

1. Bioequivalência significa a ausência de diferença maior que a permitida entre dois medicamentos, em geral, um de referência e um teste. Estudos para testar a bioequivalência de medicamentos envolvem Estatística desde seu planejamento, condução, coleta, armazenamento e análise de dados até a interpretação e validação de resultados.

Delineamentos Cross-over são mais indicados do que os de Grupos-paralelos. Considere os dois esquemas apresentados na tabela a seguir envolvendo 12 pacientes (unidades experimentais).

| Paciente | Delineamento Cross-Over | | Delineamento de Grupos-Paralelos | |
|----------|-------------------------|-----------|----------------------------------|---------------|
| | Período 1 | Período 2 | Tratamento A* | Tratamento B* |
| 1 | B* | A* | 1 | 2 |
| 2 | A | B | 3 | 4 |
| 3 | B | A | 7 | 5 |
| 4 | B | A | 9 | 6 |
| 5 | A | B | 10 | 8 |
| 6 | A | B | 11 | 12 |
| 7 | B | A | | |
| 8 | A | B | | |
| 9 | B | A | | |
| 10 | B | A | | |
| 11 | A | B | | |
| 12 | A | B | | |

*Tratamentos atribuídos aos pacientes

- Apresente o esqueleto da tabela de ANOVA para estes dois delineamentos.
- Compare a eficiência desses dois possíveis delineamentos.

Quando um medicamento é aplicado ao paciente, é importante entender o que o medicamento causa no organismo do indivíduo e como o organismo do indivíduo reage ao medicamento. Para essa finalidade, a curva de acompanhamento da concentração sanguínea do medicamento pelo tempo é útil, tipicamente começando no zero, crescendo até atingir um pico máximo de concentração sanguínea e decrescendo até atingir o nível zero quando o medicamento é totalmente metabolizado ou excretado. Nesta curva de concentração-tempo três medidas são de interesse, a área sob a curva (AUC), o valor máximo da concentração sanguínea (Cmax) e o tempo em que esse pico ocorreu (Tmax). A tabela a seguir apresenta valores de AUC e Cmax para um delineamento Cross-over visando testar a bioequivalência de um medicamento Teste com um de Referência.

| Paciente | Referência | | Teste | |
|----------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | Cmax (ng/ml) | AUC (nh.h/ml) | Cmax (ng/ml) | AUC (ng.h/ml) |
| 1 | 120.21 | 264.68 | 132.86 | 237.95 |
| 2 | 219.14 | 287.32 | 183.42 | 339.90 |
| 3 | 199.42 | 202.46 | 219.66 | 205.00 |
| 4 | 222.86 | 182.52 | 91.43 | 102.54 |
| 5 | 150.37 | 153.20 | 96.05 | 226.68 |

| | | | | |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 6 | 179.31 | 308.65 | 172.04 | 331.59 |
| 7 | 166.14 | 122.17 | 170.61 | 143.31 |
| 8 | 216.16 | 344.68 | 162.82 | 329.19 |
| 9 | 211.50 | 324.39 | 134.32 | 285.47 |
| 10 | 105.35 | 164.48 | 129.06 | 274.84 |
| 11 | 89.90 | 232.01 | 129.43 | 200.62 |
| 12 | 154.51 | 231.88 | 217.81 | 254.11 |

c) Construa a tabela de ANOVA para cada uma das variáveis farmacocinéticas, C_{max} e AUC. O tratamento Teste é bioequivalente ao de Referência? Note que, como recomendado pela ANVISA, essas variáveis devem ser log-transformadas antes que qualquer análise estatística seja feita.

d) Considerando cada um dos parâmetros farmacocinéticos, apresente o Intervalo de 90% de Confiança (IC90%) para a diferença entre os Tratamentos. Sabendo que de acordo com órgãos reguladores, como a ANVISA, duas formulações são bioequivalentes se a razão do parâmetro farmacocinético entre elas estiver dentro do intervalo ($\delta_1=0.80$; $\delta_2=1.25$), o que pode ser concluído sobre o Tratamento Teste?

