\alpha 1} \sigma_{\alpha 2} \\ \rho_{\alpha} \sigma_{\alpha 1} \sigma_{\alpha 2} & \sigma_{\alpha 2}^2 \end{pmatrix} \quad (15)$$

e

$$\sum_{\epsilon} = \begin{pmatrix} \sigma_{\epsilon 1}^2 & \rho_{\epsilon} \sigma_{\epsilon 1} \sigma_{\epsilon 2} \\ \rho_{\epsilon} \sigma_{\epsilon 1} \sigma_{\epsilon 2} & \sigma_{\epsilon 2}^2 \end{pmatrix}$$

em que $\sigma_{\alpha 1}^2$ e $\sigma_{\alpha 2}^2$ são, respectivamente, as variâncias dos efeitos aleatórios α_{ik1} e α_{ik2} , ρ_α é o coeficiente de correlação entre α_{ik1} e α_{ik2} , $i = 1, 2, \dots, n_k$; similarmente, $\sigma_{\epsilon 1}^2$ e $\sigma_{\epsilon 2}^2$ são, respectivamente, as variâncias dos erros $\epsilon_{i(jk)1}$ e $\epsilon_{i(jk)2}$ e ρ_ϵ é o coeficiente de correlação entre $\epsilon_{i(jk)1}$ e $\epsilon_{i(jk)2}$.

A função de verossimilhança para $\theta^* = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\delta}, \sigma_{\epsilon 1}^2, \sigma_{\epsilon 2}^2, \rho_\epsilon)$ é dada por,

$$\begin{aligned} p(y | \theta^*) &= \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\epsilon 1}^2 \sigma_{\epsilon 2}^2 (1 - \rho_\epsilon^2)}} \\ &\quad \times \exp \left\{ -\frac{1}{2(1 - \rho_\epsilon^2)} \left[\left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}} \right)^2 + \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}} \right)^2 - 2\rho_\epsilon \left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}} \right) \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}} \right) \right] \right\} \end{aligned} \quad (16)$$

em que

$$\mu_{ijkl} = \mu_l + \alpha_{ikl} + \beta_{jl} + \gamma_{(jk)l} + \delta_{kl}$$

para $l = 1, 2$.

Diferentemente da inferência freqüentista, que utiliza somente a informação dos dados para a análise, na filosofia Bayesiana a crença do pesquisador na obtenção das quantidades de interesse pode ser informada. Quando não há certeza desta crença, estas prioris podem ser elicitadas de forma que não contenham nenhuma informação e, neste caminho, há uma discussão sobre as prioris não informativas utilizadas nos componentes de variância dos modelos em que assume-se distribuição normal para os dados (GELMAN, 2006).

Sendo assim, serão consideradas duas diferentes elicitações das distribuições a priori para os componentes de variância deste modelo. No primeiro caso, a distribuição mais comum (gama inversa) será utilizada e, no segundo caso será proposta a distribuição uniforme.

4.1.1 Distribuição gama inversa

Para uma análise Bayesiana hierárquica do modelo (14) assumindo a distribuição gama inversa como priori para os componentes de variância do modelo e considerando

dois estágios assume-se, no primeiro estágio, as seguintes distribuições a priori:

$$\begin{aligned}
 \boldsymbol{\mu} &\sim MN\left(\mathbf{a}_\mu; \boldsymbol{\Sigma}_\mu\right); \\
 \boldsymbol{\beta}_j &\sim MN\left(\mathbf{a}_\beta; \boldsymbol{\Sigma}_\beta\right); \quad j = 1, 2 \\
 \boldsymbol{\delta}_k &\sim MN\left(\mathbf{a}_\delta; \boldsymbol{\Sigma}_\delta\right); \quad k = 1, 2 \\
 \boldsymbol{\gamma}_{(jk)} &\sim MN\left(\mathbf{a}_\gamma; \boldsymbol{\Sigma}_\gamma\right); \quad j = 1, 2; k = 1, 2 \\
 \sigma_{\epsilon 1}^2 &\sim IG(e_1; f_1); \\
 \sigma_{\epsilon 2}^2 &\sim IG(e_1; f_2); \\
 \rho_\epsilon &\sim U(-1, 1),
 \end{aligned} \tag{17}$$

em que $\mathbf{a}_\mu = (a_{1\mu}, a_{2\mu})$; $\mathbf{a}_\beta = (a_{1\beta}, a_{2\beta})$; $\mathbf{a}_\delta = (a_{1\delta}, a_{2\delta})$; $\mathbf{a}_\gamma = (a_{1\gamma}, a_{2\gamma})$; $\boldsymbol{\Sigma}_\mu = \begin{pmatrix} b_{1\mu}^2 & 0 \\ 0 & b_{2\mu}^2 \end{pmatrix}$; $\boldsymbol{\Sigma}_\beta = \begin{pmatrix} b_{1\beta}^2 & 0 \\ 0 & b_{2\beta}^2 \end{pmatrix}$; $\boldsymbol{\Sigma}_\delta = \begin{pmatrix} b_{1\delta}^2 & 0 \\ 0 & b_{2\delta}^2 \end{pmatrix}$; $\boldsymbol{\Sigma}_\gamma = \begin{pmatrix} b_{1\gamma}^2 & 0 \\ 0 & b_{2\gamma}^2 \end{pmatrix}$; $U(-1, 1)$ denota uma distribuição uniforme no intervalo $(-1, 1)$ e todos os hiperparâmetros são considerados conhecidos.

Para o segundo estágio, considerando $\boldsymbol{\alpha}_{ik} \sim MN(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_\alpha)$, com $\boldsymbol{\Sigma}_\alpha$ dado em (15), assume-se as seguintes distribuições a priori para $\sigma_{\alpha 1}^2$, $\sigma_{\alpha 2}^2$ e ρ_α :

$$\begin{aligned}
 \sigma_{\alpha 1}^2 &\sim IG(c_1; d_1); \\
 \sigma_{\alpha 2}^2 &\sim IG(c_2; d_2); \\
 \rho_\alpha &\sim U(-1, 1),
 \end{aligned} \tag{18}$$

em que todos os hiperparâmetros são conhecidos. Além disso, assume-se independência a priori entre os parâmetros.

A distribuição conjunta a posteriori para $\varphi = (\boldsymbol{\theta}^*, \boldsymbol{\alpha}, \sigma_{1\alpha}^2, \sigma_{2\alpha}^2, \rho_\alpha)$ é dada por,

$$\begin{aligned}
p(\boldsymbol{\varphi} | \mathbf{y}) &\propto \left\{ \prod_{l=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\mu}^2} (\mu_l - a_{l\mu})^2 \right] \right\} \\
&\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{j=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\beta}^2} (\beta_{jl} - a_{l\beta})^2 \right] \right\} \\
&\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\delta}^2} (\delta_{kl} - a_{l\delta})^2 \right] \right\} \\
&\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\gamma}^2} (\gamma_{kl} - a_{l\gamma})^2 \right] \right\} \\
&\quad \times \prod_{l=1}^2 (\sigma_{el}^2)^{-(e_l+1)} \exp \left(\frac{-f_l}{\sigma_{el}^2} \right) \\
&\quad \times \prod_{l=1}^2 (\sigma_{al}^2)^{-(c_l+1)} \exp \left(\frac{-d_l}{\sigma_{al}^2} \right) \\
&\quad \times p(\boldsymbol{\alpha}) \times p(y | \boldsymbol{\theta}^*),
\end{aligned} \tag{19}$$

em que $p(y | \boldsymbol{\theta}^*)$ é a função de verossimilhança (16) e $p(\boldsymbol{\alpha})$ é dado por,

$$\begin{aligned}
p(\boldsymbol{\alpha}) &= \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi \sqrt{\sigma_{\alpha 1}^2 \sigma_{\alpha 2}^2 (1 - \rho_\alpha^2)}} \\
&\quad \times \exp \left\{ -\frac{1}{2(1 - \rho_\alpha^2)} \left[\frac{\alpha_{ik1}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} + \frac{\alpha_{ik2}^2}{\sigma_{\alpha 2}^2} - 2\rho_\alpha \left(\frac{\alpha_{ik1}}{\sigma_{\alpha 1}} \right) \left(\frac{\alpha_{ik2}}{\sigma_{\alpha 2}} \right) \right] \right\}
\end{aligned} \tag{20}$$

As distribuições condicionais necessárias para a obtenção das quantidades de interesse são dadas a seguir:

1.)

$$p(\mu_l | \boldsymbol{\varphi}_{(\mu_l)}, \mathbf{y}) \propto \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\mu}^2} (\mu_l - a_{l\mu})^2 \right] \times p(y | \boldsymbol{\theta}^*), \quad l = 1, 2$$

e $\boldsymbol{\varphi}_{(m)}$ denota o vetor $\boldsymbol{\varphi}$ exceto o m^{th} componente;

2.)

$$p(\beta_{jl} | \boldsymbol{\varphi}_{(\beta_{jl})}, \mathbf{y}) \propto \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\beta}^2} (\beta_{jl} - a_{l\beta})^2 \right] \times p(y | \boldsymbol{\theta}^*), \quad j = 1, 2; \quad l = 1, 2$$

3.)

$$p(\delta_{kl} | \boldsymbol{\varphi}_{(\delta_{kl})}, \mathbf{y}) \propto \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\delta}^2} (\delta_{kl} - a_{l\delta})^2 \right] \times p(y | \boldsymbol{\theta}^*), \quad k = 1, 2; \quad l = 1, 2$$

4.)

$$p\left(\gamma_{(jk)l} \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\gamma_{(jk)l})}, \mathbf{y}\right) \propto \exp\left[-\frac{1}{2b_{l\gamma}^2} (\gamma_{kl} - a_{l\gamma})^2\right] \times p(y \mid \boldsymbol{\theta}^*), \quad j = 1, 2; \quad k = 1, 2; \quad l = 1, 2$$

5.)

$$p\left(\sigma_{\epsilon l}^2 \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\sigma_{\epsilon l}^2)}, \mathbf{y}\right) \propto (\sigma_{\epsilon l}^2)^{-(e_l+1)} \exp\left(\frac{-f_l}{\sigma_{\epsilon l}^2}\right) \times p(y \mid \boldsymbol{\theta}^*); \quad l = 1, 2$$

em que $p(y \mid \boldsymbol{\theta}^*)$ é dada em (16).

6.)

$$p\left(\rho_\epsilon \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\rho_\epsilon)}, \mathbf{y}\right) \propto \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\epsilon 1}^2 \sigma_{\epsilon 2}^2 (1 - \rho_\epsilon^2)}} \times \exp\{Q(y_{ijk1}, y_{ijk2})\}$$

em que

$$Q(y_{ijk1}, y_{ijk2}) = -\frac{1}{2(1 - \rho_\epsilon^2)} \left[\left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}}\right)^2 + \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}}\right)^2 - 2\rho_\epsilon \left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}}\right) \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}}\right) \right]$$

7.)

$$\begin{aligned} p\left(\sigma_{\alpha l}^2 \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\sigma_{\alpha l}^2)}, \mathbf{y}\right) &\propto \prod_{l=1}^2 (\sigma_{\alpha l}^2)^{-(c_l+1)} \exp\left(\frac{-d_l}{\sigma_{\alpha l}^2}\right) \times \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\alpha 1}^2 \sigma_{\alpha 2}^2 (1 - \rho_\alpha^2)}} \\ &\times \exp\left\{-\frac{1}{2(1 - \rho_\alpha^2)} \left[\frac{\alpha_{ik1}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} + \frac{\alpha_{ik2}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} - 2\rho_\alpha \left(\frac{\alpha_{ik1}}{\sigma_{\alpha 1}}\right) \left(\frac{\alpha_{ik2}}{\sigma_{\alpha 2}}\right)\right]\right\} \end{aligned}$$

para $l = 1, 2$.

8.)

$$\begin{aligned} p\left(\rho_\alpha \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\rho_\alpha)}, \mathbf{y}\right) &\propto \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\alpha 1}^2 \sigma_{\alpha 2}^2 (1 - \rho_\alpha^2)}} \\ &\times \exp\left\{-\frac{1}{2(1 - \rho_\alpha^2)} \left[\frac{\alpha_{ik1}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} + \frac{\alpha_{ik2}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} - 2\rho_\alpha \left(\frac{\alpha_{ik1}}{\sigma_{\alpha 1}}\right) \left(\frac{\alpha_{ik2}}{\sigma_{\alpha 2}}\right)\right]\right\} \end{aligned}$$

Observe que as distribuições condicionais apresentadas não são fechadas sugerindo, por exemplo, o uso do algoritmo Metropolis Hastings (ver Chib e Greenberg (1995)). Na aplicação será utilizado o software WinBUGS (SPIEGELHALTER et al., 2003) que já tem implementado algoritmos para a obtenção das quantidades aleatórias de interesse.

Observe que no caso multivariado para mais de dois parâmetros farmacocinéticos, têm-se diferentes correlações entre os erros $\epsilon_{i(jk)}$ e entre os efeitos aleatórios α_{ik} no modelo (14), mas esta situação pode ser contornada usando métodos MCMC em uma análise Bayesiana deste modelo.

4.1.2 Distribuição uniforme

Utilizando o mesmo procedimento considerado para a distribuição gama inversa apresentada previamente, para o modelo de análise Bayesiana (14) tem-se, na primeira fase, as mesmas distribuições assumidas anteriormente para $\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\beta}_j, \boldsymbol{\delta}_k, \boldsymbol{\gamma}_{(jk)}$ e ρ_ϵ , mas assumindo:

$$\begin{aligned}\sigma_{\epsilon 1}^2 &\sim U(0, u); \\ \sigma_{\epsilon 2}^2 &\sim U(0, u),\end{aligned}\tag{21}$$

em que $U(0, u)$ denota uma distribuição uniforme no intervalo $(0, u)$, com u conhecido.

Para um segundo estágio, considerando $\boldsymbol{\alpha}_{ik} \sim MN(\mathbf{0}, \sum_\alpha)$, com \sum_α dado em (15), assume-se as seguintes distribuições a priori para $\sigma_{\alpha 1}^2$ e $\sigma_{\alpha 2}^2$:

$$\begin{aligned}\sigma_{\alpha 1}^2 &\sim U(0, u); \\ \sigma_{\alpha 2}^2 &\sim U(0, u).\end{aligned}\tag{22}$$

Assumindo independência a priori entre os parâmetros, a distribuição conjunta a posteriori para $\boldsymbol{\varphi} = (\boldsymbol{\theta}^*, \boldsymbol{\alpha}, \sigma_{\alpha 1}^2, \sigma_{\alpha 2}^2, \rho_\alpha)$ é dada por,

$$\begin{aligned}p(\boldsymbol{\varphi} | \mathbf{y}) &\propto \left\{ \prod_{l=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\mu}^2} (\mu_l - a_{l\mu})^2 \right] \right\} \\ &\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{j=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\beta}^2} (\beta_{jl} - a_{l\beta})^2 \right] \right\} \\ &\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\delta}^2} (\delta_{kl} - a_{l\delta})^2 \right] \right\} \\ &\quad \times \left\{ \prod_{l=1}^2 \prod_{k=1}^2 \exp \left[-\frac{1}{2b_{l\gamma}^2} (\gamma_{kl} - a_{l\gamma})^2 \right] \right\} \\ &\quad \times p(\boldsymbol{\alpha}) \times p(y | \boldsymbol{\theta}^*),\end{aligned}\tag{23}$$

em que $p(y | \boldsymbol{\theta}^*)$ é a função de verossimilhança (16) e $p(\boldsymbol{\alpha})$ é dada por (20).

Assim, as distribuições condicionais para $\sigma_{\epsilon 1}^2$, $\sigma_{\epsilon 2}^2$, $\sigma_{\alpha 1}^2$ e $\sigma_{\alpha 2}^2$ são dadas por:

1.)

$$p(\sigma_{\epsilon l}^2 | \boldsymbol{\varphi}_{(\sigma_{\epsilon l}^2)}, \mathbf{y}) \propto \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\epsilon 1}^2 \sigma_{\epsilon 2}^2 (1 - \rho_\epsilon^2)}} \times \exp \{Q(y_{ijk1}, y_{ijk2})\}$$

em que

$$Q(y_{ijk1}, y_{ijk2}) = -\frac{1}{2(1 - \rho_\epsilon^2)} \left[\left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}} \right)^2 + \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}} \right)^2 - 2\rho_\epsilon \left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}} \right) \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}} \right) \right]$$

para $l = 1, 2$.

2.)

$$\begin{aligned} p\left(\sigma_{\alpha l}^2 \mid \boldsymbol{\varphi}_{(\sigma_{\alpha l}^2)}, \mathbf{y}\right) &\propto \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{k=1}^2 \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_{\alpha 1}^2\sigma_{\alpha 2}^2(1-\rho_\alpha^2)}} \\ &\times \exp\left\{-\frac{1}{2(1-\rho_\alpha^2)}\left[\frac{\alpha_{ik1}^2}{\sigma_{\alpha 1}^2} + \frac{\alpha_{ik2}^2}{\sigma_{\alpha 2}^2} - 2\rho_\alpha\left(\frac{\alpha_{ik1}}{\sigma_{\alpha 1}}\right)\left(\frac{\alpha_{ik2}}{\sigma_{\alpha 2}}\right)\right]\right\} \end{aligned}$$

para $l = 1, 2$.

Da mesma forma como foi observado para a distribuição gama inversa, neste caso a utilização do algoritmo Metropolis Hasting faz-se necessária.

