



**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES: PORQUE NÃO
PODEM SER INTERCAMBIÁVEIS ENTRE SI?**

**Joubianne Alves de Souza
Layla Gabriela Almeida Jube
Maysa de Souza Pacheco**

Orientadora: Prof. Ma. Julliana Rodrigues Moura

Trindade - GO
2018

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

CURSO DE FARMÁCIA

**MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES: PORQUE NÃO
PODEM SER INTERCAMBIÁVEIS ENTRE SI?**

Joubianne Alves de Souza

Layla Gabriela Almeida Jube

Maysa de Souza Pacheco

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito à obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Ma. Julliana Rodrigues Moura

Trindade - GO

2018

Joubianne Alves de Souza
Layla Gabriela Almeida Jube
Maysa de Souza Pacheco

MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES: PORQUE NÃO PODEM SER INTERCAMBIÁVEIS ENTRE SI?

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia,
aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Orientadora: Prof. Ma. Julliana Rodrigues Moura
Faculdade União de Goyazes

Prof. Ma. Thaissa Costa Cardoso
Faculdade União de Goyazes

Fernanda Cruvinel de Abreu
ICF- Instituto de Ciências Farmacêuticas

Trindade - GO
2018

Dedicamos este trabalho a nossa família, em especial aos nossos pais, pelo amor, carinho e compreensão e que nos momentos mais difíceis sempre nos deram apoio e motivação para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus, que nos concedeu, a cada dia, uma página de vida no livro do tempo e nos deu a oportunidade e o privilégio de compartilhar tamanha experiência, podendo, assim, concretizar nossos sonhos.

Em especial a nossa orientadora professora Ma. Julliana Rodrigues Moura, por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos nossos conhecimentos e conceitos, que nos levou a execução e conclusão deste trabalho.

A todos os professores da Faculdade União de Goyazes que ao decorrer desses anos contribuíram decisivamente para a nossa formação acadêmica, profissional e pessoal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama da Concentração do fármaco no sangue versus Tempo..	21
Figura 2: Intervalo de Confiança 90% (80% - 125%) para Bioequivalência.....	23
Figura 3: Intercambialidade entre medicamentos.....	23
Figura 4: Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} em relação aos medicamentos testes dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.....	25
Figura 5: Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} obtidos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidrogel 75 mg comprimidos revestidos.....	26

SUMÁRIO

RESUMO	08
ABSTRACT.....	09
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Acesso a medicamentos e Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM)	13
3.2 Os tipos de medicamentos e intercambialidade.....	14
3.3 Equivalência Farmacêutica.....	16
3.4 Ensaios de bioequivalência e biodisponibilidade relativa.....	16
3.4.1 Etapa Clínica.....	18
3.4.2 Etapa Analítica.....	20
3.4.3 Etapa Estatística.....	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES: PORQUE NÃO PODEM SER INTERCAMBIÁVEIS ENTRE SI?

Joubianne Alves de Souza¹
Layla Gabriela Almeida Jube¹
Maysa de Souza Pacheco¹
Julliana Rodrigues Moura²

RESUMO

O acesso a medicamentos no Brasil é reconhecido pela Organização das Nações Unidas como um dos cinco identificadores pertinentes a progressos na garantia do direito à saúde a população. O objetivo deste estudo é o de explicar tecnicamente o motivo pelo qual os medicamentos genéricos e similares não podem ser intercambiáveis entre si. Na prática, os genéricos e similares são cópias dos medicamentos de referência, sendo a diferença entre eles o fato de os genéricos utilizam o nome do princípio ativo e os similares, o nome comercial. Porém, desde a sua implantação, os genéricos obrigatoriamente são submetidos a testes de bioequivalência, já para os similares, estes testes só passaram a serem exigidos a partir do ano de 2003. Para que seja garantida a intercambiabilidade entre medicamentos genérico ou similar pelo referência, é necessário que eles sejam bioequivalentes. Portanto, através do crescimento do número de medicamentos genéricos, é comum que pacientes façam a sua substituição por outro genérico ou similar, mesmo que isso não seja legal. Este artigo trata-se de um estudo de caráter bibliográfico, partindo de uma revisão da literatura a fim de adquirir familiaridade com o problema exposto e compreender suas particularidades. Diante aos resultados encontrados através de uma investigação de caráter bibliográfico, não existe bioequivalência entre todos os medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência.

Palavras chaves: Medicamentos. Genérico. Referência. Similar. Bioequivalência. Equivalência Farmacêutica. Intercambiabilidade.

¹ Acadêmicas do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

² Orientadora, Professora Mestre do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes e de outras instituições.

GENERIC AND SIMILAR MEDICINES: WHY CAN NOT BE INTERCHANGEABLE BETWEEN YOU?

ABSTRACT

Access to medicines in Brazil is recognized by the United Nations as one of the five identifiers relevant to progress in ensuring the right to health of the population. The purpose of this study is to explain technically, why generic and similar drugs cannot be interchangeable with each other. In practice, generics and the like are copies of reference medicines, the difference being that generics use the name of the active principle and the like, the trade name. However, since its implementation, generics are obliged to undergo bioequivalence tests, and for similar ones, these tests are only required from the year 2003. In order to guarantee the interchangeability between generic or similar drugs by reference, they must be bioequivalent. Therefore, by increasing the number of generic drugs, it is common for patients to replace it with a generic one or similar, even if this is not legal. This article is a bibliographical study, starting from a literature review in order to acquire familiarity with the problem and to understand its particularities. In view of the results found through a bibliographical investigation, there is no bioequivalence between all generic and similar drugs of the same reference drug.

Key-words: Medications. Generic. Reference. Similar. Bioequivalence. Pharmaceutical Equivalence. Interchangeability.

1. INTRODUÇÃO

O emprego de medicamentos tornou-se prática imprescindível na contribuição para o aumento da qualidade e da expectativa de vida da população. Deste modo, o acesso de medicamento no Brasil, é um direito constitucional da população no Brasil. É exposto no artigo 196, da Constituição Federal Brasileira de 1988, sobre o direito à saúde no Brasil como um direito social, a ser garantido através de políticas, que, dentre outras tarefas, necessitam agenciar e garantir o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde dos cidadãos (OLIVEIRA et al., 2015).

Conforme Boing et al (2013), como direito têm-se as seguintes políticas através do Sistema Único de Saúde (SUS): Política Nacional de Medicamentos (PNM) e Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) somado as finalidades da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Lei dos Genéricos e, mais recentemente, a realização da Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, a criação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) facilitou grandemente o acesso a medicamentos no Brasil que é reconhecido pela Organização das Nações Unidas (ONU) como um dos cinco identificadores pertinentes a progressos na garantia do direito à saúde a população.

Neste contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) assume o objetivo da promoção e a proteção da saúde da população em geral, por interferência do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços dominados à vigilância sanitária. (ANVISA, 2016). Com a criação da ANVISA, os medicamentos são comercializados em três tipos: de referência, genéricos e similares (ROSENBERG et al., 2010).

