

EQUIVALÊNCIA ENTRE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES NAS TERAPÊUTICAS MEDICAMENTOSAS CRÔNICAS ANTI-HIPERTENSIVAS

EQUIVALENCE OF DRUGS REFERENCE, AND SIMILAR IN GENERIC THERAPEUTIC DRUG CHRONICLES ANTIHYPERTENSIVE

GEYSE FREITAS^{1*}, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO², MARIO DOS ANJOS NETO FILHO³, MARJORIE SUELLEN GOUVEIA⁴

1. Prof. Esp. Responsável pelo Setor Magistral do Curso de Farmácia da UNINGÁ; 2. Farmacêutica Responsável Técnica e Prof. Esp. da Farmácia Escola da UNINGÁ; 3. Prof. Dr. Adjunto da Disciplina de Farmacologia do curso de Medicina e do Programa de Mestrado Profissional em Odontologia da UNINGÁ; 4. Farmacêutica e Prof. Esp. da Farmácia Escola da UNINGÁ.

* Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. farmaciauninga@uninga.br

Recebido em 20/08/2013. Aceito para publicação em 14/01/2014

RESUMO

Constatando a preocupação por parte de profissionais da área de saúde com relação à eficácia terapêutica dos medicamentos genéricos e similares comparando-se com o referência, este artigo tem por objetivo fazer uma síntese e uma avaliação de vários estudos sobre as medidas tomadas visando ampliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil. Trata-se de uma revisão bibliográfica de natureza comparativa. Para a busca dos artigos, foram utilizadas as bases de dados EBSCO e Google acadêmico, sendo consultadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Conclui-se que um mesmo fármaco produzido numa mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo. Entre esses fatores está a qualidade das matérias-primas utilizadas.

PALAVRAS-CHAVE: Bioequivalência, medicamentos, anti-hipertensivo.

ABSTRACT

Noting the concern among health professionals regarding the therapeutic efficacy of medicinal products and generic like comparing with the reference, this article aims to make a synthesis and evaluation of several studies on the measures taken vis-ando improve the quality, safety and efficacy of medicinal

products produced in Brazil. This is a literature review of a comparative nature. To search for articles, we used the databases EBSCO and Google Scholar, and found the following databases: Latin American and Caribe on Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library online (SciELO) and Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE). It is concluded that produced the same drug in the same concentration and the same pharmaceutical form may have the profiles of bioavailability and bioequivalence different from brand to brand, or even among batches produced by the same company, due to various factors inherent in the manufacturing same. Among these factors is the quality of the raw materials used.

KEYWORDS: Bioequivalence, drugs, antihypertensive

1. INTRODUÇÃO

Sabemos que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) estão aumentando globalmente. As principais responsáveis por óbitos no planeta são quatro: doenças cardiovasculares, neoplásicas, doenças respiratórias crônicas e diabetes; sendo que as de maior relevância são as doenças cardiovasculares, responsáveis por 31% do total de óbitos por causas conhecidas. Dentre as doenças cardiovasculares, a que mais se destaca é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), afetando mais de 36 milhões de brasileiros adultos¹.

Para combater a HAS, temos no mercado as classes dos medicamentos anti-hipertensivos, e estas merecem atenção especial, pois além de serem utilizadas por aproximadamente 20% da população brasileira, atual-

mente existem no mercado brasileiro inúmeras apresentações e marcas diferentes de medicamentos genéricos e similares utilizados para este tratamento².

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010)³, a principal finalidade do tratamento da HAS é a redução da morbimortalidade cardiovascular. Esta redução se deve a tratamentos com o uso de anti-hipertensivos, como: antagonista alfa-1 adrenérgico, agonista alfa-2 adrenérgico, antagonista adrenérgico, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA II), inibidores da renina e diuréticos⁴. Estas classes farmacêuticas estão disponíveis no mercado sob a forma de medicamentos éticos, genéricos e similares. No entanto, para que sejam comercializados dentro dos padrões de qualidade necessitam passar por testes de e biodisponibilidade.

Os testes de equivalência farmacêutica comprovam o medicamento contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica que o medicamento de referência. Já os testes de bioequivalência resultam se o medicamento em teste e o medicamento de referência, serem 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 princípio ativo, a partir de sua circulação sistêmica ou excreção pela urina. Esses testes são realizados por laboratórios credenciados pela Anvisa⁵.