4.2 Distribuição t Student Multivariada

Assumindo o mesmo modelo de regressão dado em (14) e a mesma matriz de variância-covariância dada em (15) e assumindo a distribuição t Student multivariada, a função de verossimilhança para $\boldsymbol{\theta}^* = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\delta}, \sigma_{\epsilon 1}^2, \sigma_{\epsilon 2}^2, \rho_\epsilon, v)$ é dada por:

$$p(y \mid \boldsymbol{\theta}^*) = \prod_{i=1}^{n_k} \prod_{j=1}^2 \prod_{k=1}^2 \frac{\Gamma\left[\frac{v+2}{2}\right]}{\Gamma\left[\frac{v}{2}\right] v \pi} \frac{1}{\sqrt{\sigma_{\epsilon 1}^2 \sigma_{\epsilon 2}^2 (1-\rho_\epsilon^2)}} \times \{Q^*(y_{ijk1}, y_{ijk2})\}^{-\frac{(v+2)}{2}}$$

em que

$$Q^*(y_{ijk1}, y_{ijk2}) = -\frac{1}{v(1-\rho_\epsilon^2)} \left[\left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}}\right)^2 + \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}}\right)^2 - 2\rho_\epsilon \left(\frac{y_{ijk1} - \mu_{ijk1}}{\sigma_{\epsilon 1}}\right) \left(\frac{y_{ijk2} - \mu_{ijk2}}{\sigma_{\epsilon 2}}\right) \right]$$

e

$$\mu_{ijkl} = \mu_l + \alpha_{ikl} + \beta_{jl} + \gamma_{(jk)l} + \delta_{kl}$$

para $l = 1, 2$ e $v \geq 2$.

Assumindo o uso da distribuição gama inversa, as mesmas distribuições a priori apresentadas em (17) serão utilizadas e, para os graus de liberdade denotado por v pode-se assumir a seguinte distribuição a priori:

$$v \sim U(2, V) \tag{24}$$

em que $U(2, V)$ denota uma distribuição uniforme no intervalo $(2, V)$ com $V \rightarrow \infty$.

Para o segundo estágio, considerando $\boldsymbol{\alpha}_{ik} \sim MN(\mathbf{0}, \sum_\alpha)$, com \sum_α dado em (15), assume-se as mesmas distribuições a priori dadas em (18). A distribuição a priori conjunta para $\boldsymbol{\varphi} = (\boldsymbol{\theta}^*, \boldsymbol{\alpha}, \sigma_{\alpha 1}^2, \sigma_{\alpha 2}^2, \rho_\alpha)$ é a mesma dada em (19).

Para a obtenção das quantidades de interesse sob o enfoque Bayesiano através do método MCMC (Monte Carlo em Cadeias de Markov) seria necessário encontrar

também as distribuições condicionais de cada parâmetro da distribuição conjunta a posteriori (19) e utilizar algoritmos como o Gibbs Sampling ou o Metropolis Hasting dependendo da distribuição condicional de cada parâmetro. Utilizando-se o software WinBUGS (SPIEGELHALTER et al., 2003) faz-se necessário apenas a especificação da distribuição dos dados e das distribuições a priori para as quantidades de interesse.

Como apresentado para a distribuição normal sob o enfoque multivariado, para a distribuição *t* de Student multivariada também podem ser consideradas duas distribuições a priori diferentes (gama inversa e uniforme) na especificação dos componentes de variância do modelo e a metodologia para a obtenção dos sumários a posteriori das quantidades de interesse é análoga.

5 ALGUNS CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DE MODELOS

Para a seleção de modelos, algumas técnicas aplicadas para análises Bayesiana são consideradas: o uso do *Deviance Information Criterion (DIC)* (SPIEGELHALTER et al., 2002) e o *Conditional Predictive Ordinate (CPO)* (GELFAND et al., 1992).

O *DIC* é uma ferramenta Bayesiana equivalente ao *AIC (Akaike Information Criterion)* utilizado, em geral, na discriminação de modelos hierárquicos. O *DIC* é dado por,

$$DIC = \hat{D} + 2p_D \quad (25)$$

em que \hat{D} é o desvio avaliado na média a posteriori e p_D é o número efetivo de parâmetros no modelo, dado por $p_D = \bar{D} - \hat{D}$, em que \bar{D} é o desvio médio a posteriori. O *DIC* pode ser estimado pela geração de amostras MCMC e é dado automaticamente pelo WinBUGS.

Menores valores do *DIC* implicam em melhores modelos quando vários valores do *DIC* são comparados. Usualmente quando os valores do *DIC* para dois modelos diferem em 10 unidades, têm-se fortes evidências para rejeitar o modelo com maior *DIC* e assumir o modelo com menor *DIC* (BURNHAM; ANDERSON, 2002).

Outra medida considerada é a *Conditional Predictive Ordinate (CPO)* para cada observação. A densidade preditiva para y_i dado

$$\mathbf{y}_{(i)} = (y_1, \dots, y_{i-1}, y_{i+1}, \dots, y_n)$$

é dada por,

$$c_i = p(y_i | \mathbf{y}_{(i)}) = \int p(y_i | \boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}_{(i)}) d\boldsymbol{\theta} \quad (26)$$

em que $p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}_{(i)})$ é a densidade a posteriori para um vetor de parâmetros θ dado $y_{(i)}$. Os valores de c_i também podem ser obtidos através de estimativas de Monte Carlo baseadas na geração de amostras MCMC e compõem o *CPO*.

Grandes valores de c_i (em média) indicam um melhor modelo. O *CPO* pode ser resumido em um único número para cada modelo tomando $\prod_{i=1}^n c_i(l)$ (ou logaritmo) em que l indica cada modelo.

6 UMA APLICAÇÃO

Para ilustrar a metodologia apresentada será utilizado um conjunto de dados apresentado por Brioschi (2006). Estes dados representam um estudo de bioequivalência conduzido em um planejamento do tipo crossover 2×2 consistindo de 23 indivíduos. Neste estudo foram tomadas 18 amostras de sangue de cada indivíduo em cada período possibilitando assim a construção da curva de concentração contra o tempo e, consequentemente, a obtenção dos parâmetros farmacocinéticos.

Um breve resumo dos dados utilizados nesta aplicação considerando a escala logarítmica são apresentados na tabela 1 e na figura 4. Nesta figura é apresentado um gráfico de dispersão para cada parâmetro farmacocinético onde as linhas horizontais no centro de cada nuvem de pontos representam as médias do fármaco em cada período para cada parâmetro farmacocinético.

Tabela 1: Descrição dos dados considerados no exemplo na escala logarítmica.

parâmetro	fármaco	média (ng/ml)	desvio padrão (ng/ml)	coeficiente de variação (%)
C_{max}	R	1,89	0,34	18,14
	T	1,91	0,36	19,08
ASC	R	5,15	0,47	9,16
	T	5,16	0,45	8,72

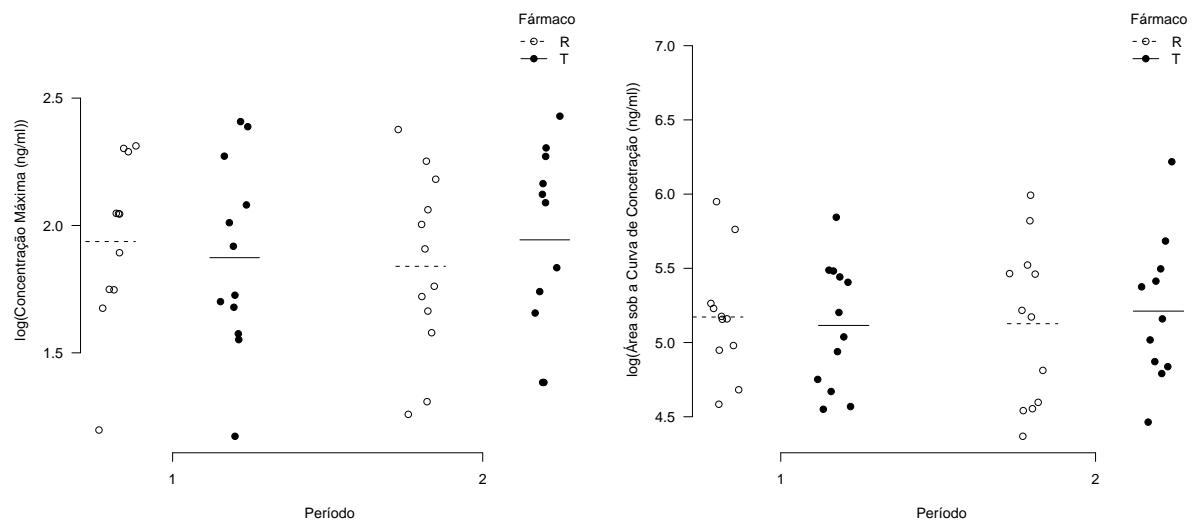


Figura 4: Gráficos de dispersão.

Para analisar os dados deste exemplo serão considerados alguns casos especiais do modelo introduzido em (14):

- Modelo 1: $\rho_\epsilon = \rho_\alpha = 0$ (C_{\max} e ASC independente);
- Modelo 2: $\rho_\epsilon = 0$;
- Modelo 3: $\rho_\alpha = 0$;
- Modelo 4: ρ_ϵ e ρ_α desconhecido.

Dos quatro modelos considerados, o Modelo 1 é o mais simples pois não assume qualquer tipo de correlação em sua construção. Os modelos 2 e 3 apresentam correlação ora entre os efeitos aleatórios (Modelo 2) ora entre os parâmetros farmacocinéticos (Modelo 3). Enfim, o modelo 4 pode ser considerado o mais completo e também o mais complexo pois são considerados, simultaneamente, as correlações entre os efeitos aleatórios e também os parâmetros farmacocinéticos.

Na figura 5 é apresentado um gráfico do parâmetro farmacocinético ASC contra C_{\max} . Nesta figura observa-se uma correlação positiva entre os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC e, utilizando a inferência Bayesiana pode-se incorporar esta informação nos modelos 3 e 4. Assim, assume-se distribuições a priori para os modelos 3 e 4, dadas pela distribuição uniforme $U(0, 1)$ para o coeficiente de correlação ρ_ϵ .

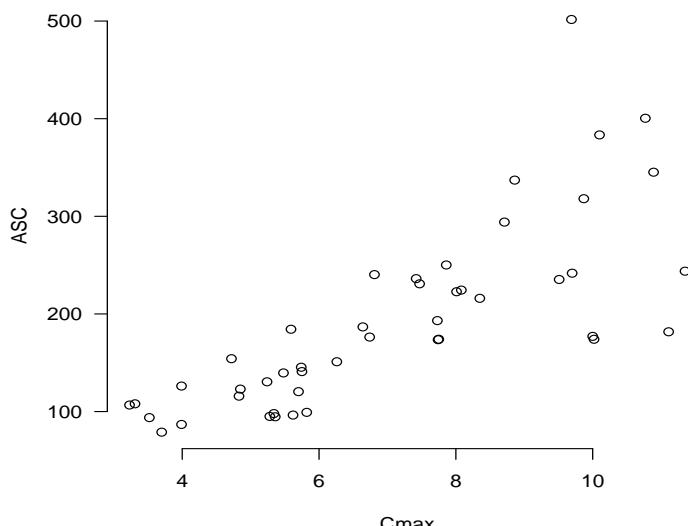


Figura 5: Gráfico de ASC contra C_{\max} .

Nas tabelas 5, 6, 7 e 8 do Apêndice A, são apresentados, tanto para a distribuição normal quanto para a distribuição t de Student, os resultados referentes as distribuições a posteriori para os parâmetros de interesse assumindo os modelos 1, 2, 3 e 4 (e também as diferentes distribuições a priori para os componentes de variância propostos na

metodologia) considerando 5000 amostras geradas e com distribuições a priori dadas por (17) e (18) quando assumida distribuição a priori gama inversa ou (21) e (22) quando assumida distribuição uniforme para os componentes de variância do modelo assumindo variâncias grandes no que resulta em prioris aproximadamente não informativas para os parâmetros. Quando assumida a distribuição t de Student, a distribuição dada em (24) foi utilizada para os graus de liberdade.

Os valores dos hiperparâmetros para as distribuições a priori (17), (18), (21), (22) e (24) foram: $a_\mu = a_\beta = a_\delta = a_\gamma = 0$, $b_\mu = b_\beta = b_\delta = b_\gamma = 100$, $c = d = e = f = 0, 1$, $u = V = 100$.

As amostras foram geradas usando o software WinBUGS (SPIEGELHALTER et al., 2003) tomando sempre a 50th amostra a fim de obter amostras aproximadamente não correlacionadas além de serem eliminadas as primeiras 5000 amostras com o objetivo de eliminar um possível efeito dos valores iniciais na distribuição a posteriori dos parâmetros.

Observe que assumindo $\rho_\epsilon = \rho_\alpha = 0$, C_{\max} e ASC são assumidos independentes. Este procedimento é usualmente assumido pela ANVISA (2002b). Neste caso, sob o enfoque Bayesiano, as amostras poderiam ser geradas para as distribuições conjuntas (12) das distribuições a posteriori condicionais (13) usando o algoritmo Gibbs sampling, porém é importante observar (nas tabelas 5, 6, 7 e 8 do Apêndice A) que as correlações apresentadas para as quantidades aleatórias ρ_ϵ e ρ_α são ao menos moderadas (ZOU et al., 2003).

Para a seleção dos modelos pode-se usar os métodos de discriminação vistos na seção anterior. Na tabela 2 tem-se os valores de DIC e na figura 6 tem-se os gráficos de CPO 's baseado em 5000 amostras geradas para cada modelo, assumindo cada distribuição e as diferentes especificações de distribuição a priori para os componentes de variância dos modelos.

Para os resultados da tabela 2 observa-se que usando o DIC como critério de seleção, o modelo 4 apresenta-se como o melhor modelo ajustado tanto assumindo distribuição normal multivariado quanto distribuição t de Student multivariada sendo os menores valores observados quando as distribuições dos dados são combinadas com a distribuição uniforme.

Ainda na tabela 2, de maneira geral, o menor valor de DIC é obtido para o modelo 4 assumindo a distribuição t de Student multivariada combinada com a distribuição uniforme como priori para os componentes de variância. Este menor valor de DIC pode ser atribuído ao fato da distribuição t de Student apresentar caudas mais pesadas que a distribuição normal.

Para a figura 6 (a e b) observa-se, em média, maiores valores de CPO assumindo o

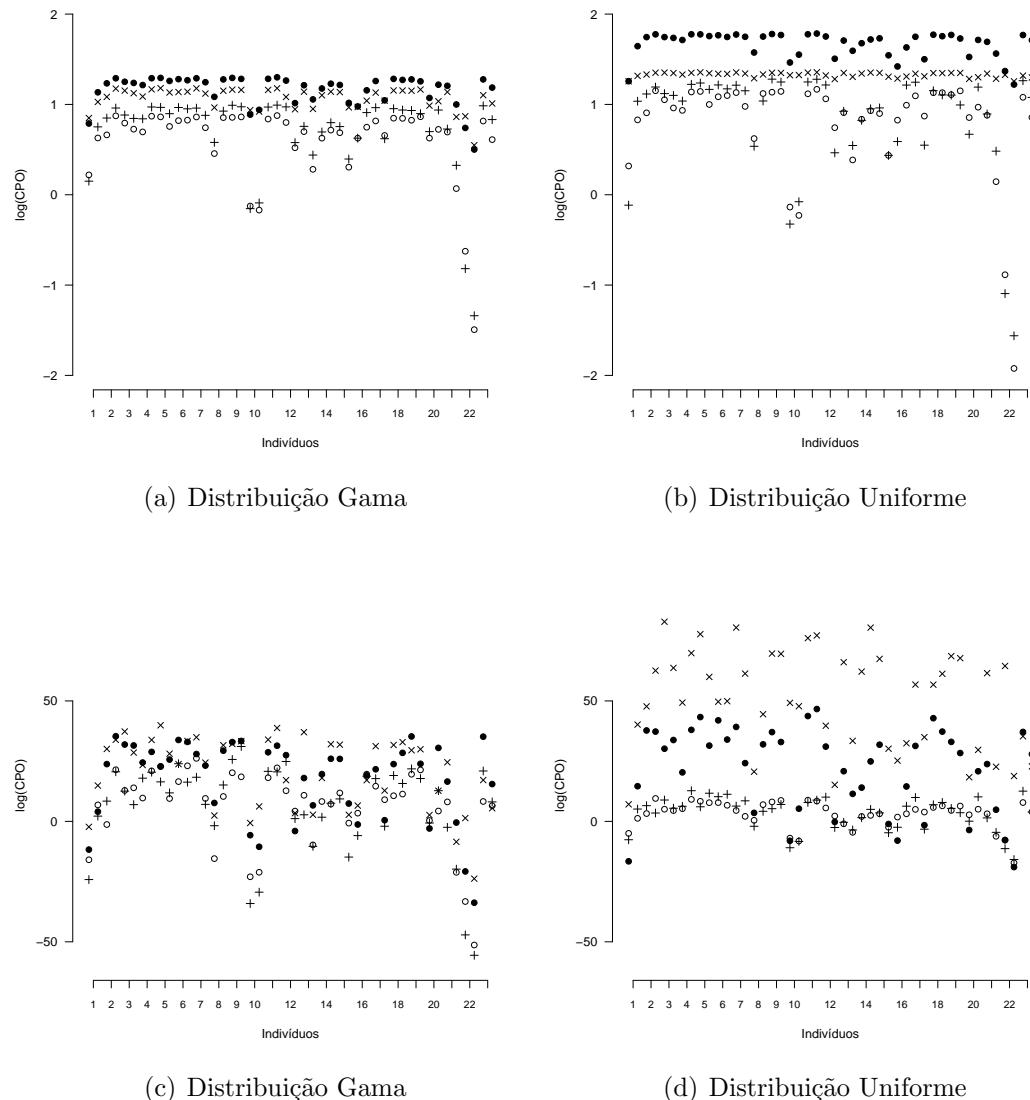


Figura 6: CPO 's: o: modelo 1 ; +: modelo 2 ; \times : modelo 3 ; \bullet : modelo 4. (a) e (b) : Distribuição Normal; (c) e (d) : Distribuição t de Student.