Os medicamentos genéricos foram regulamentados pelo governo brasileiro em 1999 através da Lei 9.787/99, mas só começaram a serem comercializados a partir do ano 2000. Com esta medida, o governo brasileiro buscou incentivar a concorrência no mercado farmacêutico nacional, até então enfraquecida, o que foi essencial para a redução dos preços dos medicamentos no Brasil. Além disto, com os genéricos, a população passou a ter disponibilidade e mais acesso a um produto de qualidade com preços mais acessíveis (NISHIJIMA, BIASOTO JÚNIOR, LAGROTERIA, 2014).

Segundo a ANVISA, o genérico é um medicamento semelhante a um produto de referência ou inovador, que espera ser com este intercambiável, comumente

comercializado posteriormente a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade (LOPES; NEVES, 2010).

Compreende-se como medicamento de referência aquele registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, mediante comprovação científica de sua eficácia e a segurança, comprovação esta realizada por meio de estudos clínicos (LIRA et al., 2014).

Além dos medicamentos de referência e genéricos, existe um terceiro tipo denominado “medicamentos similares”, que são aqueles que contêm o mesmo ou os mesmos princípios ativos, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, identificado por um nome de marca (comercial) e que é semelhante ao medicamento referência registrado no órgão federal responsável, podendo diferenciar em atributos relacionados ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo (ANVISA, 2014).

Na prática, os genéricos e similares são cópias dos medicamentos de referência, sendo a diferença entre eles o fato de os genéricos utilizarem o nome do fármaco e os similares, o nome comercial. Porém, desde a sua implantação, os genéricos obrigatoriamente são submetidos a testes de bioequivalência, entretanto estes testes para os similares só passaram a serem exigidos a partir do ano de 2003, através da publicação da Resolução RDC 134/2003 e Resolução RDC 133/2003 enfatizando que até o fim do ano de 2014 todos deveriam apresentar o teste de bioequivalência, caso contrário perderiam o registro. (LIRA et al., 2014).

No Brasil, por meio do programa de genéricos e similares foi permitida uma maior liberdade de escolha da população a medicamentos. Para que seja garantida a intercambiabilidade entre medicamentos genérico ou similar pelo respectivo referência, é necessário que eles sejam bioequivalentes. Portanto, através do crescimento do número de medicamentos genéricos, é comum que pacientes façam a sua substituição por outro genérico ou similar (LOPES; NEVES, 2010).]

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige que seja comprovada a equivalência terapêutica para todos os medicamentos de uso oral e venda sob prescrição médica, através de testes de equivalência e bioequivalência farmacêutica. Para os medicamentos de uso não oral e de venda sem prescrição médica como, por exemplo, alguns injetáveis, cremes e pomadas, a equivalência terapêutica dos medicamentos é comprovada apenas por testes in vitro de

equivalência farmacêutica. Confirmada a equivalência terapêutica a partir desses testes os produtos são registrados como genéricos e/ou similares e intercambiáveis no balcão da farmácia, a menos que seja requisitado pelo médico que prescreveu a não substituição (ANVISA, 2016).

Com a possibilidade de substituição entre genérico e similar faz-se necessário conhecer o conceito de intercambialidade que é a escolha de um medicamento entre dois ou mais para a mesma finalidade terapêutica ou profilática. Assim, o farmacêutico é responsável para sua realização, salvo se não for autorizado pelo médico (LOPES; NEVES, 2010). Ponderando essas informações, a ausência dos testes de bioequivalência entre medicamentos genéricos, similares ou entre genéricos e similares podem gerar ineficácia terapêutica ou surgimento de eventos adversos ou até mesmo intoxicação nos indivíduos (FREITAS, 2016).

Apesar da intercambialidade ser garantida apenas entre medicamentos bioequivalentes, pode-se observar que na prática os medicamentos de referência, genéricos e similares de um mesmo fármaco, mesma concentração, mesma forma farmacêutica, são substituídos de maneira livre entre si, podendo não garantir a eficácia terapêutica ou equivalência terapêutica prevista em lei.

Nesse contexto, o objetivo geral deste estudo é o de explicar tecnicamente o motivo pelo qual os medicamentos genéricos e similares não podem ser intercambiáveis entre si.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo de caráter bibliográfico, partindo de uma revisão da literatura a fim de adquirir conhecimento diante o problema exposto e compreender suas particularidades.

Compreende-se a revisão de literatura como sendo uma abordagem metodológica que se refere às revisões, as quais permitem a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma abrangência completa do fenômeno analisado. Também se refere a dados da literatura teórica e empírica (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Após a definição do tema foi realizado uma busca em bases de dados virtuais em saúde, especificamente na Biblioteca Virtual de Saúde – BVS, utilizando os

seguintes descritores: Medicamentos, Genéricos, Similares, Bioequivalência, Intercambialidade, para a busca dos artigos científicos.

Posteriormente realizado seleção e leitura das publicações apresentadas no Sistema Latino-Americano e do Caribe de informação em Ciências da Saúde - LILACS, National Library of Medicine – MEDLINE, Scientific Electronic Library online – Scielo, banco de teses USP, Pubmed e Google Acadêmico, com recorte temporal de 2009 a 2018. A partir da leitura dos resumos, os artigos foram selecionados tendo em vista critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais que apresentavam relação com o tema em estudo e abordavam as temáticas de forma clara e objetiva.

A busca retornou 50 publicações e após a leitura dos resumos, 22 foram excluídos. Para a presente pesquisa foram usadas 28 publicações, dentre estas artigos científicos online, legislações e livros.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Acesso a medicamentos e Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM)

O acesso aos medicamentos é compreendido como a obtenção do medicamento do qual se precisa. Afirma-se que existe garantia de acesso quando os medicamentos essenciais podem ser adquiridos dentro de uma influência razoável, estão disponíveis em unidades de saúde e são acessíveis financeiramente (HELENA; ANDERSEN; MENONCIN, 2015).

Ainda de acordo com Helena, Andersen e Menoncin (2015), a garantia do acesso de medicamentos, é individualmente respeitável no contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), a qual é considerada como porta de entrada para todos os problemas e necessidades de saúde mais comuns da comunidade, proporcionando serviços de prevenção, reabilitação e cura e possibilitando a ampliação das condições de saúde e bem-estar da população.

Segundo a Lei n. 8.080/1990, em cada estado do Brasil, são estabelecidas condições em que é assegurado acesso universal às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde, implantando a política nacional de medicamentos,

tendo como objetivo a garantia do acesso da população aos medicamentos analisados como essenciais, bem como a sua segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 1990).