As curvas de concentração-tempo para compostos farmacológicos dependem de como eles são apresentados, isto é, por exemplo, se em solução, comprimido ou cápsula. Assim, considere que um delineamento Quadrado Latino 3x3 foi conduzido para comparar estas três apresentações de um medicamento e os dados da AUC obtidos foram:

| | Período 1 | Período 2 | Período 3 |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| Paciente 1 | A (_____) | C (1846) | B (2147) |
| Paciente 2 | C (2075) | B (1156) | A (1888) |
| Paciente 3 | B (1396) | A (888) | C (2291) |

A=solução B=comprimido C=capsula

e) Preencha, a seu critério, um valor de AUC na casela Paciente 1, Período 1. Na análise destes dados, obtenha a tabela ANOVA e escreva o modelo estrutural e distribucional correspondentes. Adote a transformação logarítmica dos dados. Há diferença na resposta farmacocinética entre as três apresentações do fármaco? Realize comparações de Tukey.

Suponha que o estudo anterior envolveu 4 réplicas do Quadrado Latino, tal que os resultados estão apresentados a seguir:

| Paciente | Período | | |
|----------|---------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 |
| 1 | A _____ | C 1846 | B 2147 |
| 2 | C 2075 | B 1156 | A 1888 |
| 3 | B 1396 | A 888 | C 2291 |
| 4 | B 3100 | A 3065 | C 4077 |
| 5 | C 1451 | B 1217 | A 1288 |
| 6 | A 3174 | C 1714 | B 2919 |
| 7 | C 1430 | A 866 | B 1063 |
| 8 | A 1186 | B 642 | C 1183 |
| 9 | B 1135 | C 1305 | A 988 |

| | | | |
|----|--------|--------|--------|
| 10 | C 873 | A 1426 | B 1540 |
| 11 | A 2061 | B 2433 | C 1337 |
| 12 | B 1053 | C 1534 | A 1583 |

f) Preencha a casela faltante com o mesmo valor usado anteriormente. Obtenha a tabela ANOVA e escreva o modelo estrutural e distribucional correspondentes. Adote a transformação logarítmica dos dados. Há diferença na resposta farmacocinética entre as três apresentações do fármaco? Realize comparações de Tukey.

2. O tipo de material usado na manufatura de placas de memória a serem incorporadas em computadores pode afetar a amplitude do sinal durante a leitura do disco. Em um processo de fabricação, quatro materiais serão comparados: alumínio (A), alumínio niquelado (B) e dois tipos de vidros (C e D). Para controlar a possível interferência do operador de máquinas e do dia de manufatura nas mensurações a serem obtidas, o seguinte delineamento foi adotado:

| Máquina | Operador | | | |
|---------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | A α 8 | C γ 11 | D δ 2 | B β 8 |
| 2 | C δ 7 | A β 5 | B α 2 | D γ 4 |
| 3 | D β 3 | B δ 9 | A γ 7 | C α 9 |
| 4 | B γ 4 | D α 5 | C β 9 | A δ 3 |

Letras gregas controlam o fator Dia

- a) Qual é o nome e as características (fatores, níveis, réplicas) do delineamento usado?
b) Analise os dados. O tipo de material interfere na amplitude do sinal de leitura do disco?

3. Considere os seguintes dados de ganho ou perda de massa muscular sob diferentes dietas (A, B, C e D), relativamente a um valor basal:

| Voluntário | Período | | | |
|------------|---------|--------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | A 0.02 | B 0.15 | D 0.45 | C 0.18 |
| 2 | B 0.27 | C 0.24 | A -0.01 | D 0.58 |
| 3 | C 0.11 | D 0.35 | B 0.14 | A -0.03 |
| 4 | D 0.48 | A 0.04 | C 0.18 | B 0.22 |

Com o objetivo de comparar as dietas (A, B, C e D), analise esses dados supondo:

- a) Delineamento completamente aleatorizado (somente com o fator Dieta).
b) Delineamento aleatorizado em blocos completos tendo Voluntário como bloco e sem considerar o fator período.
c) Quadrado Latino 4x4.
d) Compare a eficiência destes três planos experimentais.
e) Analise novamente estes dados sob os delineamentos supostos em a), b) e c), mas considere: A=Placebo, B=Dieta com Suplemento X, C=Dieta com Suplemento Y, D=Dieta com os dois suplementos, X e Y. Há efeito de interação entre os suplementos X e Y? Qual condição de dieta suplementar promove maior ganho de massa muscular?

Boa Sorte ☺