Tabela 2: Valores de DIC (Modelos 1, 2, 3 e 4).

Distribuição dos dados	Modelo	Distribuição a priori para a variância	
		Gamma	Inversa
Normal	1	16, 163	2, 699
	2	2, 734	-11, 194
	3	2, 406	5, 753
	4	-8, 935	-30, 770
t Student	1	17, 531	-85, 064
	2	-59, 348	-93, 187
	3	-52, 858	-53, 666
	4	-69, 141	-96, 498

modelo 4 quando utilizada a distribuição normal multivariada. Ainda na figura 6 (c) os modelos 3 e 4 competem entre sim e em (d) observa-se vantagem para o modelo 3 indicando que estes são os melhores modelos ajustados para os dados aqui utilizados considerando este critério. Assim observa-se a importância de considerar, ao menos, a correlação entre os parâmetros farmacocinéticos no modelo.

Nas figuras 7, 8, 9 e 10 do Apêndice C são apresentados os gráficos de dispersão para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} e ASC considerando, no eixo das ordenadas os valores observados e, no eixo das abscissas os valores preditos para cada modelo (1, 2, 3, e 4), cada distribuição (Normal e t de Student) e também a escolha das diferentes distribuições a priori para os componentes de variância. Nestes gráficos, de uma forma geral, nota-se que todos os modelos são razoáveis para os dados devido a linha de aproximadamente 45° formada pelos pares ordenados.

Em estudos de bioequivalência é importante checar se existe efeito residual ou de seqüência utilizando um nível de 0,10 de significância (ANVISA, 2002b). Na tabela 3 são apresentados os intervalos de credibilidade para o efeito de seqüencia considerando todos os modelos adotados. Observa-se que os intervalos construídos com 90% de credibilidade para o efeito residual incluem o valor 0, o que significa que não existem evidências de efeito de seqüência neste problema.

Desta forma, podem ser construídos os intervalos com 90% de credibilidade para a diferença entre fármacos para cada parâmetro farmacocinético. Tais intervalos devem estar totalmente contidos nos limites de bioequivalência ($-0,2231; 0,2231$) conforme regulamenta a ANVISA.

Na tabela 4 são apresentados os intervalos com 90% de credibilidade para a diferença entre fármacos dos diferentes parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{\max} assumindo os di-

Tabela 3: Sumários a posteriori do efeito de seqüência para os dados na escala logarítmica.

Modelo	Par. Farmac.	Normal (ICr 90%)		t (ICr 90%)	
		σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Unif.	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Unif.
1	C_{max}	-0,08 (-0,33; 0,17)	-0,08 (-0,31; 0,14)	-0,08 (-0,33; 0,17)	-0,10 (-0,33; 0,13)
	ASC	-0,07 (-0,40; 0,26)	-0,07 (-0,39; 0,24)	-0,07 (-0,38; 0,27)	-0,10 (-0,41; 0,22)
2	C_{max}	-0,09 (-0,34; 0,17)	-0,08 (-0,32; 0,16)	-0,09 (-0,34; 0,17)	-0,08 (-0,32; 0,15)
	ASC	-0,07 (-0,40; 0,26)	-0,07 (-0,37; 0,24)	-0,08 (-0,41; 0,25)	-0,08 (-0,37; 0,23)
3	C_{max}	-0,08 (-0,31; 0,15)	-0,08 (-0,26; 0,10)	-0,09 (-0,33; 0,15)	-0,09 (-0,27; 0,10)
	ASC	-0,07 (-0,37; 0,23)	-0,07 (-0,31; 0,16)	-0,07 (-0,38; 0,22)	-0,07 (-0,31; 0,15)
4	C_{max}	-0,08 (-0,33; 0,17)	-0,09 (-0,31; 0,14)	-0,08 (-0,32; 0,18)	-0,08 (-0,30; 0,14)
	ASC	-0,07 (-0,39; 0,25)	-0,08 (-0,38; 0,24)	-0,06 (-0,40; 0,27)	-0,07 (-0,36; 0,23)

ferentes modelos, distribuições para os dados e distribuições a priori considerados nesta análise. Nesta tabela nota-se que todos os intervalos de credibilidade estão contidos nos intervalos de bioequivalência indicando que o medicamento em estudo é bioequivalente ao medicamento referência. Realizando a análise sob o ponto de vista freqüentista quando possível (modelo univariado e assumindo distribuição normal para os resíduos), os intervalos com 90% de confiança são similares aos intervalos de credibilidade (modelo univariado, distribuição normal para os dados e a distribuição gama inversa para os componentes de variância) levando as mesmas conclusões encontradas sob o enfoque Bayesiano neste caso.

Tabela 4: Sumários a posteriori do efeito de tratamento para os dados na escala logarítmica.

Modelo	Par. Farmac.	Normal (ICr 90%)		t (ICr 90%)	
		σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Unif.	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Unif.
1	C_{max}	(-0,09; 0,13)	(-0,07; 0,11)	(-0,09; 0,15)	(-0,04; 0,13)
	ASC	(-0,09; 0,12)	(-0,08; 0,11)	(-0,10; 0,13)	(-0,03; 0,13)
2	C_{max}	(-0,08; 0,12)	(-0,07; 0,11)	(-0,07; 0,13)	(-0,04; 0,13)
	ASC	(-0,09; 0,12)	(-0,07; 0,10)	(-0,08; 0,12)	(-0,04; 0,12)
3	C_{max}	(-0,10; 0,14)	(-0,13; 0,18)	(-0,09; 0,15)	(-0,14; 0,17)
	ASC	(-0,10; 0,14)	(-0,15; 0,18)	(-0,10; 0,14)	(-0,16; 0,17)
4	C_{max}	(-0,08; 0,13)	(-0,07; 0,11)	(-0,08; 0,13)	(-0,07; 0,12)
	ASC	(-0,09; 0,12)	(-0,08; 0,11)	(-0,09; 0,13)	(-0,08; 0,11)

Ainda na tabela 4 é importante notar que existem diferenças nas amplitudes entre os intervalos de credibilidade obtidos e, para a utilização dos modelos propostos, torna-se fundamental a utilização de métodos para a discriminação dos modelos a fim de encontrar o melhor entre os propostos independente da amplitude do intervalo de credibilidade encontrado.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Métodos estatísticos precisos são importantes na avaliação de bioequivalência. Sendo assim, modelos capazes de incorporarem a maioria das particularidades de um estudo de bioequivalência não devem ser ignorados, como por exemplo o modelo 4 apresentado neste texto, que leva em consideração a correlação entre os parâmetros farmacocinéticos A_{SC} e C_{max} e também entre o vetor de efeitos aleatórios do modelo.

No exemplo apresentado observa-se que a introdução do parâmetro de correlação entre os efeitos aleatórios, entre os parâmetros farmacocinéticos ou entre ambos, trouxe indicadores de melhor modelo quando comparado ao usual, que assume total independência entre estas características além desta correlação ser, na maioria das vezes, alta.

Com o uso da inferência Bayesiana ainda é possível incorporar alguma informação na análise como, por exemplo, a correlação positiva entre os parâmetros farmacocinéticos A_{SC} e C_{max} . Caso os pesquisadores tenham mais informação a priori, as mesmas poderiam ser introduzidas no modelo através dos valores dos hiperparâmetros das distribuições a priori, desde que justificadas.

O uso do método MCMC, mais especificamente usando o software WinBUGS, garante a simplificação da aplicação destes métodos e na obtenção das distribuições a posteriori para os parâmetros de interesse porém, a elicitação da distribuição a priori deve ser cuidadosa (mesmo quando não for informativa) pois, como visto no exemplo deste texto, distribuições a priori diferentes para os componentes de variância podem diminuir ou aumentar a amplitude dos intervalos de credibilidade e, sendo assim, uma boa crítica dos modelos em estudo é imprescindível.

Quanto a especificação das distribuições para os dados, o uso da distribuição t de Student multivariada em problemas de bioequivalência média pode acarretar um maior custo computacional nas análises, pelo fato da mesma apresentar uma complexidade maior, porém é esta complexidade que faz com que a mesma possa adequar-se melhor aos dados à distribuição normal nos estudos em que possa haver alguns pontos extremos.

Outros procedimentos abordando a análise de bioequivalência média sob o enfoque multivariado são abordados por vários autores, como por exemplo: Hsu et al. (1995); Chinchilli e Elswick (1997); Munk e Pfluger (1999), usando métodos de inferência freqüentista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, S.; HAUCK, W. A new procedure for testing equivalence in comparative bioavailability and other clinical trials. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v. 12, n. 23, p. 2663–2692, 1983.

ANDERSON, S.; HAUCK, W. Consideration of individual bioequivalence. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 18, n. 3, p. 259–273, 1990.

ANVISA. Guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos, resolução número 478, de 19 de março de 2002.
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002/478_02re.htm.
Diretoria Colegiada., 2002.

ANVISA. Manual de Boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/publicacoes/index.asp>.
Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos., 2002.

ANVISA. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, resolução número 896, de 29 de maio de 2003.
http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/896_03re.htm. **Diretoria Colegiada.**, 2003.

BANDYOPADYAY, N.; DRAGALIN, V. Implementation of an adaptive group sequential design in a bioequivalence study. **Pharmaceutical Statistics**, v. 6, n. 2, p. 115–122, 2007.

BARRET, J. S. et al. Pharma perspective on population and individual bioequivalence. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, p. 561–570, 2000.

BERGER, R. L.; HSU, J. C. Bioequivalence trials, intersection union tests and equivalence confidence sets (with discussion). **Statistical Science**, v. 11, n. 4, p. 283–319, 1996.

BRASIL. Lei número 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
<http://www.lei.adv.br/9787-99.htm>. 1999.

BRIOSCHI, T. M. L. S. Avaliação da bioequivalência de comprimidos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. **Dissertação de Mestrado, Área de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.**, 2006.

- BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. **Model Selection and multivariate inference: a practical information - theoretic approach, Second Edition.** New York: Springer, 2002.
- CHIB, S.; GREENBERG, E. Understanding the Metropolis-Hastings algorithm. **The American Statistician**, v. 49, p. 327–335, 1995.
- CHINCHILLI, V. M.; ELSWICK, R. K. The multivariate assessment of bioequivalence. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**, v. 7, n. 1, p. 113–123, 1997.
- CHOW, S.; LIU, J. **Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, Second Edition.** New York: Marcel Dekker, 2000.
- CHOW, S. C.; SHAO, J.; WANG, H. In vitro bioequivalence testing. **Statistics in Medicine**, v. 22, p. 55–68, 2003.
- CONRE. Lei e realidade - A estatística nos centros de bioequivalência. <http://www.conre3.org.br/forum/viewtopic.php?p=28&sid=6ebef713cb23859a1fb51ea547b217c8>. 2007.
- DANGELO, G.; POTVIN, D.; TURGEON, J. Carry-over effects in bioequivalence studies. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**, v. 11, n. 1-2, p. 35–43, 2001.
- DRAGALIN, V. et al. Kullback-leibler divergence for evaluating bioequivalence. **Statistics in Medicine**, v. 22, p. 913–930, 2003.
- FDA. Statistical approaches to Establishing Bioequivalence. <http://www.fda.gov/cder/guidance/3616fnl.pdf>. **U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, Maryland.**, 2001.
- FDA. Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products - general considerations. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. **U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center of Drug Evaluation and Research (CDER): Rockville, Maryland.**, 2002.
- GELFAND, A. E.; DEY, D. K.; CHANG, H. Model determination using predictive distributions with implementation via sampling-based methods. In: **Bayesian Statistics, 4.** New York: Oxford University Press, 1992. p. 147–167.
- GELFAND, A. E.; SMITH, A. F. M. Sampling-based approaches to calculating marginal distributions. **Journal of the American Statistical Association**, v. 85, n. 410, p. 398–409, 1990.

- GELMAN, A. Prior distributions for variance parameters in hierarchical models (comment on article by browne and draper). **Bayesian Analysis**, v. 1, n. 3, p. 515–534, 2006.
- GELMAN, A. et al. **Bayesian data analysis, Second Edition**. New York: Chapman Hall, 2004.
- GHOSH, P.; GÖNEN, M. Bayesian modelling of multivariate average bioequivalence. **Statistics in Medicine**, v. 27, n. 13, p. 2402–2419, 2008.
- HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.; PIGEOT, I. **Bioequivalence Studies in Drug Development**. Chichester: John Wiley and Sons, 2007.
- HSU, H. C.; LU, H. L.; CHAN, K. K. H. A novel multivariate approach for estimating the degree of similarity in bioavailability between the pharmaceutical products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, n. 6, p. 768–772, 1995.
- HYSLOP, T.; HSUAN, F.; HOLDER, D. J. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. **Statistics in Medicine**, v. 19, p. 2885–2897, 2000.
- JONES, B.; KENWARD, M. G. **Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, Second Edition**. New York: Chapman Hall, 2003.
- JULIOUS, S. Designing clinical trials with uncertain estimates of variability. **Pharmaceutical Statistics**, v. 3, n. 4, p. 261–268, 2004.
- LITTELL, R. et al. **SAS System for Mixed Models**. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1996.
- MCLEAN, R.; SANDERS, W.; STROUP, W. A Unified Approach to Mixed Linear Models. **The American Statistician**, v. 45, n. 1, p. 54–64, 1991.
- MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. New York: Wiley, 2001.
- MUNK, A.; PFLUGER, R. 1-alpha equivariant confidence rules for convex alternatives are alpha/2 level tests - with applications to the multivariate assessment of bioequivalence. **Journal of American Statistical Association**, v. 94, n. 448, p. 1311–1319, 1999.
- PAULINO, C.; TURKMAN, M.; MURTEIRA, B. **Estatística Bayesiana**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

- PUTT, M. Power to detect clinically relevant carry-over in a series of cross-over studies. **Statistics in Medicine**, v. 25, p. 2567–2586, 2006.
- SALAZAR, A. et al. O SUS pode ser seu melhor plano de saúde. http://www.conselho.saude.gov.br/biblioteca/livros/sus_plano_saude.pdf. IDEC, Brasília - DF., 2003.
- SHAO, J.; CHOW, S.; WANG, B. The bootstrap procedure in individual bioequivalence. **Statistics in Medicine**, v. 19, p. 2741–2754, 2000.
- SPIEGELHALTER, D. J. et al. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). **Journal of the Royal Statistical Society, B**, v. 64, p. 583–639, 2002.
- SPIEGELHALTER, D. J. et al. WinBUGS Version 1.4 User Manual. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf>. MRC Biostatistics Unit, Institute of Public health and department of epidemiology & public health, Imperial College School of Medicine., 2003.
- VIEIRA, F.; ZUCCHI, P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 3, p. 444–449, 2006.
- ZOU, K. H.; TUNCALI, K.; SILVERMAN, S. G. Correlation and simple linear regression. **Radiology**, v. 227, p. 617–628, 2003.

APÊNDICES

A Resultados das distribuições a posteriori

Tabela 5: Sumários a posteriori assumindo a distribuição normal para os modelos 1 e 2.