Através da Política Nacional de Medicamentos (PNM), é assegurado à população o acesso aos medicamentos, resguardando os princípios de equidade e justiça social, aprovando a disponibilidade de produtos seguros, eficientes e de qualidade e motivando o uso racional por parte dos profissionais de saúde e usuários. Dentro desse contexto da PNM é que são estabelecidas as prioridades e deveres da assistência farmacêutica, entendida como um conjunto de ações interligadas ao medicamento. (BRASIL, 2010).

Os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) referem-se ao processo de uso de medicamentos, o qual pode ocasionar resultado indesejado associado à medicação (ALONO; CORRÊA; GALATO, 2012). Os PRMs no Brasil são considerados problema de saúde pública, devido ao fato da grande morbimortalidade relacionada a medicamentos. Deste modo, existe uma elevada frequência de estudos que mostram problemas de saúde, relacionados ao uso de medicamentos, principalmente relacionados à automedicação, o não cumprimento do tratamento, reações adversas, intoxicações por medicamentos, interações medicamentosas, falhas terapêuticas e erros de medicação (SOUZA et al., 2014)

3.2 Os tipos de medicamentos e intercambialidade

Medicamentos são produtos farmacêuticos contendo um ou mais fármacos, que foram de maneira técnica preparados com o desígnio de diagnóstico, tratamento e/ou profilaxia. Além disto, estão disponíveis nas mais diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, soluções, suspensões. Os medicamentos são registrados pela ANVISA em três tipos: de referência, genéricos e similares (ROSENBERG et al., 2010).

Os medicamentos similares, dispostos pela Resolução-RDC, n. 60 de 10 de outubro de 2014, são cópias existentes antes da Lei n. 9.787/99 dos Genéricos que, a partir do ano de 2003, foi se assemelhado aos genéricos, a partir da apresentação dos testes de equivalência e bioequivalência, no momento de registro ou renovação do registro (LIRA et al., 2014)

Até o ano de 2003, praticamente não existia informações sobre a biodisponibilidade da maioria dos medicamentos similares comercializados no país.

Os prescritores não sabiam até que ponto a biodisponibilidade de medicamentos similares se desviava daquela do medicamento de referência previamente testado em ensaios clínicos. As Resoluções RDC n. 133 e RDC n.134, emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 29 de maio de 2003, entretanto, introduziram um conjunto de critérios mais rigorosos para registro de medicamentos similares, entre os quais a exigência de dados sobre testes de biodisponibilidade relativa (medicamento similar testado contra o produto de referência) (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2017).

No ano de 2014, foi publicado pela ANVISA, uma regulamentação (RDC 58/2014, Art. 2º), onde foi afirmado que medicamentos similares são potencialmente intercambiáveis com um medicamento de referência, aguardando a análise pela agência de resultados de equivalência farmacêutica e estudos de biodisponibilidade / bioequivalência relativa, ou se os patrocinadores demonstram que carecem ser classificados entre os tipos de medicamentos que estão isentos desses estudos. Ainda de acordo com a RDC 58/2014, o folheto informativo dos medicamentos similares intercambiáveis deve conter informações sobre a intercambialidade.

Os medicamentos genéricos e similares e seus respectivos referências são semelhantes em alguns aspectos, sendo que o de referência pode ser intercambiável com o genérico e similar. Portanto, não existe a necessidade dos medicamentos genéricos ou similares serem cópias fiéis ao medicamento de referência, no que diz respeito aos tipos de excipientes farmacotécnicos empregados e suas quantidades, até porque há a necessidade de adaptação à cada processo produtivo de cada indústria. Contudo, de acordo com a RDC nº 10, de 2 de Janeiro de 2001, sabe-se deve ser comprovada a equivalência e bioequivalência farmacêutica comprovando que, mesmo com excipientes diferentes, por exemplo, o fármaco presente nesses medicamentos chega na circulação sistêmica na mesma quantidade e velocidade que o fármaco presente no medicamento referência garantindo dessa forma mesma disponibilidade para ação terapêutica (FREITAS et al. 2014).

Para garantir a intercambialidade, é necessário portanto, que os medicamentos sejam bioequivalentes. A intercambialidade é entendida como a escolha de um medicamento entre dois ou mais para a mesma finalidade terapêutica ou profilática, tendo como responsável pela sua realização o farmacêutico, salvo se não for autorizado pelo médico (LOPES; NEVES, 2010).

3.3 Equivalência Farmacêutica

A equivalência farmacêutica é o conjunto de análises físico-químicas, microbiológicas e biológicas, que permite evidenciar que os dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos (BRASIL, 2010).

A equivalência farmacêutica refere-se a um estudo, concluído mediante emissão de um laudo e relatórios, de um conjunto de análises físico-químicas e microbiológicas in vitro, que tem como finalidade a avaliação da equivalência entre dois medicamentos no que se refere ao doseamento, peso, dissolução, desintegração, uniformidade, entre outros testes. Deste modo, é uma análise complexa que pode ser realizada apenas por laboratórios habilitados pela ANVISA, e que possuem equipamentos para tal, assim, é importante que sejam adotados padrões rigorosos de qualidade e que sejam inspecionados regularmente e aprovados pela ANVISA (CORDEIRO, 2009).

Conforme Freitas (2016), através dos testes de equivalência farmacêutica podem ser comprovados se o medicamento contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade e configuração farmacêutica que o medicamento de referência.

A equivalência farmacêutica deve ser realizada anteriormente à bioequivalência e produz resultados que podem servir de subsídio para prever o comportamento in vivo da formulação, já que diferenças nos excipientes e no processo de fabricação podem resultar em diferenças na dissolução e/ou biodisponibilidade do fármaco. Devido a esse fato e também por questões éticas envolvendo os voluntários participantes do estudo de bioequivalência farmacêutica, os medicamentos não podem seguir diretamente para o estudo in vivo, devendo ser analisados primeiramente in vitro (LOPES; NEVES, 2010).

3.4 Ensaios de bioequivalência e biodisponibilidade relativa

A bioequivalência farmacêutica comprova a equivalência farmacêutica in vivo entre produtos oferecidos aos voluntários sadios sob a mesma forma farmacêutica, contendo qualitativa e quantitativamente os mesmos fármacos e que apresentem comparável biodisponibilidade quando analisados sob um mesmo desenho experimental (BRASIL, 1999).

Os testes de bioequivalência informam se o medicamento que se encontra em teste e o medicamento de referência, administrados na mesma dose e nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade, avaliada a partir da velocidade e extensão de absorção do fármaco, a partir de sua circulação sistêmica ou excreção pela urina. Esses testes também são realizados por laboratórios habilitados pela ANVISA (FREITAS et al. 2014).

Segundo a RDC 17/2007, define-se a biodisponibilidade relativa como o quociente da quantidade e agilidade de fármaco que chega à circulação sistêmica a partir da administração de uma formulação teste em comparação à quantidade e velocidade de fármaco que chega à circulação sistêmica a partir da administração de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo (BRASIL, 2007). São aplicados os valores da área sob a curva (ASC) e a concentração plasmática máxima que o fármaco atinge a circulação sistêmica. A bioequivalência é um caso particular de biodisponibilidade relativa, uma vez que avalia a quantidade de fármaco presente numa formulação de um genérico ou similar que atinge a circulação sistêmica em comparação com o fármaco presente na formulação de um medicamento referência (BRASIL, 2014).