Este trabalho tem como objetivo investigar na literatura estudos que tratem da bioequivalência entre os principais antihipertensivos de referência, genéricos e similares nas terapêuticas medicamentosas crônicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)³, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, sumarizando e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: Há, de fato, bioequivalência entre medicamentos anti-hipertensivos genéricos, similares e de referência? Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática desde 1974 até 2013, independente do idioma de publicação.

Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: Bioequivalência (Bioequivalence), medicamentos (drugs), anti-hipertensivo (antihypertensive).

3. DESENVOLVIMENTO

Opinião dos prescritores X Realidade do mercado brasileiro

A resistência aos medicamentos genéricos foi evidenciada entre prescritores em pesquisa realizada pela ANVISA na época da implantação dos medicamentos genéricos, mostrando que 80% das receitas avaliadas eram de medicamentos de marca, ainda que 78% dos médicos se manifestassem de forma positiva sobre a qualidade dos genéricos⁶.

Recentemente, um estudo mediu tendências de comportamento entre prescritores que se deparavam com modificações na resposta clínica ao intercambiarem medicamentos. Mais da metade da percentagem de prescritores entrevistados foram desfavoráveis aos genéricos e se posicionaram contra intercambiar o medicamento por eles prescrito⁷.

Para Rumel *et al.* (2006)⁷, a decisão pelos prescritores na intercambialidade é influenciada pela efetividade, e não pela diferença em eficácia ou resultado em condições controladas, considerando critérios que aumentam a adesão ao tratamento. Um produto genérico é intercambiável na maioria das vezes, mas há exceções somente identificadas na prática clínica. Existem situações, nas quais determinado medicamento pode apresentar resposta terapêutica diferente do esperado, sendo que pequenos ajustes de dosagem em um paciente podem afetar a eficácia. Esses casos podem ser detectados por meio da farmacovigilância, após o uso do medicamento em larga escala. Outro fato relevante é que a aprovação de um genérico por teste de bioequivalência só comprova intercambialidade entre este genérico específico de determinada empresa com o medicamento de referência, não havendo realização do mesmo teste entre dois genéricos, o que não garante que seja verificada bioequivalência. Dessa forma, não se pode inferir intercambialidade entre dois genéricos, que podem diferir na eficácia terapêutica ou ocorrência de eventos adversos em alguns pacientes. Também por isso, os clínicos não prescrevem por nome genérico, pois não garante a continuidade do tratamento com o mesmo produto. Portanto, a troca de medicamentos mesmo sendo de igual princípio ativo pode colocar o paciente em risco.

Outros estudos destacam que além das práticas locais de prescrição, outros fatores influenciam o resultado, salientando a lealdade à marca, que seria maior em países em desenvolvimento que em países desenvolvidos porque as empresas de medicamentos de marca fornecem a maior parte das informações, ou mesmo médicos que estariam sendo pressionados pelos laboratórios estrangeiros para não receitá-los, além do controle de qualidade do governo, que tenderia a ser pouco confiável⁶.

De acordo com Kesselheim *et al.* (2008)⁸ há uma preocupação entre os pacientes e os médicos que os medicamentos de marca pode ser clinicamente superior aos medicamentos genéricos. Neste contexto foi feita uma pesquisa para resumir a evidência clínica comparando os medicamentos genéricos e de marca usados na doença cardiovascular e para avaliar as perspectivas de editoriais sobre esta questão. Para tanto, foram utilizadas fontes sistemáticas de peer-reviewed de janeiro 1984 a agosto de 2008 publicações em bases de dados MEDLINE, EMBASE, e Abstracts farmacêuticas internacionais. A conclusão considerou que as evidências não sustentam a noção de que os medicamentos de marca usados em doenças cardiovasculares são superiores aos medicamentos genéricos.

Baracho *et al.* (2008)⁹ reforça que a troca de medicamentos de referência por genéricos e similares deve ser bem pensada. O tratamento anti-hipertensivo envolve vários medicamentos e a terapia torna-se cara, considerando a troca por genéricos um aspecto positivo no que se refere ao custo, mas a troca por similares não é bem-vinda, pois, sabe-se que existem incertezas sobre a biodisponibilidades destes medicamentos, não garantindo desta forma a segurança na biodisponibilidade e eficácia.