modelo	parâm. farmac.	parâm.	σ_α^2 e σ_ε^2 Gama				σ_α^2 e σ_ε^2 Uniforme			
			média	D. P.	IC _{r.} 95%	IC _{r.} 90%	média	D. P.	IC _{r.} 95%	IC _{r.} 90%
C _{max}	μ	1,90	0,08	1,75;2,05	1,77;2,02	1,90	0,07	1,76;2,03	1,79;2,01	
	β_1	1,91	0,08	1,74;2,08	1,77;2,04	1,91	0,07	1,76;2,05	1,79;2,03	
	β_2	1,89	0,08	1,73;2,05	1,75;2,02	1,89	0,07	1,74;2,03	1,77;2,00	
	$\gamma_{(11)}$	1,96	0,12	1,72;2,18	1,76;2,15	1,96	0,11	1,75;2,16	1,78;2,13	
	$\gamma_{(12)}$	1,86	0,12	1,64;2,09	1,67;2,05	1,86	0,10	1,66;2,06	1,69;2,03	
	$\gamma_{(21)}$	1,92	0,12	1,69;2,16	1,72;2,12	1,92	0,10	1,72;2,13	1,75;2,09	
	$\gamma_{(22)}$	1,85	0,11	1,62;2,08	1,66;2,04	1,85	0,10	1,65;2,05	1,68;2,02	
	δ_1	1,94	0,11	1,72;2,16	1,76;2,12	1,94	0,11	1,75;2,13	1,78;2,097	
	δ_2	1,86	0,10	1,65;2,06	1,68;2,03	1,86	0,09	1,67;2,04	1,70;2,01	
	σ_ε^2	0,05	0,02	0,03;0,09	0,03;0,08	0,04	0,01	0,02;0,07	0,02;0,06	
ASC	σ_α^2	0,11	0,05	0,05;0,22	0,05;0,19	0,09	0,04	0,03;0,17	0,04;0,15	
	μ	5,15	0,12	4,92;5,39	4,96;5,35	5,15	0,11	4,93;5,37	4,97;5,34	
	β_1	5,16	0,10	4,96;5,37	4,99;5,34	5,16	0,10	4,97;5,35	5,00;5,32	
	β_2	5,14	0,17	4,82;5,47	4,87;5,42	5,14	0,15	4,84;5,45	4,89;5,40	
	$\gamma_{(11)}$	5,18	0,15	4,88;5,48	4,93;5,43	5,18	0,14	4,91;5,47	4,95;5,42	
	$\gamma_{(12)}$	5,14	0,15	4,85;5,43	4,90;5,38	5,14	0,14	4,87;5,40	4,92;5,36	
	$\gamma_{(21)}$	5,20	0,15	4,90;5,50	4,95;5,45	5,20	0,14	4,92;5,48	4,97;5,43	
	$\gamma_{(22)}$	5,09	0,22	4,67;5,51	4,73;5,44	5,09	0,20	4,70;5,48	4,76;5,41	
	δ_1	5,19	0,14	4,90;5,48	4,95;5,43	5,19	0,14	4,93;5,46	4,97;5,42	
	δ_2	5,12	0,13	4,87;5,36	4,91;5,32	5,11	0,12	4,89;5,34	4,92;5,30	
2	σ_ε^2	0,05	0,02	0,02;0,09	0,03;0,08	0,03	0,01	0,02;0,06	0,02;0,06	
	σ_α^2	0,21	0,08	0,10;0,40	0,11;0,36	0,18	0,07	0,09;0,34	0,10;0,31	
	μ	1,90	0,08	1,74;2,05	1,77;2,02	1,90	0,07	1,76;2,04	1,78;2,02	
	β_1	1,91	0,08	1,74;2,07	1,77;2,04	1,91	0,08	1,76;2,06	1,79;2,03	
	β_2	1,89	0,08	1,72;2,05	1,75;2,02	1,89	0,08	1,74;2,04	1,76;2,01	
	$\gamma_{(11)}$	1,96	0,12	1,72;2,19	1,76;2,15	1,96	0,11	1,73;2,17	1,77;2,14	
	$\gamma_{(12)}$	1,86	0,12	1,63;2,09	1,67;2,05	1,86	0,11	1,65;2,07	1,69;2,04	
	$\gamma_{(21)}$	1,92	0,12	1,69;2,15	1,73;2,12	1,92	0,11	1,70;2,14	1,74;2,11	
	$\gamma_{(22)}$	1,85	0,12	1,62;2,08	1,66;2,04	1,85	0,11	1,64;2,07	1,68;2,03	
	δ_1	1,94	0,11	1,72;2,16	1,76;2,12	1,94	0,10	1,73;2,14	1,77;2,11	
ASC	δ_2	1,85	0,11	1,64;2,07	1,68;2,03	1,86	0,10	1,66;2,06	1,70;2,02	
	σ_ε^2	0,04	0,01	0,02;0,07	0,03;0,07	0,03	0,01	0,02;0,06	0,02;0,05	
	σ_α^2	0,12	0,04	0,06;0,23	0,06;0,20	0,10	0,04	0,05;0,19	0,05;0,17	
	μ	5,15	0,11	4,94;5,36	4,98;5,33	5,15	0,10	4,96;5,34	4,99;5,32	
	β_1	5,16	0,10	4,96;5,37	4,99;5,33	5,16	0,10	4,97;5,36	5,00;5,32	
	β_2	5,14	0,13	4,89;5,40	4,93;5,36	5,14	0,11	4,92;5,37	4,96;5,33	
	$\gamma_{(11)}$	5,18	0,15	4,89;5,48	4,94;5,43	5,18	0,14	4,90;5,46	4,95;5,41	
	$\gamma_{(12)}$	5,14	0,15	4,85;5,43	4,90;5,38	5,14	0,14	4,87;5,41	4,92;5,37	
	$\gamma_{(21)}$	5,20	0,15	4,90;5,50	4,95;5,44	5,19	0,14	4,91;5,47	4,96;5,43	
	$\gamma_{(22)}$	5,09	0,16	4,77;5,40	4,82;5,35	5,09	0,14	4,82;5,36	4,87;5,31	
2	δ_1	5,19	0,14	4,91;5,45	4,95;5,43	5,19	0,14	4,92;5,45	4,96;5,41	
	δ_2	5,11	0,13	4,87;5,36	4,91;5,32	5,12	0,12	4,89;5,35	4,92;5,31	
	σ_ε^2	0,04	0,01	0,02;0,08	0,03;0,07	0,03	0,01	0,02;0,06	0,02;0,05	
	σ_α^2	0,21	0,08	0,10;0,40	0,12;0,35	0,19	0,07	0,09;0,35	0,10;0,31	
	ρ_α	0,73	0,12	0,43;0,90	0,50;0,88	0,90	0,06	0,77;0,96	0,79;0,96	

Tabela 6: Sumários a posteriori assumindo a distribuição normal para os modelos 3 e 4.

model	parâm. farmac.	parâm.	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama				σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Uniforme			
			média	D. P.	IC _r 95%	IC _r 90%	média	D. P.	IC _r 95%	IC _r 90%
3	C_{\max}	μ	1,90	0,07	1,76;2,04	1,78;2,01	1,90	0,06	1,79;2,01	1,81;1,99
		β_1	1,91	0,08	1,75;2,06	1,78;2,04	1,91	0,07	1,76;2,05	1,79;2,03
		β_2	1,89	0,08	1,73;2,04	1,76;2,02	1,89	0,07	1,74;2,03	1,76;2,01
		$\gamma_{(11)}$	1,96	0,11	1,73;2,18	1,77;2,15	1,96	0,10	1,76;2,16	1,78;2,13
		$\gamma_{(12)}$	1,86	0,11	1,64;2,08	1,68;2,04	1,86	0,10	1,65;2,06	1,69;2,03
		$\gamma_{(21)}$	1,92	0,11	1,70;2,15	1,73;2,11	1,92	0,10	1,71;2,13	1,75;2,09
		$\gamma_{(22)}$	1,86	0,11	1,64;2,08	1,67;2,04	1,85	0,10	1,65;2,05	1,68;2,02
		δ_1	1,94	0,10	1,74;2,14	1,77;2,11	1,94	0,08	1,78;2,10	1,81;2,07
		δ_2	1,86	0,10	1,66;2,05	1,70;2,02	1,86	0,08	1,70;2,01	1,73;1,98
		σ_{ε}^2	0,06	0,03	0,03;0,13	0,03;0,11	0,10	0,03	0,04;0,17	0,05;0,16
4	ASC	σ_{α}^2	0,08	0,04	0,03;0,18	0,03;0,16	0,02	0,02	0,01;0,07	0,01;0,06
		μ	5,16	0,09	4,98;5,34	5,01;5,31	5,15	0,08	4,99;5,31	5,02;5,28
		β_1	5,16	0,10	4,97;5,36	5,01;5,33	5,16	0,09	4,99;5,34	5,02;5,31
		β_2	5,15	0,10	4,95;5,35	4,99;5,31	5,14	0,11	4,92;5,36	4,96;5,32
		$\gamma_{(11)}$	5,19	0,14	4,91;5,47	4,96;5,42	5,19	0,12	4,94;5,43	4,98;5,39
		$\gamma_{(12)}$	5,14	0,14	4,86;5,42	4,91;5,37	5,14	0,12	4,90;5,38	4,94;5,35
		$\gamma_{(21)}$	5,20	0,14	4,92;5,48	4,97;5,43	5,20	0,12	4,95;5,44	4,99;5,40
		$\gamma_{(22)}$	5,10	0,14	4,83;5,38	4,88;5,33	5,09	0,14	4,81;5,36	4,86;5,32
		δ_1	5,19	0,13	4,94;5,45	4,98;5,41	5,19	0,10	4,99;5,39	5,02;5,36
		δ_2	5,12	0,13	4,87;5,38	4,92;5,33	5,11	0,09	4,94;5,29	4,97;5,27
4	C _{max}	σ_{ε}^2	0,06	0,03	0,03;0,14	0,03;0,12	0,12	0,05	0,04;0,23	0,05;0,21
		σ_{α}^2	0,16	0,07	0,06;0,33	0,07;0,29	0,06	0,04	0,01;0,17	0,02;0,14
		ρ_{ϵ}	0,64	0,14	0,31;0,86	0,37;0,84	0,90	0,06	0,74;0,96	0,79;0,95
		μ	1,90	0,08	1,75;2,05	1,78;2,02	1,90	0,07	1,76;2,03	1,79;2,01
		β_1	1,91	0,08	1,75;2,08	1,77;2,05	1,91	0,07	1,76;2,06	1,79;2,03
		β_2	1,89	0,08	1,73;2,05	1,75;2,02	1,89	0,07	1,74;2,03	1,77;2,01
		$\gamma_{(11)}$	1,96	0,12	1,72;2,19	1,76;2,16	1,96	0,11	1,74;2,16	1,78;2,13
		$\gamma_{(12)}$	1,86	0,11	1,63;2,09	1,68;2,05	1,86	0,10	1,66;2,07	1,69;2,03
		$\gamma_{(21)}$	1,92	0,12	1,69;2,16	1,73;2,12	1,92	0,11	1,71;2,14	1,75;2,10
		$\gamma_{(22)}$	1,85	0,11	1,63;2,08	1,67;2,04	1,85	0,10	1,65;2,06	1,68;2,02
4	ASC	δ_1	1,94	0,11	1,72;2,16	1,76;2,12	1,94	0,10	1,74;2,14	1,78;2,10
		δ_2	1,86	0,10	1,65;2,07	1,69;2,03	1,86	0,09	1,67;2,05	1,70;2,01
		σ_{ε}^2	0,05	0,01	0,03;0,08	0,03;0,07	0,04	0,01	0,02;0,07	0,02;0,06
		σ_{α}^2	0,11	0,04	0,05;0,22	0,06;0,19	0,09	0,04	0,04;0,18	0,04;0,15
		μ	5,15	0,11	4,94;5,36	4,98;5,32	5,15	0,10	4,96;5,34	4,99;5,31
		β_1	5,16	0,10	4,95;5,37	4,99;5,33	5,16	0,10	4,96;5,36	5,00;5,32
		β_2	5,14	0,13	4,89;5,40	4,93;5,35	5,14	0,11	4,92;5,36	4,96;5,32
		$\gamma_{(11)}$	5,18	0,15	4,89;5,49	4,94;5,43	5,18	0,14	4,90;5,46	4,95;5,41
		$\gamma_{(12)}$	5,14	0,15	4,85;5,43	4,90;5,38	5,14	0,14	4,87;5,41	4,92;5,37
		$\gamma_{(21)}$	5,20	0,15	4,90;5,49	4,95;5,44	5,20	0,14	4,92;5,47	4,97;5,42
4	C _{max}	$\gamma_{(22)}$	5,09	0,15	4,79;5,40	4,84;5,34	5,09	0,13	4,83;5,34	4,88;5,30
		δ_1	5,19	0,14	4,91;5,48	4,96;5,42	5,19	0,13	4,92;5,46	4,97;5,41
		δ_2	5,11	0,12	4,87;5,36	4,91;5,32	5,11	0,11	4,89;5,34	4,93;5,30
		σ_{ε}^2	0,05	0,02	0,03;0,09	0,03;0,08	0,04	0,01	0,02;0,07	0,02;0,06
		σ_{α}^2	0,20	0,08	0,10;0,39	0,11;0,34	0,18	0,07	0,09;0,34	0,10;0,31
		ρ_{ϵ}	0,56	0,14	0,24;0,79	0,30;0,76	0,71	0,11	0,46;0,87	0,51;0,85
		ρ_{α}	0,71	0,13	0,40;0,89	0,47;0,87	0,84	0,08	0,64;0,95	0,69;0,94

Tabela 7: Sumários a posteriori assumindo a distribuição t de Student para os modelos 1 e 2.

modelo	parâm. farmac.	parâm. farmac.	σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Gama				σ_{α}^2 e σ_{ε}^2 Uniforme			
			média	D. P.	$IC_r.$ 95%	$IC_r.$ 90%	média	D. P.	$IC_r.$ 95%	$IC_r.$ 90%
1	C _{max}	μ	1,90	0,07	1,75;2,04	1,77;2,01	1,90	0,07	1,77;2,04	1,79;2,02
		β_1	1,91	0,08	1,75;2,08	1,77;2,05	1,93	0,07	1,78;2,08	1,81;2,05
		β_2	1,89	0,08	1,73;2,04	1,76;2,02	1,88	0,07	1,74;2,02	1,76;2,00
		$\gamma_{(11)}$	1,97	0,12	1,74;2,19	1,77;2,15	1,97	0,11	1,77;2,19	1,81;2,15
		$\gamma_{(12)}$	1,86	0,12	1,63;2,09	1,67;2,05	1,88	0,10	1,68;2,08	1,71;2,04
		$\gamma_{(21)}$	1,93	0,12	1,69;2,15	1,74;2,12	1,93	0,11	1,72;2,14	1,76;2,11
		$\gamma_{(22)}$	1,85	0,11	1,63;2,08	1,67;2,04	1,83	0,10	1,63;2,03	1,66;2,00
		δ_1	1,95	0,11	1,73;2,15	1,78;2,11	1,95	0,10	1,76;2,16	1,79;2,12
		δ_2	1,85	0,10	1,66;2,06	1,68;2,03	1,85	0,10	1,67;2,04	1,69;2,01
		σ_{ξ}^2	0,06	0,02	0,03;0,10	0,03;0,09	0,02	0,01	0,01;0,05	0,01;0,04
2	ASC	σ_{α}^2	0,11	0,04	0,05;0,22	0,05;0,19	0,09	0,04	0,04;0,18	0,05;0,16
		μ	5,35	1,15	4,92;9,69	4,95;5,42	5,17	0,12	4,94;5,39	4,98;5,36
		β_1	5,39	1,28	4,94;10,74	4,99;5,4	5,19	0,10	4,99;5,38	5,03;5,35
		β_2	5,30	1,03	4,8;8,64	4,86;5,52	5,14	0,16	4,83;5,46	4,88;5,40
		$\gamma_{(11)}$	5,35	1,03	4,89;8,79	4,95;5,51	5,22	0,14	4,93;5,50	4,99;5,46
		$\gamma_{(12)}$	7,91	4,11	4,93;15,34	4,93;15,2	5,16	0,14	4,88;5,43	4,93;5,38
		$\gamma_{(21)}$	5,37	1,03	4,91;8,62	4,94;5,53	5,21	0,14	4,93;5,50	4,97;5,45
		$\gamma_{(22)}$	5,24	1,04	4,65;8,67	4,71;5,55	5,07	0,20	4,69;5,46	4,74;5,39
		δ_1	5,36	1,03	4,9;8,68	4,96;5,52	5,22	0,14	4,94;5,49	4,99;5,44
		δ_2	5,33	1,28	4,88;10,7	4,91;5,4	5,12	0,12	4,88;5,35	4,91;5,31
2	C _{max}	σ_{ξ}^2	0,06	0,02	0,03;0,11	0,03;0,1	0,02	0,01	0,01;0,04	0,01;0,03
		σ_{α}^2	2,21	12,69	0,09;37,09	0,1;0,42	0,19	0,07	0,09;0,35	0,10;0,31
		<i>g.l.</i>	56,51	26,54	9,65;98,3	12,28;96,16	12,07	19,33	2,22;80,82	2,38;65,24
		μ	1,90	0,08	1,75;2,06	1,77;2,03	1,90	0,07	1,76;2,04	1,78;2,02
		β_1	1,91	0,08	1,75;2,08	1,78;2,05	1,92	0,07	1,77;2,07	1,80;2,05
		β_2	1,89	0,08	1,72;2,05	1,75;2,02	1,88	0,07	1,74;2,02	1,76;2,00
		$\gamma_{(11)}$	1,96	0,12	1,72;2,20	1,76;2,16	1,97	0,11	1,75;2,18	1,79;2,14
		$\gamma_{(12)}$	1,86	0,12	1,63;2,10	1,67;2,05	1,88	0,10	1,68;2,10	1,71;2,05
		$\gamma_{(21)}$	1,92	0,12	1,69;2,16	1,73;2,12	1,92	0,11	1,70;2,13	1,75;2,09
		$\gamma_{(22)}$	1,85	0,12	1,61;2,07	1,65;2,03	1,84	0,10	1,64;2,04	1,67;2,01
2	ASC	δ_1	1,94	0,11	1,73;2,17	1,76;2,12	1,94	0,10	1,74;2,15	1,78;2,11
		δ_2	1,86	0,11	1,64;2,07	1,67;2,02	1,86	0,10	1,67;2,05	1,70;2,02
		σ_{ξ}^2	0,04	0,01	0,02;0,07	0,02;0,06	0,02	0,01	0,01;0,04	0,01;0,04
		σ_{α}^2	0,12	0,04	0,06;0,23	0,06;0,20	0,10	0,04	0,05;0,19	0,05;0,17
		μ	5,16	0,11	4,94;5,38	4,97;5,33	5,16	0,10	4,97;5,35	5,00;5,32
		β_1	5,17	0,11	4,96;5,38	5,5;35	5,18	0,10	5,00;5,37	5,03;5,34
		β_2	5,14	0,13	4,88;5,40	4,92;5,37	5,14	0,11	4,92;5,35	4,95;5,32
		$\gamma_{(11)}$	5,19	0,15	4,89;5,49	4,94;5,45	5,21	0,14	4,93;5,48	4,99;5,43
		$\gamma_{(12)}$	5,15	0,14	4,88;5,44	4,91;5,39	5,16	0,13	4,89;5,43	4,94;5,38
		$\gamma_{(21)}$	5,20	0,15	4,90;5,50	4,96;5,44	5,20	0,14	4,92;5,48	4,98;5,43
2	C _{max}	$\gamma_{(22)}$	5,08	0,16	4,76;5,41	4,81;5,35	5,08	0,13	4,81;5,33	4,86;5,29
		δ_1	5,20	0,15	4,91;5,49	4,96;5,44	5,20	0,13	4,94;5,47	4,99;5,42
		δ_2	5,12	0,12	4,86;5,36	4,91;5,32	5,12	0,11	4,89;5,34	4,93;5,31
		σ_{ξ}^2	0,04	0,01	0,02;0,07	0,02;0,07	0,02	0,01	0,01;0,04	0,01;0,03
		σ_{α}^2	0,21	0,07	0,11;0,37	0,12;0,34	0,19	0,07	0,10;0,36	0,11;0,32
		ρ_{α}	0,73	0,12	0,45;0,90	0,51;0,88	0,89	0,06	0,75;0,96	0,78;0,96
		<i>g.l.</i>	47,89	28,46	5,55;97,32	6,81;94,87	10,73	17,52	2,2;73,59	2,33;55,12