Sendo esse um dos critérios de registro de medicamentos genéricos e similares, que também devem cumprir o requisito de equivalência farmacêutica e atender os critérios das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC) para produtos farmacêuticos como forma de garantir sua equivalência terapêutica e, conseqüentemente, a intercambialidade com o medicamento de referência. As BPFC, normatizadas pela ANVISA, seguem critérios mundialmente aceitos de boas práticas (Good Manufacture Pratices e Good Laboratory Pratices) (BRASIL, 2014; ANVISA, 2016).

Em um estudo realizado por Freitas et al. (2014), sobre a equivalência farmacêutica, foram avaliados três apresentações de captopril (12,5, 25,0 e 50,0 mg) com os lotes de cada apresentação do medicamento referência (Capoten®) nas respectivas apresentações. Através dos testes de equivalência e bioequivalência realizados, as três formulações do captopril mostraram-se equivalentes ao medicamento de referência. Deste modo, está de acordo com os parâmetros de qualidade instituídos, assim, foi comprovado que suas apresentações encontram-se dentro do limite estabelecido pelo estudo, sendo assim aprovados para a sua

utilização. Diante disso, este tipo de medicamento pode ser intercambiável com o medicamento de referência, sendo assim registrados como genéricos (FREITAS et al., 2014).

Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011 (BRASIL, 2011), os estudos de bioequivalência para genéricos e similares são dispensados para:

- a) soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo);
- b) pós para reconstituição que resultem em soluções aquosas orais ou parenterais;
- c) gases;
- d) soluções oleosas parenterais que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e qualitativamente os mesmos excipientes presentes no medicamento de referência, em concentrações compatíveis com à função pretendida;
- e) medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos e
- f) medicamentos de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes bem estabelecidos para a forma farmacêutica, via de administração e em concentrações adequadas a função pretendida.

Os estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa para fins de registro e pós registro de medicamentos, conforme a Resolução RDC 56 de 10 de outubro de 2014, necessitam ser realizados em unidades legalizadas pela ANVISA, os centros de bioequivalência farmacêutica (ANVISA, 2016).

De acordo com a RE 1.170, de 19 de abril de 2006, o estudo de bioequivalência farmacêutica deve ser realizado em três etapas: clínica, analítica e estatística.

3.4.1 Etapa Clínica

A etapa clínica corresponde à fase inicial do estudo, onde o primeiro passo é a elaboração do protocolo clínico do estudo, um documento contendo detalhes de como

o estudo foi planejado e será conduzido. O protocolo clínico deve ser aprovado em um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) antes do início do estudo.

Na sequência, inicia-se o recrutamento e seleção de voluntários sadios, conforme critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo clínico, e posteriormente ocorre a internação destes voluntários sadios. Com os voluntários internados é realizada a administração dos medicamentos e a coleta de amostras para análise do plasma, normalmente, os quais serão congelados até o momento da quantificação. O estudo convencional é do tipo aberto, aleatório e cruzado^{3 4 5}. É importante que o número de voluntários não seja inferior a 12 participantes. Na falta de dados relacionados ao coeficiente de variação do fármaco, pode-se escolher por utilizar um número mínimo de 24 voluntários (CORDEIRO, 2009; FREITAS, 2016).

O desenvolvimento desta etapa deve ser desempenhado de acordo com as prerrogativas instituídas pelo protocolo da Resolução n. 1170 de 18 de abril de 2006 e por meio da Resolução n. 898 de 29 de maio de 2003, sendo um guia de planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BRASIL, 2003; BRASIL, 2006).

Segundo a ANVISA, os voluntários devem ter idade superior a 18 anos e peso corporal de mais ou menos 15% do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física. Para tal é calculado o índice de massa corporal (IMC), determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, onde a massa é expressa em quilogramas e a altura em metros. Valores de IMC dentro da faixa de 18,5 a 24,9 são considerados normais e saudáveis (ARAÚJO et al., 2010).

Além disso, antes que o estudo seja iniciado, o projeto, o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devem ter a aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo este credenciado ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do

³ Um estudo clínico pode ser desenhado como um 'estudo aberto' (open study), no qual todas as partes envolvidas (médicos e pacientes) têm conhecimento sobre qual fármaco está sendo administrado a cada indivíduo participante. (Fonte: <https://biopharmablog.wordpress.com/ensaios-clinicos-2/ensaios-clinicos>).

⁴ Os sujeitos de pesquisa pode ser de forma aleatória (randomizada) ou não-aleatória. Portanto, um estudo aleatório, ou seja, randomizado, consiste basicamente em um tipo de estudo experimental, desenvolvido em seres humanos e que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde. (Fonte: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/199/200>).

⁵ Nos estudos cruzados (crossover studies), cada paciente recebe ambos os fármacos comparados (usualmente, numa sequência de tratamentos estabelecida de forma randômica). (Fonte: <https://biopharmablog.wordpress.com/ensaios-clinicos-2/ensaios-clinicos>).

Ministério da Saúde. Seguindo estes critérios são selecionados os voluntários sadios por meio de exames clínicos e laboratoriais, apresentando a capacidade de fornecimento do TCLE (ANVISA, 2016).

3.4.2 Etapa Analítica

Na etapa analítica mensura-se a concentração do fármaco nas amostras coletadas na etapa de análise clínica. Deste modo, a presente etapa refere-se à quantificação de fármaco presente nas amostras biológicas, do medicamento estudado, empregando métodos analíticos próprios, regularizados de acordo com a legislação e normas (CORDEIRO, 2009). Durante o planejamento da etapa analítica devem ser estabelecidos o analito a ser quantificado, a matriz biológica utilizada e o método analítico adequado, que deve ser específico para cada analito, exato e relativamente simples, de modo a minimizar os erros, sendo que o método deve estar devidamente validado antes da realização do estudo. A validação incide na ponderação de parâmetros que admitam preencher que o método pode ser empregado para o fim a que se propõe, autorizando o alcance de resultados concisos, apropriados e inacessíveis de interferentes, dentro de uma margem de erro estabelecida (ARAÚJO et al., 2010).

Segundo a Resolução n. 1.170, de 19 de abril de 2006, nesta etapa, o deve-se descrever de maneira detalhada na forma de protocolo operacional padrão (POP) no que se refere ao método bioanalítico, cromatográfico ou outro, utilizado que a realização da quantificação do fármaco em líquido biológico. Assim sendo, é importante que sua aplicação seja validada. Além disso, é importante que seja apresentada reprodutibilidade e ser acentuada de maneira adequada entre a concentração do analito e a resposta proveniente do método bioanalítico. Isso deve ao fato para que a curva de calibração seja construída (BRASIL, 2006).

Ainda de acordo com a RDC n. 1.170/2006, para a fase analítica, necessitam ser realizados estudos de estabilidade do analito (fármaco ou metabólito) nos líquidos biológicos, contendo assim os critérios para reanálise das amostras por meio de um protocolo. Apenas cerca de 20% das amostras podem ser reanalisadas. Outro ponto importante nesta etapa, é que é necessário que seja justificada quando ocorrer perdas de amostra. Para tanto para a realização da análise é necessário seguir algumas categorias: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Deste modo, para que seja

realizada a de amostras em duplicata ou triplicata, os discernimentos de concordância dos resultados necessitam ser descritos no POP. Além disso, todas as deliberações com valores menores do que o Limite Inferior de Quantificação (LIQ) carecerão ser estimadas iguais a zero, para a realização dos cálculos estatísticos. Enfim, todos os desvios de protocolo devem ser justificados e relatados (BRASIL, 2006).

3.4.3 Etapa Estatística

Na etapa estatística é realizado o cálculo do número correspondente de voluntários para o medicamento em questão, finalizando com o tratamento a que serão submetidos os dados gerados na etapa analítica. Não pode ser aceito que sejam excluídos mais do que 5% dos voluntários do estudo ou a carência de mais de 10% dos valores das concentrações sanguíneas do medicamento provenientes da administração de cada medicamento por voluntário (CORDEIRO, 2009).

No estudo da bioequivalência, o tratamento dos dados é realizado através dos parâmetros farmacocinéticos que derivam diretamente das curvas de concentração plasmática do medicamento em função dos tempos de coletas da matriz biológica empregada no estudo. São eles: ASC (Área sob a curva de concentração-tempo), que fornece uma estimativa direta sobre a quantidade de fármaco absorvida, C_{max} que é a concentração plasmática máxima atingida após a administração da dose do medicamento e T_{max} , o tempo necessário para alcançar o C_{max} . (Figura 1) (ARAÚJO et al., 2010).

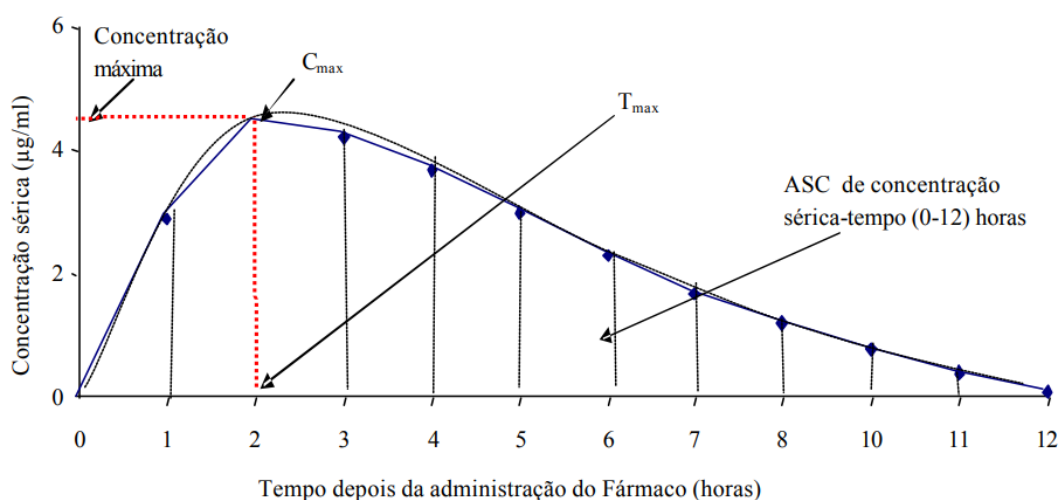


Figura 1: Diagrama da Concentração do fármaco no sangue versus Tempo.
Fonte: ARAÚJO et al. (2010).

Diante ao exposto, para que os dois medicamentos sejam considerados bioequivalentes, não deve existir diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros ASC0-t e Cmax para os medicamentos comparados, ou seja, diferenças em relação a extensão e velocidade de absorção. Para o cálculo estatístico é utilizada a análise de variância (ANOVA), que visa fundamentalmente à verificação de diferenças significativas entre as médias e à avaliação da influência dos fatores de variabilidade sobre alguma variável dependente, permitindo que vários grupos sejam comparados ao mesmo tempo. A ANOVA deve ser realizada na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos ASC0-t e Cmax, calculando-se também os intervalos de confiança de 90% (IC90%) para as razões dos parâmetros ASC0-t (teste)/ASC0-t (referência) e Cmax (teste)/Cmax (referência). Ambos os IC90% devem estar entre 80% e 125% para que o medicamento teste seja considerado bioequivalente ao medicamento de referência. Limites diferentes para C_{máx} poderão ser aceitos mediante justificativa científica incluída no protocolo do estudo de bioequivalência (CORDEIRO, 2009; ARAÚJO et al., 2010).

Diante do exposto, após cada etapa há a geração de um relatório e também um relatório final, os quais são disponibilizados pelos centros de bioequivalência às indústrias. As indústrias anexam estes relatórios ao restante do processo de registro ou renovação de registro e protocolam na ANVISA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O registro de medicamentos segundo Rosenberg, Fonseca e D'Avila (2010) é realizado pela ANVISA, sendo classificados em três tipos: de referência, genéricos e similares.

Conforme Karalis et al. (2010) quando dois medicamentos de um mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica são considerados bioequivalentes, quer dizer que os dois são equivalentes terapêuticos apresentando a mesma potencialidade de medir o efeito terapêutico e de provocar eventos adversos, deste modo, terapeuticamente equivalentes, assim pode ocorrer a intercambialidade. Conforme Freitas (2016) através da bioequivalência é comprovada a equivalência e não uma igualdade matemática entre as formulações. Portanto, conclui-se a bioequivalência quando o intervalo de confiança de 90% para as razões de ASC e

C_{max} entre teste e referência permanecerem dentro dos limites mínimo de 80% e máximo de 125% (Figura 2).

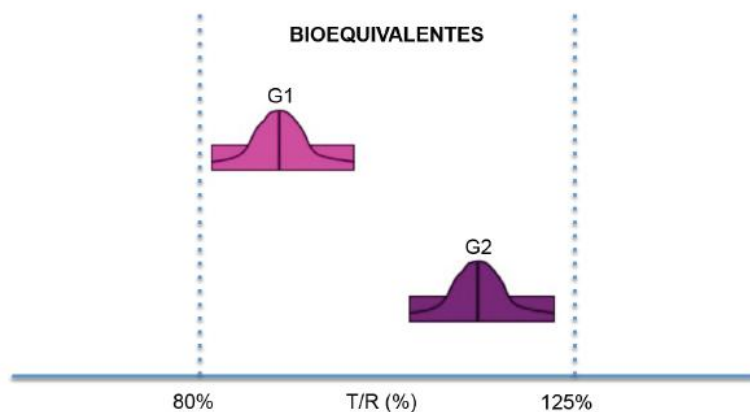


Figura 2: Intervalo de Confiança 90% (80% - 125%) para Bioequivalência
Fonte: FREITAS (2016).