Tabela 8: Sumários a posteriori assumindo a distribuição t de Student para os modelos 3 e 4.

model	parâm. farmac.	parâm.	σ_α^2 e σ_ε^2 Gama				σ_α^2 e σ_ε^2 Uniforme			
			média	D. P.	IC_r 95%	IC_r 90%	média	D. P.	IC_r 95%	IC_r 90%
3	C _{max}	μ	1,90	0,07	1,76;2,04	1,79;2,01	1,90	0,06	1,78;2,01	1,80;1,99
		β_1	1,92	0,08	1,75;2,07	1,78;2,04	1,91	0,08	1,75;2,05	1,78;2,03
		β_2	1,89	0,08	1,74;2,04	1,76;2,02	1,89	0,07	1,74;2,04	1,77;2,01
		$\gamma_{(11)}$	1,97	0,11	1,75;2,19	1,77;2,15	1,96	0,10	1,75;2,16	1,79;2,13
		$\gamma_{(12)}$	1,87	0,11	1,64;2,08	1,68;2,05	1,86	0,11	1,64;2,06	1,68;2,03
		$\gamma_{(21)}$	1,93	0,11	1,71;2,15	1,75;2,11	1,92	0,11	1,72;2,13	1,75;2,09
		$\gamma_{(22)}$	1,85	0,12	1,63;2,08	1,66;2,04	1,85	0,10	1,64;2,06	1,68;2,02
		δ_1	1,95	0,10	1,75;2,16	1,78;2,12	1,94	0,08	1,78;2,11	1,81;2,08
		δ_2	1,86	0,10	1,66;2,06	1,69;2,02	1,85	0,08	1,70;2,02	1,72;1,99
		σ_ε^2	0,06	0,02	0,03;0,12	0,03;0,11	0,10	0,03	0,03;0,18	0,04;0,16
4	ASC	σ_α^2	0,09	0,04	0,03;0,19	0,04;0,17	0,02	0,02	0,01;0,08	0,01;0,06
		μ	5,15	0,11	4,93;5,37	4,98;5,33	5,15	0,08	4,99;5,32	5,02;5,29
		β_1	5,17	0,10	4,97;5,36	5,01;5,32	5,16	0,09	4,99;5,33	5,01;5,31
		β_2	5,14	0,15	4,85;5,43	4,89;5,38	5,14	0,11	4,93;5,37	4,96;5,34
		$\gamma_{(11)}$	5,19	0,14	4,92;5,48	4,96;5,43	5,19	0,13	4,93;5,43	4,98;5,4
		$\gamma_{(12)}$	5,14	0,13	4,88;5,40	4,92;5,36	5,14	0,12	4,89;5,38	4,93;5,34
		$\gamma_{(21)}$	5,20	0,14	4,93;5,48	4,98;5,43	5,20	0,13	4,96;5,47	5,00;5,42
		$\gamma_{(22)}$	5,08	0,20	4,68;5,47	4,76;5,41	5,09	0,14	4,81;5,38	4,85;5,32
		δ_1	5,19	0,13	4,94;5,46	4,98;5,41	5,19	0,11	4,99;5,42	5,02;5,37
		δ_2	5,11	0,12	4,87;5,35	4,92;5,31	5,11	0,09	4,93;5,29	4,96;5,26
4	ASC	σ_ε^2	0,06	0,03	0,03;0,14	0,03;0,12	0,11	0,05	0,03;0,22	0,04;0,20
		σ_α^2	0,16	0,07	0,06;0,33	0,07;0,29	0,06	0,04	0,01;0,18	0,01;0,15
		ρ_ε	0,62	0,15	0,29;0,85	0,36;0,83	0,89	0,06	0,72;0,96	0,77;0,95
		$g.l.$	57,57	25,45	11,54;97,64	15,11;95,43	54,96	26,98	9,54;98,33	13,22;96,72
		μ	1,90	0,07	1,75;2,04	1,78;2,02	1,90	0,07	1,76;2,03	1,79;2,01
		β_1	1,91	0,08	1,76;2,07	1,78;2,04	1,91	0,07	1,76;2,06	1,79;2,04
		β_2	1,89	0,08	1,73;2,05	1,76;2,02	1,89	0,07	1,75;2,03	1,77;2,01
		$\gamma_{(11)}$	1,96	0,12	1,72;2,18	1,77;2,14	1,96	0,10	1,75;2,16	1,78;2,12
		$\gamma_{(12)}$	1,87	0,11	1,64;2,08	1,67;2,05	1,86	0,10	1,66;2,09	1,69;2,04
		$\gamma_{(21)}$	1,92	0,12	1,68;2,16	1,72;2,12	1,92	0,10	1,72;2,12	1,75;2,09
4	C _{max}	$\gamma_{(22)}$	1,85	0,12	1,63;2,08	1,66;2,05	1,85	0,11	1,64;2,07	1,68;2,03
		δ_1	1,94	0,11	1,72;2,15	1,76;2,11	1,94	0,10	1,74;2,12	1,78;2,10
		δ_2	1,86	0,11	1,65;2,07	1,68;2,03	1,86	0,10	1,66;2,05	1,70;2,02
		σ_ε^2	0,05	0,01	0,02;0,08	0,03;0,07	0,03	0,01	0,02;0,07	0,02;0,06
		σ_α^2	0,11	0,04	0,05;0,23	0,06;0,20	0,09	0,03	0,04;0,17	0,04;0,15
		μ	5,15	0,10	4,95;5,36	4,98;5,33	5,15	0,10	4,96;5,35	4,99;5,31
		β_1	5,17	0,10	4,96;5,37	5,00;5,34	5,17	0,10	4,97;5,36	5,00;5,33
		β_2	5,14	0,13	4,89;5,39	4,92;5,35	5,14	0,11	4,92;5,36	4,96;5,32
		$\gamma_{(11)}$	5,18	0,15	4,89;5,49	4,95;5,42	5,18	0,14	4,91;5,45	4,96;5,41
		$\gamma_{(12)}$	5,15	0,14	4,86;5,43	4,91;5,38	5,15	0,14	4,87;5,42	4,92;5,37
4	ASC	$\gamma_{(21)}$	5,19	0,15	4,89;5,49	4,94;5,45	5,19	0,14	4,92;5,46	4,97;5,42
		$\gamma_{(22)}$	5,09	0,15	4,80;5,38	4,84;5,34	5,08	0,13	4,84;5,35	4,88;5,30
		δ_1	5,19	0,15	4,90;5,48	4,96;5,42	5,19	0,13	4,93;5,44	4,97;5,4
		δ_2	5,12	0,12	4,87;5,37	4,91;5,33	5,12	0,12	4,89;5,35	4,93;5,31
		σ_ε^2	0,05	0,02	0,02;0,09	0,03;0,08	0,03	0,01	0,02;0,06	0,02;0,06
		σ_α^2	0,20	0,07	0,10;0,37	0,11;0,33	0,18	0,07	0,09;0,34	0,10;0,30
		ρ_ε	0,55	0,14	0,22;0,79	0,29;0,76	0,68	0,13	0,37;0,87	0,44;0,85
		ρ_α	0,71	0,13	0,40;0,89	0,48;0,87	0,84	0,09	0,63;0,95	0,69;0,94
		$g.l.$	56,97	25,89	9,72;97,5	14,06;95,05	45,43	29,21	4,18;96,82	5,75;93,59

B Programa WinBUGS

Listagem 1: Modelo 4; Distribuição t de Student Multivarada; Distribuição Uniforme a priori para as variâncias.

```

1 model
2 {
3   m[1] ~ dnorm(0.0, 0.01)
4   m[2] ~ dnorm(0.0, 0.01)
5
6   F[1] ~ dnorm(0.0, 0.01)
7   F[2] ~ dnorm(0.0, 0.01)
8
9   PE[1] ~ dnorm(0.0, 0.01)
10  PE[2] ~ dnorm(0.0, 0.01)
11
12  S[1] ~ dnorm(0.0, 0.01)
13  S[2] ~ dnorm(0.0, 0.01)
14
15  for (i in 1:N)
16  {
17    for (P in 1:2)
18    {
19      Y[i ,P, 1:M] ~ dmt(mu[i ,P,] , Omega[ , ] , g1)
20
21      for (j in 1:M)
22      {
23
24        mu[i ,P,j] <- m[j] + F[j]*X1[i ,P,j] + PE[j]*X2[i ,P,j]
25        + S[j]*X3[i ,P,j] + alfa[i ,j]
26
27      }
28    }
29
30    alfa[i ,1:2] ~ dmnorm(mn[1:2] , T[1:2 , 1:2])
31  }
32
33  Sigma[1:2 , 1:2] <- inverse(Omega[,])
34
35  Omega[1,1] <- e_1
36  Omega[2,2] <- e_2
37  Omega[1,2] <- -ro_1 * sqrt(e_1 * e_2)
38  Omega[2,1] <- Omega[1,2]
```

```
39
40      e_1 ~ dunif(0, 100)
41      e_2 ~ dunif(0, 100)
42      ro_1 ~ dunif(0, 1)
43
44      IT[1:2, 1:2] <- inverse(T[, ])
45
46      T[1,1] <- a_1
47      T[2,2] <- a_2
48      T[1,2] <- -ro_2 * sqrt(a_1 * a_2)
49      T[2,1] <- T[1,2]
50
51      a_1 ~ dunif(0, 100)
52      a_2 ~ dunif(0, 100)
53      ro_2 ~ dunif(-1, 1)
54
55      g1 ~ dunif(2, 100)
```

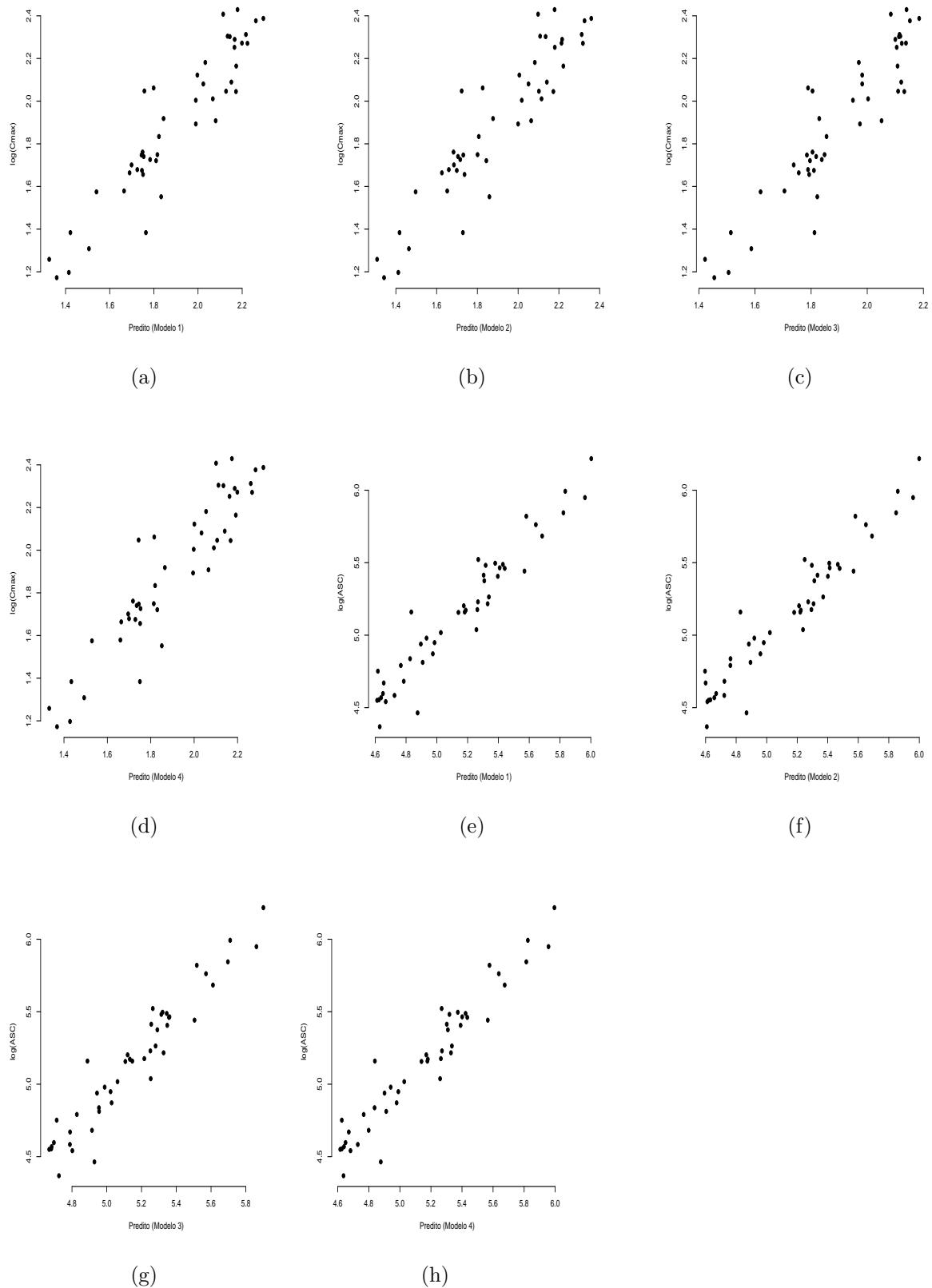


Figura 7: Gráficos de dispersão considerando a distribuição normal combinada com a distribuição gama inversa como priori para os componentes de variância do modelo.

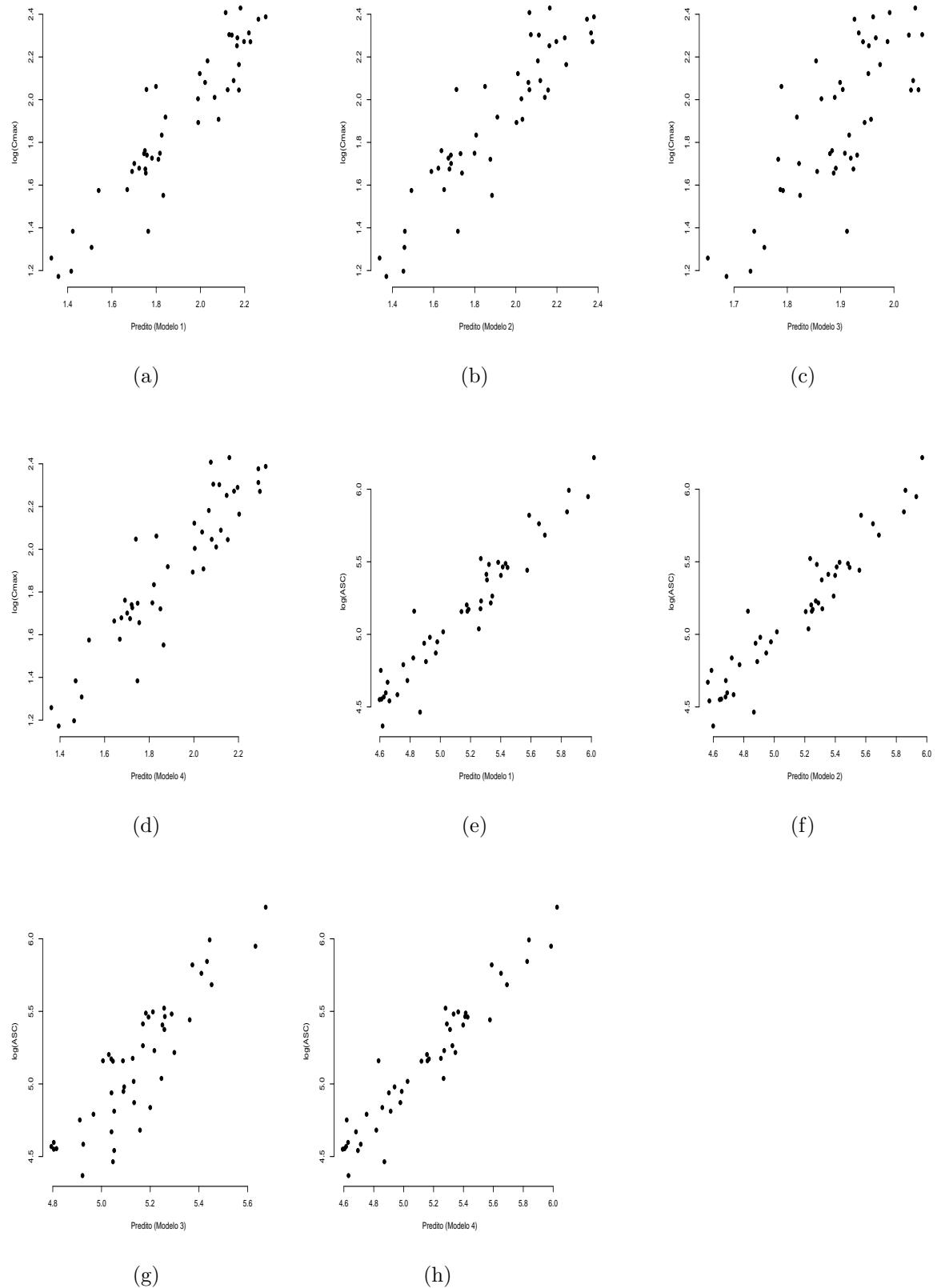


Figura 8: Gráficos de dispersão considerando a distribuição normal combinada com a distribuição uniforme como priori para os componentes de variância do modelo.