Segundo Karalis et al. (2010) através deste intervalo é permitida uma diferença de 20% entre as formulações, a qual pode ser aumentada no caso de dois medicamentos genéricos ou similares de um mesmo fármaco com as razões das médias dos parâmetros farmacocinéticos em extremos opostos de intervalo.

Quando os medicamentos genéricos e similares contém o mesmo fármaco e comprovando sua bioequivalência ao mesmo medicamento de referência, não serão, fundamentalmente, bioequivalentes entre si (figura 3).

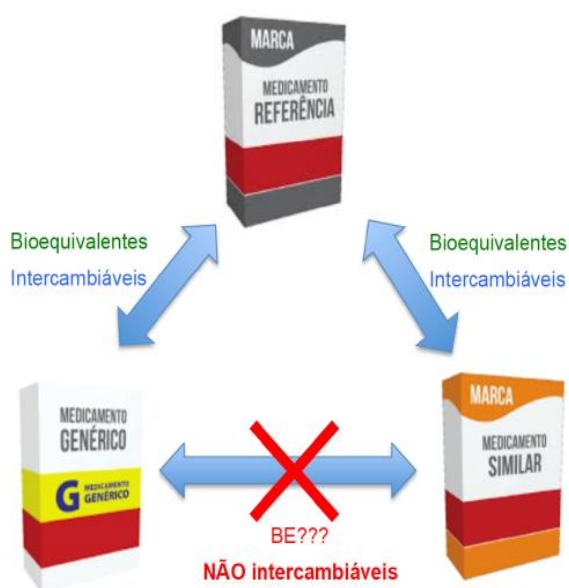


Figura 3: Intercambiabilidade entre medicamentos.
Fonte: FREITAS (2016).

Diante ao exposto, e representado na figura 3, não se pode garantir a intercambialidade entre o medicamento genérico e similar. A intercambialidade com o medicamento de referência é garantida pela verificação da equivalência terapêutica e das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC) (ARAÚJO et al., 2010).

No estudo realizado por Lopes e Neves (2010), foi realizada uma metanálise comparando dados dos estudos de bioequivalência de medicamentos genéricos e similares contendo hidroclorotiazida e enalapril. Para tanto, foi avaliada a segurança na intercambialidade entre estes medicamentos. No estudo avaliou-se a compatibilidade dos dados de cada um dos estudos, e o intervalo de confiança para as alterações entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva (ASC) e concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) foi verificada. Após os testes, foi concluído pelos autores que a intercambialidade dos medicamentos genéricos e similares de hidroclorotiazida, nesse caso, podem ser realizadas com segurança. Já a intercambialidade com o maleato de enalapril não se mostrou satisfatória, com resultados fora dos limites farmacocinéticos aceitos, o que também pode prejudicar a eficácia, corroborando para que a intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares nem sempre são viáveis.

No estudo de Freitas (2016), foi avaliada a bioequivalência entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência por meio do método de metanálise. Deste modo, foram incluídos no estudo medicamentos como: amoxicilina e clopidogrel. Após a análise dos testes, foi verificada a deficiência de bioequivalência entre medicamentos genéricos e similares, contendo o mesmo fármaco. Para tanto, os medicamentos genéricos e similares de um mesmo fármaco não podem ser intercambiáveis.

No mesmo estudo de Freitas (2016), foi realizado uma metanálise para avaliar uma intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento referência, e utilizou-se a amoxicilina comprimido de 500 mg cápsulas gelatinosa dura analisados em seis estudos. Neste estudo o cálculo do intervalo de confiança de 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{0-t} , verificando assim a ausência de bioequivalência dentro dos limites de 80% a 125%. Os resultados demonstraram que 60% das comparações entre medicamentos genéricos envolvendo a amoxicilina, apontaram a ausência de bioequivalência entre os medicamentos. Os resultados são demonstrados na figura 4.

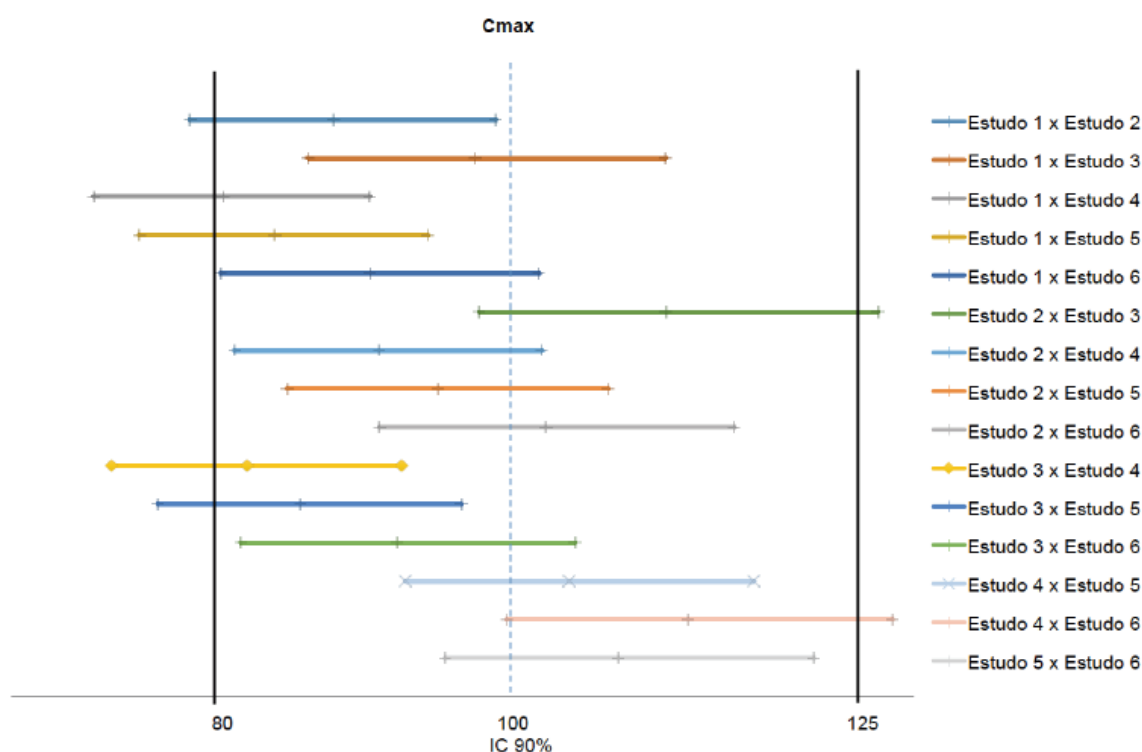


Figura 4: Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético C_{max} em relação aos medicamentos testes dos seis estudos de bioequivalência de amoxicilina 500 mg cápsula gelatinosa dura.
Fonte: FREITAS (2016).