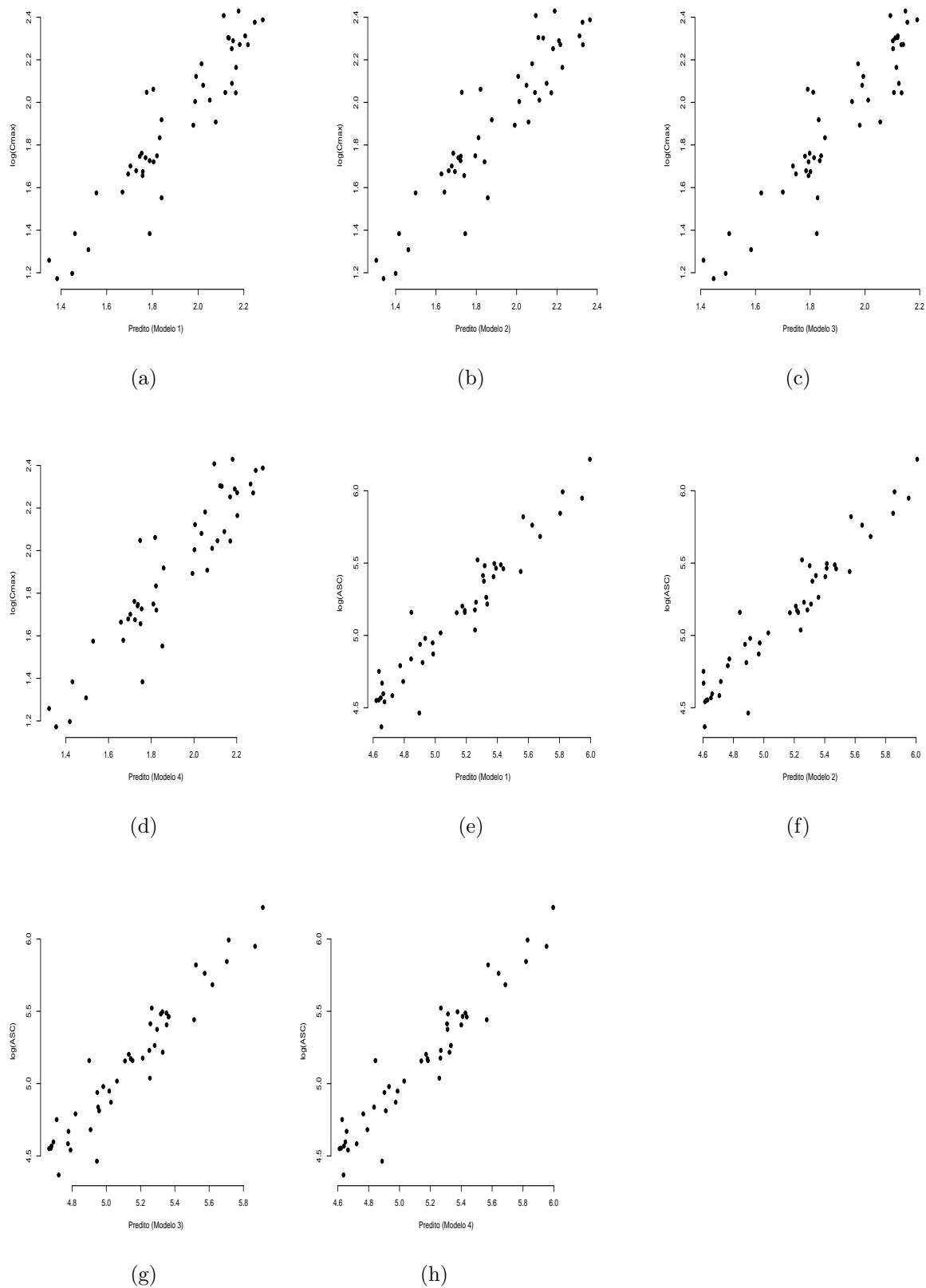


Figura 9: Gráficos de dispersão considerando a distribuição t de Student combinada com a distribuição gama inversa como priori para os componentes de variância do modelo.

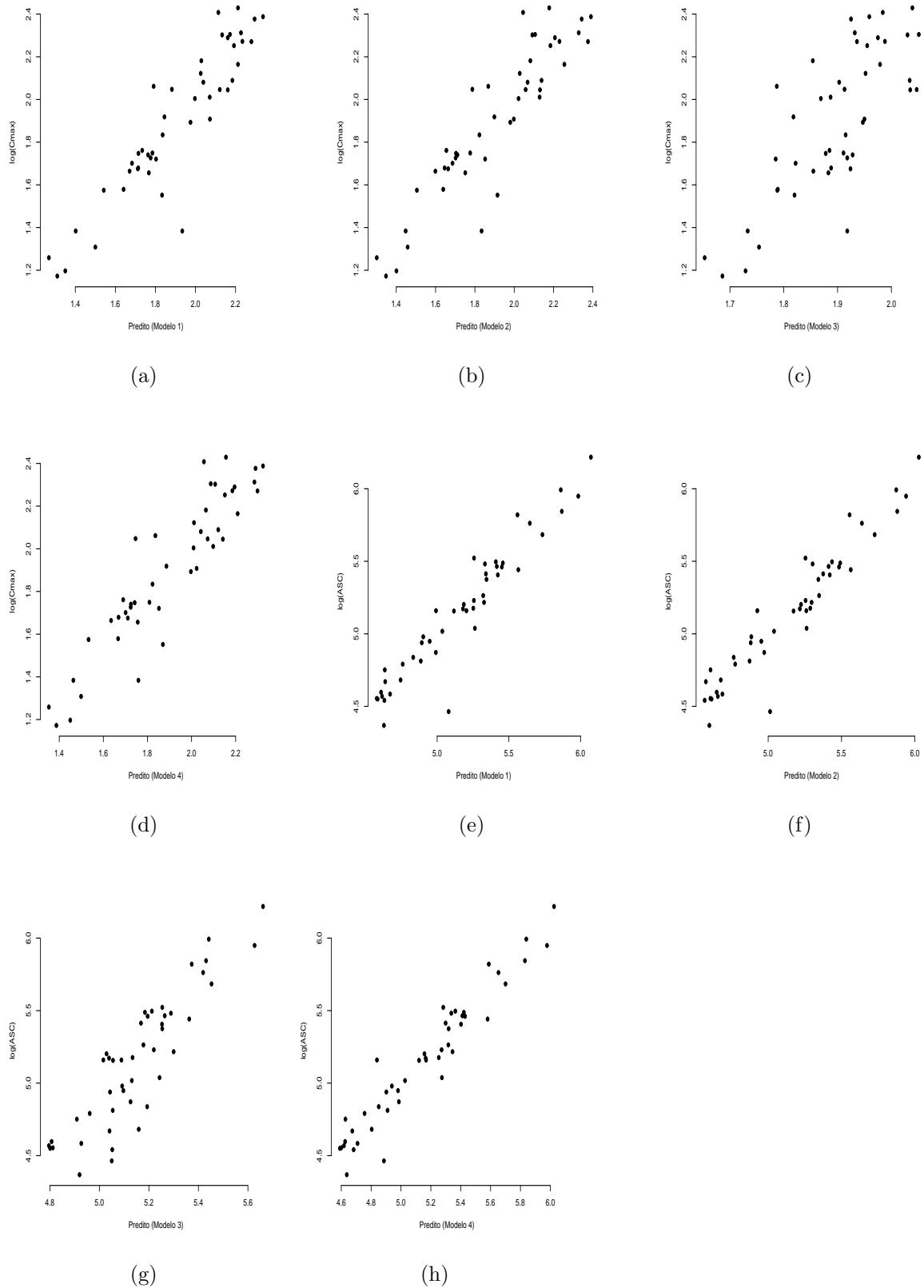


Figura 10: Gráficos de dispersão considerando a distribuição textitt de Student combinada com a distribuição uniforme como priori para os componentes de variância do modelo.

D Artigos Publicados

D.1 Revista Brasileira de Biometria

BIOEQUIVALÊNCIA: USO DE MÉTODOS BAYESIANOS

Roberto Molina de SOUZA¹
Josmar MAZUCHELI²
Edson Zangiacomi MARTINEZ¹
Jorge Alberto ACHCAR¹

- RESUMO: Ensaios de bioequivalência são utilizados, em sua maioria, para garantir a segurança na intercambialidade entre medicamentos, possibilitando a veiculação de medicamentos genéricos no mercado, sendo assim de extrema importância para a indústria farmacêutica. Dentre as etapas de um ensaio de bioequivalência, têm-se a etapa estatística que, por sua vez, é a etapa conclusiva do estudo. Este artigo, apresenta uma breve revisão sobre estudos de bioequivalência, os métodos de bioequivalência média e individual e a análise estatística sob o enfoque de bioequivalência média conforme as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, como uma alternativa, o enfoque Bayesiano da análise. Os dados hipotéticos apresentados no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade disponibilizados pela ANVISA foram utilizados para a aplicação dos enfoques clássico e Bayesiano para a avaliação de bioequivalência média.
- PALAVRAS-CHAVE: Bioequivalência média; análise Bayesiana; bioequivalência individual; biodisponibilidade.

1 Introdução

A proposta de ensaios de bioequivalência é mostrar que duas formulações tem biodisponibilidade similar (ver Hyslop et al., 2000; Barret et al., 2000). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), número 10, (ANVISA, 2001), a “biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio

¹Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: rmolina.souza@gmail.com / edson@fmrp.usp.br / achcar@fmrp.usp.br

²Departamento de Estatística, Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá, PR, Brasil. E-mail: jmazucheli@uem.br

ativo em uma forma de dosagem a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina". Em outras palavras, um ensaio de bioequivalência busca comparar uma nova formulação sob investigação com uma formulação de referência. Tal processo é de fundamental importância para a indústria farmacêutica, visto que agências como a *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, dos Estados Unidos da América, somente permite que a formulação estudada seja comercializada quando é demonstrado que esta é bioequivalente à formulação de referência.

De acordo com as normas da FDA, o uso adequado de ferramentas estatísticas voltadas à análise dos ensaios de bioequivalência é essencial para a garantia da segurança e eficácia da formulação (ver FDA, 1999). Barret et al. (2000), apresentam uma síntese dos principais fatos históricos relacionados à bioequivalência.

O advento dos estudos de bioequivalência no Brasil, ocorreu a partir da aprovação da Lei Federal 9787-99 que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico e dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos. O medicamento genérico, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é aquele que contém o mesmo princípio ativo ou substância existente na formulação do medicamento, responsável pelo seu efeito terapêutico, na mesma dose, administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança deste.

Dentre suas diversas atribuições, a ANVISA é responsável pela inspeção dos ensaios de bioequivalência realizados no Brasil. A bioequivalência, na maioria dos casos, evidencia que o medicamento genérico é o equivalente terapêutico do medicamento de referência, ou seja, assegura que o genérico apresenta a mesma eficácia clínica e a mesma segurança em relação ao medicamento de referência, possibilitando a intercambialidade entre os mesmos.

Segundo a ANVISA, os medicamentos bioequivalentes são os equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam evidências de diferenças significativas em relação à biodisponibilidade.

Na realização de um ensaio de bioequivalência, três etapas são essenciais. A primeira é a clínica, a segunda é a analítica e a terceira é a estatística, onde é conduzida a análise das medidas farmacocinéticos, comparando as biodisponibilidades do medicamento em estudo com as do medicamento em teste. Detalhes destas etapas podem ser encontradas no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b).

Os estudos de bioequivalência são conduzidos com administrações de dosagens do fármaco aos voluntários, medindo então a concentração da droga no sangue em um instante imediatamente anterior à administração e em vários instantes de tempo pré-determinados após a administração. Neste processo, utilizam-se três medidas, geralmente chamados parâmetros farmacocinéticos, para a determinação da biodisponibilidade e então estabelecer a bioequivalência do medicamento. Segundo a Resolução 478 (ANVISA, 2002a) são elas:

- Concentração máxima (C_{max}): indica a maior concentração sangüínea do fármaco obtida após administração. Esta medida está diretamente relacionada com a fração absorvida do fármaco.
- Tempo em que ocorre a concentração máxima (T_{max}): medida associada a velocidade de absorção.
- Área sob a curva de concentração sangüínea (ASC): é uma medida importante na determinação da biodisponibilidade. Representa a fração que entra na circulação e é independente da velocidade de absorção. A ASC pode ser estimada pela conhecida “regra dos trapézios” (ver Chow e Liu, 2000).

A comparação destes três parâmetros entre grupos de indivíduos que receberam o fármaco em estudo e o fármaco de referência é realizada em estudos de bioequivalência, sendo assumido que os fármacos são terapeuticamente equivalentes quando não mostrarem diferenças superiores a determinados valores de referência em relação à velocidade e à quantidade de absorção.

O objetivo deste artigo é apresentar como é realizada a análise estatística dos estudos de bioequivalência média no Brasil conforme as exigências da ANVISA; apresentar a análise sob o enfoque Bayesiano como uma alternativa aos métodos clássicos apresentados; apresentar o método de bioequivalência individual como uma alternativa ao método de bioequivalência média e apresentar uma análise de bioequivalência média para um conjunto de dados hipotéticos introduzido no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b) usando abordagem clássica e Bayesiana.

2 Bioequivalência média

De acordo com o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b), dois fármacos são bioequivalentes se um intervalo com 90% de confiança para diferença entre as médias (ver Schuirmann, 1981) (na escala original ou logarítmica) das medidas farmacocinéticas área sob a curva de concentração (ASC) e concentração máxima (C_{max}) estiverem contidos nos limites de bioequivalência. Tais limites são construídos a partir de um critério de mais ou menos 20% da média estimada do medicamento referência (ver Apêndice A). É importante salientar que antes da construção do intervalo de confiança, é necessário verificar a não existência de efeitos residuais do modelo, ao nível de 0,10 de significância, segundo o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b) que recomenda que os estudos de bioequivalência sejam realizados a partir de um planejamento do tipo *crossover*.

O efeito residual (*carry-over effect*) ocorre quando a resposta ao fármaco administrado em um particular momento do estudo é afetada pelas administrações realizadas nos períodos anteriores. Os efeitos residuais, quando presentes, trazem grande impacto nas inferências estatísticas, sendo importante estratégias que discriminem os efeitos residuais dos efeitos do fármaco. A importância de inserir ou

não um parâmetro associado ao efeito residual na modelagem estatística é discutida por Dangelo et al. (2001). Ensaios *crossover* são aqueles em que cada um dos indivíduos amostrados é submetido a todos os tratamentos, em períodos diferentes (ver Senn, 2002).

Além da não existência de efeitos residuais, deve-se verificar a não existência do efeitos de fármaco e de período, ao nível de 0,05 de significância, a partir do modelo,

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

onde:

- y_{ijk} é a medida farmacocinética na escala original ou logarítmica do *i*-ésimo indivíduo ($i = 1, 2, \dots, n_k$), no *j*-ésimo período ($j = 1, 2, \dots, p$) e na *k*-ésima seqüência ($k = 1, 2, \dots, s$);
- μ é a média geral;
- S_{ik} é o efeito aleatório do *i*-ésimo indivíduo na *k*-ésima seqüência;
- P_j é o efeito fixo do *j*-ésimo período, tal que $\sum_{j=1}^p P_j = 0$;
- $F_{(j,k)}$ é o efeito fixo da formulação administrada na *k*-ésima seqüência e *j*-ésimo período tal que $\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s F_{(j,k)} = 0$;
- $R_{(j-1,k)}$ é o efeito residual fixo de primeira ordem da formulação administrada na *k*-ésima seqüência e (*j*-1)-ésimo período, tal que $R_{(0,k)} = 0$ e $\sum_{j=2}^p \sum_{k=1}^s R_{(j-1,k)} = 0$;
- ε_{ijk} é o erro aleatório com distribuição normal.

Assume-se que S_{ik} e ε_{ijk} são mutuamente independentes e identicamente distribuídos (i.i.d.) com distribuições normais, com médias 0 e variâncias τ^2 e σ^2 respectivamente, isto é $S_{ik} \sim N(0, \tau^2)$ e $\varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$. As estimativas de τ^2 são usadas para explicar a variabilidade dos indivíduos, enquanto que as estimativas de σ^2 são usadas para explicar a variabilidade do modelo ajustado.

Planejamentos do tipo *crossover* requerem um intervalo entre um período e outro denominado “washout”. O “washout”, ou período de eliminação, é um intervalo de tempo considerado suficientemente grande entre os períodos de administração para que o efeito residual de uma formulação administrada em um período seja eliminada até o próximo.

Assumindo que este período seja satisfatório, ou seja, assumindo a não existência de efeito residual, em um planejamento do tipo *crossover* 2×2 , um modelo mais simples é proposto por Racine-Poon et al. (1987) e dado por,

$$y_{ijl} = \mu + s_i + (-1)^{j-1} \left(\frac{1}{2} \phi \right) + (-1)^{l-1} \left(\frac{1}{2} \pi \right) + \varepsilon_{ij} \quad (2)$$

onde:

- y_{ijl} é a medida farmacocinética na escala logarítmica para o i -ésimo indivíduo ($i = 1, 2, \dots, n$) recebendo a j -ésima formulação ($j = 1, 2$) no l -ésimo período ($l = 1, 2$);
- μ é a média geral;
- s_i é o efeito fixo associado ao i -ésimo sujeito ($s_1 + s_2 + \dots + s_n = 0$);
- ϕ é um parâmetro que mede o efeito de formulação;
- π é um parâmetro que mede o efeito de período;
- ε_{ij} é um erro aleatório associado ao modelo com distribuição normal $N(0, \sigma^2)$.

Na prática, usualmente considera-se a medida farmacocinética na escala logarítmica nos estudos de bioequivalência, onde o pesquisador tem interesse em um intervalo de confiança para a razão de médias $\psi = \left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)$, isto é, $\log(\psi) = \log(\mu_T) - \log(\mu_R)$, onde μ_T é a média da medida farmacocinética do medicamento em estudo e μ_R é a média do medicamento referência.

2.1 Abordagem clássica

Segundo o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b) e supondo normalidade das medidas farmacocinéticas em um experimento *crossover* 2×2 (duas seqüências e dois períodos), um intervalo de confiança da diferença das médias ($\mu_T - \mu_R$) com nível de significância $100(1 - 2\alpha)\%$, é dado por

$$(\bar{y}_T - \bar{y}_R) \pm t_{(\alpha, n-2)} \hat{\sigma}_d \quad (3)$$

onde:

- \bar{y}_T e \bar{y}_R são estimadores de μ_T e μ_R das formulações R e T ;
- $t_{(\alpha, n_1+n_2-2)}$ é o percentil de ordem $(1 - \alpha)$ da distribuição t de Student com $(n - 2)$ graus de liberdade ($n = n_1 + n_2$);
- $\hat{\sigma}_d$ é o erro padrão estimado associado a diferença entre médias.

As estimativas dos parâmetros dos modelos considerados, podem ser obtidos usando métodos de máxima verossimilhança com restrição obtidos, por exemplo, no módulo *PROC MIXED* do *Software SAS*.

2.2 Abordagem Bayesiana

Métodos Bayesianos para estudos de bioequivalência são propostos por alguns autores (ver, por exemplo, Selwyn e Hall, 1984; Selwyn et al., 1981; Mandallaz e Mau, 1981).

Racine-Poon et al. (1986) considera como uma motivação para a aplicação de métodos Bayesianos em estudos farmacológicos, o fato da necessidade cada vez maior de experimentações eficientes e com menores tamanhos amostrais, levando à redução de custos e melhores éticas de experimentação. Recentemente, Ghosh e Gonçalves (2007), apresentaram um modelo mais sofisticado, em que os mesmos apresentam uma estrutura de correlação positiva entre os parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{\max} (os dois são analisados simultaneamente), além de apresentarem também uma estrutura de correlação para o efeito de tratamento, sendo fundamental a utilização da inferência Bayesiana para imposição das estruturas de correlação necessárias.

Assume-se o modelo para bioequivalência (equivalente ao modelo 1) dado por,

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + PX_{1_{ij}} + FX_{2_{(j,k)}} + RX_{3_{(j-1,k)}} + \varepsilon_{ijk} \quad (4)$$

onde $j = 1, \dots, p$; $k = 1, \dots, s$; $i = 1, \dots, n_k$ e,

- $X_{1_{ij}}$ é uma variável “dummy” contendo a informação do j -ésimo período no qual foi obtida a medida farmacocinética do i -ésimo indivíduo;
- $X_{2_{(j,k)}}$ é uma variável “dummy” contendo a informação do fármaco recebido no j -ésimo período pelo i -ésimo indivíduo pertencente a k -ésima seqüência;
- $X_{3_{(j-1,k)}}$ é uma variável “dummy” da k -ésima seqüência no qual o i -ésimo indivíduo foi alocado;
- S_{ik} é um efeito aleatório suposto com uma distribuição normal $N(0, \tau^2)$;
- ε_{ijk} é um termo aleatório suposto com uma distribuição normal $N(0, \sigma^2)$.

Além disso, assume-se independência entre S_{ik} e ε_{ijk} .

A função de verossimilhança para μ , P , F , R e σ^2 é dado por,

$$L(\mu, P, F, R, \sigma^2) = \prod_{j=1}^p \prod_{k=1}^s \prod_{i=1}^{n_k} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (y_{ijk} - \mu_{ijk})^2 \right]$$

onde μ_{ijk} é dado por,

$$\mu_{ijk} = \mu + S_{ik} + PX_{1_{ij}} + FX_{2_{(j,k)}} + RX_{3_{(j-1,k)}} \quad (5)$$

onde $j = 1, \dots, p$; $k = 1, \dots, s$; $i = 1, \dots, n_k$.

Para uma análise Bayesiana hierárquica do modelo, assume-se as seguintes distribuições a priori em um primeiro estágio:

$$\begin{aligned} \mu &\sim N(a_\mu; b_\mu^2); \text{ } a_\mu \text{ e } b_\mu \text{ conhecidos;} \\ P &\sim N(a_P; b_P^2); \text{ } a_P \text{ e } b_P \text{ conhecidos;} \\ F &\sim N(a_F; b_F^2); \text{ } a_F \text{ e } b_F \text{ conhecidos;} \\ R &\sim N(a_R; b_R^2); \text{ } a_R \text{ e } b_R \text{ conhecidos;} \\ \sigma^2 &\sim IG(e; f); \text{ } e \text{ e } f \text{ conhecidos;} \end{aligned} \quad (6)$$

onde $N(a_\mu; b_\mu^2)$ denota uma distribuição normal com média a e variância b^2 e $IG(e; f)$ denota uma distribuição gama invertida com média $\frac{f}{(e-1)}$ e variância $\frac{f^2}{[(e-1)^2(e-2)]}$.

Para o segundo estágio da análise Bayesiana considerando o efeito aleatório S_{ik} com uma distribuição normal $N(0, \tau^2)$, assumir uma distribuição a priori gama invertida para τ^2 dada por,

$$\tau^2 \sim IG(c; d); \quad c \text{ e } d \text{ conhecidos}; \quad (7)$$

Assumir, também, independência a priori entre os parâmetros.

Na prática, pode-se considerar distribuições a priori não informativas com os valores dos hiperparâmetros das distribuições a priori (6) e (7) dados por:

$$\begin{aligned} a_\mu &= a_P = a_F = a_R = 0 \\ b_\mu^2 &= b_P^2 = b_F^2 = b_R^2 = 1000 \\ c &= d = e = f = 0,01 \end{aligned}$$

Com as distribuições a priori (6) e (7), a distribuição a posteriori conjunta para $\theta = (\mu, P, F, R, \mathbf{S}, \sigma^2, \tau^2)$ onde $\mathbf{S} = (S_{11}, \dots, S_{n_s s})$ é dada por,

$$\pi(\theta | \mathbf{y}) \propto \exp\left[-\frac{1}{2b_\mu^2}(\mu - a_\mu)^2\right] \exp\left[-\frac{1}{2b_P^2}(P - a_P)^2\right] r \quad (8)$$

$$\begin{aligned} &\times \exp\left[-\frac{1}{2b_F^2}(F - a_F)^2\right] \exp\left[-\frac{1}{2b_R^2}(R - a_R)^2\right] \\ &\times \left[\prod_{k=1}^s \prod_{i=1}^{n_k} \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{S_{ik}^2}{2\tau^2}\right) \right] (\tau^2)^{-(c+1)} \exp\left(-\frac{d}{\tau^2}\right) \\ &\times (\sigma^2)^{-(e+1)} \exp\left(-\frac{f}{\sigma^2}\right) \\ &\times \left\{ \prod_{j=1}^p \prod_{k=1}^s \prod_{i=1}^{n_k} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right] \right\} \quad (9) \end{aligned}$$

onde μ_{ijk} é dada em (5).

As distribuições condicionais necessárias para o amostrador de Gibbs (ver, por exemplo, Gelfand e Smith, 1990) são dadas por:

1.

$$\mu | \theta_{(\mu)}, \mathbf{y} \sim N\left(\frac{a_\mu\sigma^2 + b_\mu^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} \alpha_{ijk}^{(1)}}{\sigma^2 + pb_\mu^2 \sum_{k=1}^s n_k}; \frac{\sigma^2 b_\mu^2}{\sigma^2 + pb_\mu^2 \sum_{k=1}^s n_k}\right)$$

onde

$$\alpha_{ijk}^{(1)} = y_{ijk} - (S_{ik} + PX_{1_{ij}} + FX_{2_{(j,k)}} + RX_{3_{(j-1,k)}})$$

e

$$\theta_{(l)} = (\theta_1, \dots, \theta_{l-1}, \theta_{l+1}, \dots, \theta_p)$$

denota o vetor de todos os parâmetros, exceto θ_l ;

2.

$$P \mid \theta_{(P)}, \mathbf{y} \sim N \left(\frac{a_P \sigma^2 + b_P^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{1_{ij}} \alpha_{ijk}^{(2)}}{\sigma^2 + B_P}; \frac{\sigma^2 b_P^2}{\sigma^2 + B_P} \right)$$

onde

$$\alpha_{ijk}^{(2)} = y_{ijk} - (S_{ik} + F X_{2_{(j,k)}} + R X_{3_{(j-1,k)}})$$

$$B_P = b_P^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{1_{ij}}^2$$

3.

$$F \mid \theta_{(F)}, \mathbf{y} \sim N \left(\frac{a_F \sigma^2 + b_F^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{2_{(j,k)}} \alpha_{ijk}^{(3)}}{\sigma^2 + B_F}; \frac{\sigma^2 b_F^2}{\sigma^2 + B_F} \right)$$

onde

$$\alpha_{ijk}^{(3)} = y_{ijk} - (S_{ik} + P X_{1_{ij}} + R X_{3_{(j-1,k)}})$$

$$B_F = b_F^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{2_{(j,k)}}^2$$

4.

$$R \mid \theta_{(R)}, \mathbf{y} \sim N \left(\frac{a_R \sigma^2 + b_R^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{3_{(j-1,k)}} \alpha_{ijk}^{(4)}}{\sigma^2 + B_R}; \frac{\sigma^2 b_R^2}{\sigma^2 + B_R} \right)$$

onde

$$\alpha_{ijk}^{(4)} = y_{ijk} - (S_{ik} + P X_{1_{ij}} + F X_{2_{(j,k)}})$$

$$B_R = b_R^2 \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} X_{3_{(j-1,k)}}^2$$

5.

$$S_{ik} \mid \theta_{(S_{ik})}, \mathbf{y} \sim N \left(\frac{\tau^2 \sum_{j=1}^p \alpha_{ijk}^{(5)}}{\sigma^2 + p\tau^2}; \frac{\sigma^2 \tau^2}{\sigma^2 + p\tau^2} \right)$$

onde $i = 1, \dots, n_k; k = 1, \dots, s$ e

$$\alpha_{ijk}^{(5)} = y_{ijk} - (P X_{1_{ij}} + F X_{2_{(j,k)}} + R X_{3_{(j-1,k)}})$$

6.

$$\tau^2 \mid \theta_{(\tau^2)}, \mathbf{y} \sim IG\left(\frac{sn_s}{2} + c; d + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} S_{ik}^2\right)$$

7.

$$\sigma^2 \mid \theta_{(\sigma^2)}, \mathbf{y} \sim IG\left[\frac{psn_s}{2} + e; f + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{n_k} (y_{ijk} - \mu_{ijk})^2\right]$$

onde μ_{ijk} é definido em (5).

De forma simplificada, os passos do algoritmo Gibbs *sampling* para este problema são descritos da seguinte forma:

(1) Gerar $\mu^{(1)}$ de $\pi\left(\mu \mid \mathbf{y}, P^{(0)}, F^{(0)}, \dots, \sigma^{2(0)}\right)$;

(2) Gerar $P^{(1)}$ de $\pi\left(P \mid \mathbf{y}, \mu^{(1)}, F^{(0)}, \dots, \sigma^{2(0)}\right)$;

(3) Gerar $F^{(1)}$ de $\pi\left(F \mid \mathbf{y}, \mu^{(1)}, P^{(1)}, \dots, \sigma^{2(0)}\right)$;

.

(30) Gerar $\sigma^{2(1)}$ de $\pi\left(\sigma^2 \mid \mathbf{y}, \mu^{(1)}, P^{(1)}, \dots, \tau^{2(0)}\right)$

A seguir, substituir θ^0 por θ^1 , em que θ representa qualquer parâmetro em questão e repetir este processo um grande número de vezes.

Uma grande simplificação na geração de amostras para a distribuição a posteriori conjunta (8) é dada pelo uso do Software Winbugs (ver Spiegelhalter et al., 1999) que requer somente a especificação da distribuição dos dados e as distribuições a priori para os parâmetros do modelo.

3 Bioequivalência individual

Uma alternativa à avaliação de bioequivalência média, é a utilização do conceito de bioequivalência individual (ver Anderson e Hauck, 1983). A motivação da aplicação de métodos de bioequivalência individual está no fato da mesma considerar a variabilidade associada a cada indivíduo para um mesmo fármaco em seu modelo, tomando-se mais de uma medida de cada indivíduo para o mesmo fármaco, o que pode ser extremamente útil para a verificação de bioequivalência em fármacos que causam grande variabilidade nas respostas dos indivíduos.

Sejam y_T e y_R respostas na escala original ou logarítmica de alguma medida farmacocinética tomado de um indivíduo. O parâmetro associado a esta resposta,

é dado por Shao et al. (2000)

$$\begin{aligned}\theta &= \frac{E(y_R - y_T)^2 - E(y_R - y_R^*)^2}{E(y_R - y_R^*)^2 / 2}, \text{ se } E(y_R - y_R^*)^2 / 2 \geq \sigma_0^2; \text{ ou} \\ \theta &= \frac{E(y_R - y_T)^2 - E(y_R - y_R^*)^2}{\sigma_0^2}, \text{ se } E(y_R - y_R^*)^2 / 2 < \sigma_0^2\end{aligned}\quad (10)$$

em que σ_0^2 é uma constante e y_R^* é a média do parâmetro farmacocinético para o mesmo indivíduo e, sendo assim, $E(y_R - y_R^*)^2 / 2$ é a variância individual para a medida farmacocinética do fármaco referência.

Note que, em (10), o parâmetro y_R^* só pode ser estimado se o desenho experimental tiver no mínimo 3 períodos, visto que um mesmo indivíduo terá que receber, no mínimo, 2 vezes a mesma formulação. Logo, para a utilização de métodos de bioequivalência individual, estudos mais longos são necessários, quando comparado ao método de bioequivalência média, o que pode ser uma desvantagem.

Em termos de custo, comparando o método de bioequivalência individual com o método de bioequivalência média, vale a avaliação em termos do aumento do número de indivíduos comparados ao acréscimo de mais um período no estudo.

Para um experimento do tipo *crossover* 2×4 (duas formulações e quatro períodos), assumir o seguinte modelo introduzido por Shao et al. (2000),

$$y_{ijk} = \mu + F_l + P_j + Q_k + W_{ljk} + S_{ikl} + e_{ijk} \quad (11)$$

onde,

- y_{ijk} é a resposta observada na escala original ou logarítmica para o i -ésimo sujeito ($i = 1, 2, \dots, n_k$), j -ésimo período ($j = 1, 2, 3, 4$) e k -ésima seqüência ($k = 1, 2$);
- μ é a média geral;
- P_j é o efeito fixo do j -ésimo período ($P_1 + P_2 + P_3 + P_4 = 0$);
- Q_k é o efeito fixo da k -ésima seqüência ($Q_1 + Q_2 = 0$);
- F_l é o efeito fixo da l -ésima formulação ($F_T + F_R = 0$)
- W_{ljk} é o efeito fixo de interação ($\sum_{l=1}^2 \sum_{j=1}^4 \sum_{k=1}^2 W_{ljk} = 0$)
- S_{ikl} é o efeito aleatório do i -ésimo sujeito na k -ésima seqüência, recebendo a l -ésima formulação e (S_{ikT}, S_{ikR}) são vetores aleatórios i.i.d. com média 0 e matriz de covariância desconhecida

$$\begin{pmatrix} \sigma_{BT}^2 & \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} \\ \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} & \sigma_{BR}^2 \end{pmatrix}$$

- e_{ijk} é o erro aleatório com média 0 e variância σ_{Wl}^2 . (S_{ikT}, S_{ikR}) e e_{ijk} são independentes.

Sob o modelo (11), θ dado em (10), pode ser escrito como

$$\theta = \frac{(F_R - F_T)^2 + \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - 2\rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2}{\max\{\sigma_0^2, \sigma_{WR}^2\}}$$

Definindo θ_U como o limite superior de bioequivalência individual, duas formulações são bioequivalentes se um intervalo de $100(1 - \alpha)\%$ de confiança unilateral para θ , for menor do que θ_U .

O FDA sugeriu que o intervalo de confiança unilateral para θ fosse construído usando o método *bootstrap*, com 95% de confiança, sendo os estimadores dos parâmetros necessários para a estimativa de θ , obtidos através do método de máxima verossimilhança restrita ou método dos momentos. Shao et al. (2000), estudou de forma ampla a aplicação de métodos *bootstrap* na avaliação de bioequivalência individual. Hoje, o FDA sugere a obtenção do intervalo de confiança para θ através dos métodos de linearização (ver FDA, 2001).

Contudo, devido à falta de critérios comuns que estabeleçam bioequivalência individual entre dois fármacos, usualmente opta-se pela bioequivalência média que tem seus critérios de decisão claramente estabelecidos.

4 Um exemplo de aplicação

Como forma de ilustrar os métodos de bioequivalência média apresentados neste artigo, serão consideradas as medidas farmacocinéticas ASC e C_{max} , apresentadas no conjunto de dados hipotéticos introduzidos no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b). As medidas farmacocinéticas, por indivíduo, são apresentadas na Tabela 4, Apêndice B, e a análise exploratória destas é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise exploratória das medidas farmacocinéticas apresentadas no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b)

Medida	Escala	Fármaco	Média	D. P.	C. V.
ASC	Original	R	430,27	163,44	0,38
		T	457,01	162,78	0,36
	Log	R	5,99	0,40	0,07
		T	6,06	0,36	0,06
C_{max}	Original	R	229,72	87,09	0,38
		T	247,72	96,42	0,39
	Log	R	5,38	0,34	0,06
		T	5,45	0,37	0,07

Como a avaliação de bioequivalência média pode ser conduzida na escala logarítmica dos dados, (ver Apêndice A), a mesma será utilizada para a obtenção dos parâmetros ou médias a posteriori do exemplo de aplicação.