Outro teste foi realizado com o medicamento bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimido revestido. Na metanálise foram empregados três estudos para avaliar a intercambialidade entre genéricos e similares. Nesse estudo ocorreu o cálculo do intervalo de confiança de 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $ASC0-t$, verificando assim a ausência de bioequivalência dentro dos limites de 80% a 125%. Os resultados demonstraram que também 60% das comparações entre medicamentos genéricos e similares, utilizando o clopidogrel mostram ausência de bioequivalência entre. Neste estudo ocorreu o cálculo do intervalo de confiança de 90% para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $ASC0-t$. Deste modo, foi verificado que encontram-se dentro dos limites de 80% a 125%, sendo confirmada a bioequivalência entre os medicamentos testes e os de referência (Figura 5) (FREITAS, 2016).

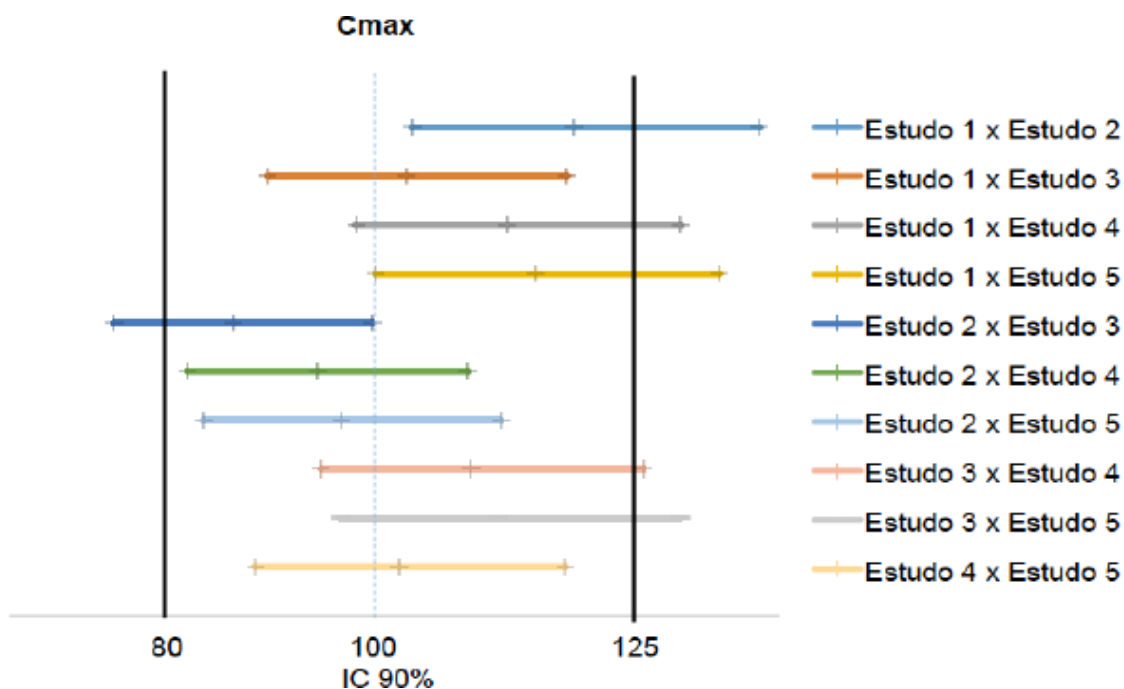


Figura 5: Intervalos de Confiança 90% para o parâmetro farmacocinético Cmax obtidos três estudos de bioequivalência de bissulfato de clopidogrel 75 mg comprimidos revestidos.
Fonte: FREITAS (2016).

Conforme demonstrado na figura 5, foram realizados três estudos de medicamentos contendo clopidogrel.

Nos exemplos citados acima, a bioequivalência entre os medicamentos genéricos e similares contendo o mesmo fármaco não são bioequivalentes como foi avaliada através da metanálise.

A substituição de medicamentos não intercambiáveis, genérico por similar e vice-versa, pode aumentar o risco de ineficácia e eventos adversos, comprometendo a eficácia e segurança do produto. Justamente por isso é necessário que os farmacêuticos tenham ciência desse fato e conhecimentos sobre esses riscos, antes da dispensação do medicamento. Deste modo, é importante que os responsáveis por compras em hospitais, farmácias e drogarias que comprem lotes de medicamentos pelo menor preço, por exemplo, se atentem e atentem o corpo clínico pelas trocas e pela necessidade de conservar um estoque estratégico para pacientes com doenças crônicas que apresentem problemas que possam ser prejudicados à troca do medicamento ou mesmo fármacos que possuem janela terapêutica estreita (RUMEL et al, 2010).

É papel do farmacêutico, portanto, ter conhecimento sobre tais riscos, já que a intercambialidade entre genérico e similar não é legal e pode oferecer riscos ao paciente.

Segundo Sobreiro et al. (2015), o farmacêutico quando atende um paciente é responsável pela sua saúde, cabendo a ele advertir o cuidado com a intercambialidade não possível de medicamentos, especialmente com aqueles que oferecem índice terapêutico estreito (ITE), tais como: carbamazepina, vancomicina, levotiroxina, digoxina, entre outros, podendo eles proporcionar um risco maior de toxicidade, sendo sucinto realizar o monitoramento dos níveis plasmáticos, conservando assim uma dose efetiva.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante ao exposto, conclui-se que os medicamentos genéricos e similares não podem ser intercambiáveis entre si. Para tanto, podem ser intercambiáveis, o medicamento genérico ao medicamento de referência assim como o medicamento similar com o medicamento referência.

O objetivo deste estudo foi de explicar tecnicamente o motivo pelo qual os medicamentos genéricos e similares não podem ser intercambiáveis entre si. Deste modo, diante aos resultados encontrados através de uma investigação de caráter bibliográfico, não se pode afirmar que existe bioequivalência entre todos os medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência.

Conforme resultados deste estudo, para que dois medicamentos sejam considerados bioequivalentes, não podem ser apresentadas diferenças estatisticamente expressivas entre os parâmetros ASC0-t e Cmax, ou seja, as alterações em relação a extensão e velocidade de absorção não podem ser diferentes dentro dos critérios adotados entre os medicamentos. Para tanto, para que seja realizado o cálculo estatístico utiliza-se a análise de variância (ANOVA), qual tem como finalidade verificar as diferenças existentes entre as médias e à avaliação da influência dos fatores de variabilidade sobre alguma variável condicionada, admitindo que vários grupos sejam confrontados ao mesmo tempo. Deste modo, essa avaliação deve ser efetivada dentro parâmetros farmacocinéticos ASC0-t e Cmax, onde são calculados os intervalos de confiança de 90% (IC90%) para as razões dos parâmetros ASC0-t (teste)/ASC0-t (referência) e Cmax (teste)/Cmax (referência). Assim sendo,

necessitam estar entre 80% e 125% para que o medicamento teste seja considerado bioequivalente ao medicamento de referência.