4.1 Abordagem clássica

A estimativa dos parâmetros apresentados no modelo 1 e depois obtidos novamente na ausência de efeitos residuais (modelo restrito), foram obtidos através do módulo *PROC MIXED* do *Software SAS* (listagens 1 e 2 do Apêndice C), e são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Estimativas clássicas dos parâmetros para o modelo completo apresentado em (1) e para o modelo restrito (ausência de efeito residual)

Parâmetro	Modelo	Efeito	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (*90%; ** 95%)
<i>ASC</i>	Completo	<i>R</i>	0,1848	0,1464	(-0,0666; 0,4363)*
		<i>P</i>	-0,0681	0,045	(-0,1613; 0,0251)**
		<i>F</i>	0,0726	0,045	(-0,0206; 0,1658)**
	Restrito	<i>P</i>	-0,0681	0,045	(-0,1613; 0,0251)**
<i>C_{max}</i>	Completo	<i>F</i>	0,0726	0,045	(-0,0046; 0,1498)*
		<i>R</i>	0,0415	0,1368	(-0,1933; 0,2764)*
		<i>P</i>	-0,0692	0,053	(-0,1791; 0,0408)**
	Restrito	<i>F</i>	0,0691	0,053	(-0,0408; 0,1791)**
		<i>P</i>	-0,0692	0,053	(-0,1791; 0,0408)**
		<i>R</i>	0,0691	0,053	(-0,0219; 0,1602)*

A partir dos resultados da Tabela 2, observa-se que zero está incluído em todos os intervalos de confiança, o que significa que existem evidências, ao nível de 0,05 de significância, que os parâmetros não são diferentes de zero.

4.2 Abordagem Bayesiana

Para uma análise Bayesiana, assumindo-se as distribuições a priori apresentadas em (6) com $a_\mu = a_P = a_F = a_R = 0$; $b_\mu^2 = b_P^2 = b_F^2 = b_R^2 = 1000$ e $c = d = e = f = 0,01$, têm-se distribuições a priori aproximadamente não-informativas. Foram geradas 201000 amostras de Gibbs considerando um salto de tamanho 20, ou seja, a cada 20 amostras tomou-se uma a fim de obter amostras aproximadamente não correlacionadas além de serem descartadas as primeiras 1000 amostras para eliminar o efeito dos valores iniciais.

As médias a posteriori para os parâmetros apresentados no modelo 1 e depois estimados novamente na ausência de efeitos residuais, foram obtidas através do *Software Winbugs*, listagens 3 e 4 do Apêndice D, e são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Médias a posteriori dos parâmetros para o modelo completo apresentado em (1) e para o modelo restrito (ausência de efeito residual)

Parâmetro	Modelo	Efeito	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Credibilidade (*90%;** 95%)
<i>ASC</i>	Completo	<i>R</i>	0,1848	0,1586	(-0,0761; 0,4468)*
		<i>P</i>	-0,06804	0,05536	(-0,1762; 0,04017)**
		<i>F</i>	0,07204	0,05529	(-0,03736; 0,1809)**
	Restrito	<i>P</i>	-0,06847	0,05496	(-0,1776; 0,04051)**
		<i>F</i>	0,07259	0,05527	(-0,01793; 0,1625)*
	<i>C_{max}</i>	<i>R</i>	0,0416	0,1495	(-0,2035; 0,2888)*
		<i>P</i>	-0,06907	0,06261	(-0,1915; 0,05397)**
		<i>F</i>	0,06852	0,06259	(-0,05445; 0,1908)**
		<i>P</i>	-0,06959	0,06196	(-0,193; 0,05295)**
		<i>F</i>	0,06911	0,06246	(-0,03416; 0,171)*

A partir dos resultados da Tabela 3, tem-se resultados Bayesianos similares aos obtidos via inferência clássica. É importante notar que distribuições a priori não informativas para os parâmetros do modelo estão sendo utilizadas.

4.3 Considerações sobre o exemplo

Dos resultados obtidos através das abordagens clássica e bayesiana, Tabelas 2 e 3, nota-se evidências da não existência de efeitos residuais para as duas medidas farmacocinéticas em estudo, (*ASC* e *C_{max}*) ou seja, os intervalos de confiança ao nível de 90% do efeito *R*, contém o valor 0.

Tomando o modelo restrito, os intervalos de confiança ao nível de 90% do efeito *F*, estão contidos no intervalo de bioequivalência (-0,233; 0,233), o que evidencia a bioequivalência dos fármacos *R* e *T*.

Vale ressaltar que os pressupostos necessários para a validação dos modelos clássicos e os critérios de convergência para a validação dos resultados sob o enfoque bayesiano, foram integralmente atendidos. Para a verificação da convergência dos algoritmos de simulação Gibbs *Sampling*, foi utilizada técnicas gráficas e índices usuais (ver, por exemplo, Gelman e Rubin, 1992).

Conclusão

A avaliação de bioequivalência pode ser determinada de forma individual ou média (ver Hauck e Anderson, 1992). O método mais utilizado é o da avaliação de bioequivalência média, método apresentado em detalhes no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b).

A avaliação estatística de bioequivalência média é tradicionalmente abordada por métodos clássicos de inferência. Entretanto, métodos Bayesianos têm sido atualmente propostos. Por exemplo, Ghosh e Khattree (2003) apresentaram um modelo baseado em uma aplicação do fator de Bayes voltado ao estudo da

bioequivalência média. Em um outro artigo, Ghosh e Rosner (2006) relaxaram o pressuposto usual de normalidade para os erros aleatórios em um modelo semi-paramétrico de efeitos mistos para bioequivalência, baseado em uma mistura de distribuições normais.

O método Bayesiano, em ensaios de Bioequivalência (ver Selwyn et al., 1981; Flehler et al., 1983; Selwyn e Hall, 1984), é facilmente implementado em programas como o Winbugs, e pode tornar-se uma plausível alternativa aos métodos clássicos, por não depender de resultados assintóticos, e ao bootstrap, ainda utilizado em análises de bioequivalência individual.

Agradecimentos

À FAEPA – Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da FMRP/USP, pelo auxílio financeiro.

SOUZA, R. M.; MAZUCHELI, J.; MARTINEZ, E. Z.; ACHCAR, J. A. Bioequivalence: Bayesian methods. *Rev. Mat. Estat.*, São Paulo, v.25, n.4, p.115-134, 2007.

■ **ABSTRACT:** Bioequivalence trials are used to guarantee the security in the interchangeability between drugs, making possible the generic drug propagation in the market, being thus of extreme importance for the pharmaceutical industry. Amongst the stages of a bioequivalence trial, the stage statistics is the conclusive one of the study. This article, presents one brief revision on studies of bioequivalence, the methods of average and individual bioequivalence and the analysis statistics under the approach of average bioequivalence in according to ANVISA and, as an alternative, Bayesian approach of the analysis. The hypothetical data available in the Manual of good practical in bioavailability presented for the ANVISA had been used for the application of the classic and Bayesian approaches for the evaluation of average bioequivalence.

■ **KEYWORDS:** Average bioequivalence; Bayesian analysis; individual bioequivalence; bioavailability.

Referências

ANDERSON, S.; HAUCK, W. A new procedure for testing equivalence in comparative bioavailability and other clinical trials. *Commun. Stat. – Theory and Methods*, Hamilton, v.12, p.2663-2692, 1983.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diretoria Colegiada. Guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos. Resolução número 478, de 19 de março de 2002*. 2002a. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002>>. Acesso em: 20 fev. 2006.

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência*. 2002b. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/index.htm>>. Acesso em: 20 fev. 2006.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada*. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 20 fev. 2007.
- BARRET, J. S. et al. Perspective on population and individual bioequivalence. *J. Clin. Pharmacol.*, Hagerstown, v.40, p.561-570, 2000.
- BRASIL. *Lei número 9.787, de 10 de fevereiro de 1999*. 1999. Disponível em: <<http://www.lei.adv.br/9787-99.htm>>. Acesso em: 20 fev. 2005.
- CHOW, S. C.; LIU, J. P. *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
- DANGELO, G.; POTVIN, D.; TURGEON, J. Carry-over effects in bioequivalence studies. *J. Biopharm. Stat.*, Philadelphia, v.11, n.1-2, p.35-43, 2001.
- FDA – Food and Drug Administration. *Statistical approaches to establishing bioequivalence*. Rockville, Maryland, 1999. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>>. Acesso em: 20 fev. 2006.
- FDA – Food and Drug Administration. *Guidance for industry statistical approaches to establishing bioequivalence*. 2001. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/Guidance/3616fnl.htm>>. Acesso em: 20 fev. 2006.
- FLUEHLER, H. et al. Bayesian approach to bioequivalence assessment: an example. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.72, n.10, p.1178-1181, 1983.
- GELFAND, A. E.; SMITH, A. F. M. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *J. Am. Stat. Assoc.*, Alexandria, v.85, n.410, p.398-409, 1990.
- GELMAN, A.; RUBIN, B. D. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat. Sci.*, Beachwood, v.7, n.4, p.457-511, 1992.
- GHOSH, P.; GONEN, M. Bayesian modelling of multivariate average bioequivalence. *Stat. Med.*, Hoboken, 2007.
- GHOSH, P.; KHATTREE, R. Bayesian approach to average bioequivalence using Bayes' factor. *J. Biopharm. Stat.*, Philadelphia, v.13, n.4, p.719-734, 2003.
- GHOSH, P.; ROSNER, G. L. A semi-parametric Bayesian approach to average bioequivalence. *Stat. Med.*, Hoboken, v.26, n.6, p.1224-1236, 2006.
- HAUCK, W. W.; ANDERSON, S. Types of bioequivalence and related statistical considerations. *Int. J. Clin. Pharmacol., Therapy and Toxicology*, Munich, v.30, n.5, p.181-187, 1992.
- HYSLOP, T.; HSUAN, F.; HOLDER, D. J. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. *Stat. Med.*, Hoboken , v.19, n.20, p.2885-2897, 2000.
- MANDALLAZ, D.; MAU, J. Comparison of different methods for decision-making in bioequivalence assessment. *Biometrics*, Arlington , v.37, p.213-222, 1981.

- RACINE-POON, A.; GRIEVE, A. P.; FLÜHLER, H. Bayesian methods in practice: experiences in the pharmaceutical industry. *Appl. Stat.*, London, v.35, p.93-150, 1986.
- RACINE-POON, A.; GRIEVE, A. P.; SMITH, A. F. M. A two-stage procedure for bioequivalence studies. *Biometrics*, Arlington , v.43, p.847-856, 1987.
- SCHUIRMANN, D. J. On hypothesis testing to determine if mean of a normal distribution is continued in a known interval. *Biometrics*, Arlington , v.37, p.6178, 1981.
- SENN, S. *Cross-over trials in clinical research*. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2002. 364p.
- SELWYN, M. R.; HALL, N. R. On Bayesian methods for bioequivalence. *Biometrics*, Arlington , v.40, p.1103-1108, 1984.
- SELWYN, M. R.; DEMPSTER, A. P.; HALL, N. R. A Bayesian approach to bioequivalence for the 2 x 2 changeover design. *Biometrics*, Arlington , v.37, p.11-21, 1981.
- SHAO, J.; CHOW, S.; WANG, B. The bootstrap procedure in individual bioequivalence. *Stat. Med.*, Hoboken , v.19, p.2741-2754, 2000.
- SPIEGELHALTER, D. J.; THOMAS, A.; BEST, N. G. WinBUGS Version 1.2 User manual. Cambridge: MRC Biostatistics Unit, 1999.

Recebido em 26.02.2007.

Aprovado após revisão em 08.01.2008.

Apêndices

A Intervalos de Bioequivalência

De acordo com o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b), para a construção de um intervalo de bioequivalência, seja

$$\theta_{\text{inf}} < \mu_T - \mu_R < \theta_{\text{sup}} \quad (12)$$

onde θ_{inf} e θ_{sup} são os limites inferior e superior do intervalo.

A partir do critério de $\pm 20\%$, θ_{inf} e θ_{sup} podem ser escritos como

$$-0,20\mu_R < \mu_T - \mu_R < 0,20\mu_R \quad (13)$$

Para a razão $\frac{\mu_T}{\mu_R}$, têm-se

$$0,80 < \frac{\mu_T}{\mu_R} < 1,20 \quad (14)$$

Na escala logarítmica da medida farmacocinética e na busca de intervalos simétricos, (14) pode ser escrito como

$$\log(0,80) < \log\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) < \log(1,25) \quad (15)$$

que resulta em

$$-0.2231 < \log(\mu_T) - \log(\mu_R) < 0.2231 \quad (16)$$

B Dados

Tabela 4 - Medidas farmacocinéticas apresentadas no Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade (ANVISA, 2002b)

Indivíduo	Seqüencia	Período	<i>ASC (R)</i>	<i>C_{max} (R)</i>	Período	<i>ASC (T)</i>	<i>C_{max} (T)</i>
1	<i>RT</i>	1	252,95	205,4	2	225,38	215,9
2	<i>TR</i>	2	764,32	287,0	1	844,32	335,5
3	<i>RT</i>	1	402,22	198,3	2	465,30	285,5
4	<i>TR</i>	2	583,50	204,2	1	759,38	324,5
5	<i>RT</i>	1	364,60	270,3	2	398,18	221,6
6	<i>TR</i>	2	181,45	129,6	1	247,92	188,0
7	<i>TR</i>	2	258,65	256,9	1	495,40	291,4
8	<i>RT</i>	1	448,53	233,3	2	443,52	250,4
9	<i>TR</i>	2	526,88	317,2	1	519,92	304,8
10	<i>RT</i>	1	393,32	259,2	2	335,40	127,8
11	<i>TR</i>	2	334,88	117,6	1	480,12	117,0
12	<i>RT</i>	1	622,28	177,9	2	527,80	208,5
13	<i>RT</i>	1	359,88	154,2	2	272,08	141,9
14	<i>TR</i>	2	529,65	171,6	1	548,18	215,2
15	<i>RT</i>	1	264,65	178,3	2	272,25	117,7
16	<i>RT</i>	1	473,65	165,3	2	444,40	203,9
17	<i>TR</i>	2	385,22	145,2	1	390,18	205,3
18	<i>TR</i>	2	578,38	297,4	1	556,85	256,3
19	<i>TR</i>	2	417,40	209,7	1	331,30	227,0
20	<i>RT</i>	1	337,60	248,6	2	445,78	277,5
21	<i>TR</i>	2	312,78	215,3	1	452,50	267,4
22	<i>TR</i>	2	593,42	372,3	1	520,22	325,9
23	<i>RT</i>	1	765,05	515,5	2	747,90	586,2
24	<i>RT</i>	1	175,25	183,1	2	244,00	250,1

C Programas SAS

Listagem 1: Programa para obtenção das estimativas do modelo completo.

```
1 proc mixed data=novo;
2 class farmaco voluntario periodo sequencia;
3 model l_ascc=farmaco periodo sequencia / s outp=predito;
4 random intercept / subject=voluntario(sequencia) s;
5 estimate "sequencia"sequencia -1 1 / cl alpha=0.10;
6 run;
```

Listagem 2: Programa para obtenção das estimativas do modelo restrito.

```
1 proc mixed data=novo;
2 class farmaco voluntario periodo sequencia;
3 model l_ascc=farmaco periodo / s outp=predito;
4 random intercept / subject=voluntario(sequencia) s;
5 estimate "farmaco"farmaco -1 1 / cl alpha=0.05;
6 estimate "periodo"periodo -1 1 / cl alpha=0.05;
7 estimate "farmaco"farmaco -1 1 / cl alpha=0.10;
8 run;
```

D Programas Winbugs

Listagem 3: Programa para obtenção das médias a posteriori do modelo completo.

```
1 model {
2   for (i in 1:24) {
3     for(j in 1:2) {
4       y[i,j] ~ dnorm(m[i,j], tau1)
5       m[i,j] <- mu + s[i] + P*x1[i,j] + F*x2[i,j] + R*x3[i,j] }
6     for(i in 1:24) {
7       s[i] ~ dnorm(0, tau2) }
8     tau1 ~ dgamma(0.1,0.1)
9     tau2 ~ dgamma(0.1,0.1)
10    mu ~ dnorm(0,0.001)
11    P ~ dnorm(0,0.001)
12    F ~ dnorm(0,0.001)
13    R ~ dnorm(0,0.001) }
```

Listagem 4: Programa para obtenção das médias a posteriori do modelo restrito.

```
1 model {
2   for (i in 1:24) {
3     for(j in 1:2) {
4       y[i,j] ~ dnorm(m[i,j], tau1)
5       m[i,j] <- mu + s[i] + P*x1[i,j] + F*x2[i,j] }
6     for(i in 1:24) {
7       s[i] ~ dnorm(0, tau2) }
8     tau1 ~ dgamma(0.1,0.1)
9     tau2 ~ dgamma(0.1,0.1)
10    mu ~ dnorm(0,0.001)
11    P ~ dnorm(0,0.001)
12    F ~ dnorm(0,0.001) }
```

D.2 Journal of Biopharmaceutical Statistics

This article was downloaded by: [Martinez, Edson Zangiacomi]
On: 7 January 2009
Access details: Access Details: [subscription number 907429852]
Publisher Taylor & Francis
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House,
37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Biopharmaceutical Statistics

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597263>

Use of Bayesian Methods for Multivariate Bioequivalence Measures

Roberto Molina de Souza ^a; Jorge Alberto Achcar ^a; Edson Zangiacomi Martinez ^a

^a Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, S.P. Brazil

Online Publication Date: 01 January 2009

To cite this Article Souza, Roberto Molina de, Achcar, Jorge Alberto and Martinez, Edson Zangiacomi(2009)'Use of Bayesian Methods for Multivariate Bioequivalence Measures',*Journal of Biopharmaceutical Statistics*,19:1,42 — 66

To link to this Article: DOI: 10.1080/10543400802513676

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10543400802513676>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.