Por meio dos intervalos descritos, pode ocorrer entre as formulações uma diferença de 20%, onde pode acontecer um aumento no caso de dois medicamentos genéricos ou similares de um mesmo fármaco com os motivos da média dos parâmetros farmacocinéticos.

Deste modo, mesmo existindo a comprovação da equivalência e bioequivalência farmacêutica dos medicamentos genéricos e similares com o respectivo referência, não é garantida a intercambialidade entre os medicamentos genéricos e similares.

Para tanto, a substituição de medicamentos genéricos por similares e vice-versa pode comprometer a eficácia e a segurança do tratamento, principalmente nos casos de fármacos de janela terapêutica estreita devendo o farmacêutico ter esse conhecimento e estar atento às intercambialidades. Em adição, se faz importante que as entidades de classe organizem projetos de esclarecimento dos profissionais e população sobre esse tema. Conclui-se portanto, que, de uma forma geral, medicamentos genéricos e similares não podem ser intercambiáveis entre si.

REFERÊNCIAS

ALONO, G.M.; CORRÊA, T.S.; GALATO, D. Indicadores do Serviço de Atenção Farmacêutica (SAF) da Universidade do Sul de Santa Catarina. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 3, p. 757-764, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/csc/2012.v17n3/757-764/pt>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamento genérico**. 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/genericos>>. Acesso em: 05 mar. 2018.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medicamento similar**. 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/similar>>. Acesso em: 25 mar. 2018.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência**/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Brasília: ANVISA, 2012.

ARAÚJO, L.U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/rpsp/2010.v28n6/480-492/pt>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

BOING, A. C. et al. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 691-701, abr, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v29n4/07.pdf>>. Acesso em: 17 de mar. 2018.

BRASIL. **Portaria n. 3.916/GM em 30 de outubro de 1998**. 1998. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 05 mar. 2018.

BRASIL. **Lei nº 9.787 de 10 de Fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 6360 de 23 de Setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.htm>. Acesso em: 05 mar. 2018.

BRASIL. Resolução 894, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349509/Consolidado%2Bde%2Bnormas%2BCOBIO.pdf/3122249b-48cb-47aa-be78-76f3129a62ba>>. Acesso em: 05 mar. 2018.

BRASIL. **Resolução n. 1.170, de 19 de abril de 2006**. 2006. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RE_1170_2006_COMP.pdf/52326927-c379-45b4-9a7e-9c5ecabaa16b>. Acesso em: 08 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011**. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0037_03_08_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f760f3aa0>. Acesso em: 08 mai. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registros de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Diário Oficial da União, Brasília, 2014.

CORDEIRO, J.A.R. **Papel do LFM em face da nova realidade do mercado farmacêutico após a lei dos genéricos**: ser um centro analítico de bioequivalência e biodisponibilidade credenciado pela ANVISA a viabilidade de um sistema regional de segurança coletiva. (Monografia apresentada à Escola de Guerra Naval, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Política e Estratégia Marítimas). Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<https://www.egn.mar.mil.br/arquivos/biblioteca/monografias/cpem/2009/CPEM09%20MONO%20CMG%20CORDEIRO%20rev.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2018.

FREITAS, M.S.T. **Intercambialidade entre os medicamentos genéricos e similares de um mesmo referência**. São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140301_132431.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2018.

FREITAS, G. et al. Equivalência entre medicamentos de referência, genéricos e similares nas terapêuticas medicamentosas crônicas anti-hipertensivas. **Braz. J. Surg. Clin. Res.** v.6, n.1, p.47-53 Mar-Mai, 2014. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/.../9/.../Marcia_Sayuri_Takamatsu_Freitas_DO_origin_al.pdf>. Acesso em: 07 de mai. 2018.

HELENA, E.T.S.; ANDERSEN, S.E.; MENONCIN, S.M. Percepção dos usuários sobre acesso aos medicamentos na atenção primária. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, Mar., 2015. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 10 abr. 2018.

KARALIS, V.; MAGKLARA, E.; et al. From drug delivery systems to drug release, dissolution. **Pharmaceutical Research**.v. 27, n. 9, p. 2018–2029, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635193>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

LIRA, C. A. B.; OLIVEIRA, J. N. S.; ANDRADE, M. S.; VANCINI-CAMPANHARO, C. R.; VANCINI, R. L. Conhecimento, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 267-273, Set. 2014.

LOPES, R.A.; NEVES, F.A.R. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. **J BrasNefrol.** v. 32, n. 2, p.173-181, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v32n2/v32n2a06.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2018.

NISHIJIMA, M.; BIASOTO JR., G.; LAGROTERIA, E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. **Revista Economia e Sociedade**, Campinas, v. 23, n. 1, p. 155-186, abr. 2014.

OLIVEIRA, M.R.M. et al. Judicialização da saúde: para onde caminham as produções científicas?. **Saúde Debate**. Rio de Janeiro. v. 39, n. 105, p.525-535, ABR-JUN 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v39n105/0103-1104-sdeb-39-105-00525.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2018.

PAUMGARTTEN, F.J.R.; OLIVEIRA, A.C.A.X. Nonbioequivalent prescription drug interchangeability, concerns on patient safety and drug market dynamics in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2549-2558, 2017. Disponível em: <<https://teses.icict.fiocruz.br/pdf/pittalrm.pdf>>. Acesso em: 18 mai. 2018.

PORTELA, A.S. et al. Políticas públicas de medicamentos: trajetória e desafios. **Ver Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 31, n. 1, p. 09-14, 2010. Disponível em: <<http://serv->

bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/930/930>. Acesso em: 05 mar. 2018.

ROSENBERG, Gerson et al. Análise comparativa da concentração industrial e de turnover da indústria farmacêutica no Brasil para os segmentos de medicamentos de marca e genéricos. **Economia e Sociedade**, v. 19, n. 1, p. 107-134, 2010.

RUMEL, D. et al. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública*, v. 40, n. 5, p. 921-7, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n5/24.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

SOBREIRO, A.P., et al. Acompanhamento farmacoterapêutico de paciente em uso de digoxina em uma unidade básica de saúde Região Oeste II. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**. v. 8, n. 1, p. 1-16, 2015. Disponível em: <<http://faculadademontesbelos.com.br/wp-content/uploads/2017/11/9-31-1-PB.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

SOUZA, M. T; SILVA, M. D; CARVALHO, R. **Revisão integrativa**: o que é e como fazer. **Einstein**. v. 8, n. 1, p.102-6, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf> Acesso em: 05 mar. 2018.