Segundo o Intercontinental Marketing Services (IMS Health), empresa dedicada ao acompanhamento do mercado farmacêutico global, entre dezembro de 2000 e novembro de 2002, ocorreu uma rápida e grande evolução na participação dos genéricos no mercado brasileiro, apresentando um pequeno declínio das vendas dos medicamentos de referência e uma forte queda nas vendas de medicamentos similares⁶.

Atualmente no Brasil sete empresas se destacam entre as vinte maiores indústrias instaladas em nosso território, são elas EMS Pharma com 6,89% de lucratividade; Aché com 5,63%; Medley com 5,48%; Eurofarma com 3,41%, Dorsay Monange Ind Ftca com 2,22%; Mantecorp IQ Farm com 2,02% e Biolab-Sanus Farma com 1,92%. Essa participação ocorreu principalmente depois da Lei 9,787 que regulamentou a comercialização dos medicamentos genéricos. No entanto, o incentivo brasileiro para a comercialização do medicamento genérico não foi o mesmo para o surgimento de indústrias de farmoquímicos, consequentemente, apesar de muitos princípios ativos já estarem desprotegidos de

sua patente, ainda continuamos dependentes da importação de vários países, especialmente da Índia, China, Israel e Coréia¹⁰.

Mas, para que os medicamentos genéricos tenham qualidade, há necessidade da prática de Boas Práticas de Manipulação e de acordo com a RDC n 249 de 13 de setembro de 2005, em seu Art. 1 determina que todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos sigam o cumprimento das diretrizes por ela estabelecidas.

A Anvisa em 21 de dezembro de 2012 publicou seu primeiro Relatório Internacional de Fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) da Coordenação de Inspeção de Insumos Farmacêuticos, Saneantes e Cosméticos (COISC/GIMEP E ANVISA). Entre outros aspectos também relevantes, este relatório deixa clara a evidência de que muitas empresas fabricantes de IFAs ainda não realizaram estudos em condições de zona IVb, requisito segundo o relatório que possui impacto direto na qualidade dos medicamentos produzidos.

Segundo a RDC 45 de 09 de agosto de 2012, o Ministério da Saúde dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de IFAs na seção II, Art 3 e complementa ainda na Seção I, Art XI que estes estudos de estabilidade poderão até serem feitos no exterior, desde que sigam os parâmetros definidos pela legislação brasileira. A Zona IVb é representada pela área ocupada pelo Brasil e sua característica climática e o próprio Art 3 define em seu inciso XVI que os testes indicativos de estabilidade são métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do IFA, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.

Sendo assim, os estudos são muito importantes e são determinantes para a validação e qualificação das matérias-primas básicas para a fabricação dos medicamentos genéricos e similares no Brasil.

Como se pode observar, não é tarefa fácil para o prescritor determinar a forma de tratamento ideal, principalmente quando se trata de HAS, considerada uma doença crônica e que na maioria das vezes exige o tratamento com vários tipos de drogas.

Especificações a respeito dos medicamentos de referência, genéricos e similares

O medicamento considerado de referência é o inovador, investigado originalmente pelo laboratório fabricante, que apresenta em sua composição ao menos um fármaco ativo, sendo objeto de patente por parte da empresa ligada ao seu desenvolvimento. É registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, e sua

eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro^{11,12}

Segundo Quental & Filho (2006)⁵, o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, no caso, medicamentos de referência, envolve algumas etapas. Na primeira etapa ou Fase I, é realizada uma avaliação da tolerância/segurança do medicamento, em um número restrito de voluntários sadios; a partir de resultados satisfatórios nesta primeira etapa, passa-se a uma segunda etapa ou Fase II, onde são realizados testes em voluntários portadores da patologia, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica; o sucesso nesta fase permite que se passe à Fase III, sendo realizados então estudos terapêuticos ampliados, para determinação do risco-benefício do tratamento; na fase IV acompanha-se o produto já no mercado.

Os medicamentos genéricos são medicamentos semelhantes a um produto de referência, sendo com este intercambiável comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade. Apresentam logotipo de genérico nas embalagens externas, de acordo com a resolução n. 47 de abril de 2001, sendo produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade⁶. Segundo Melo *et al.* (2006)¹³ e Monteiro (2002)¹⁴, os medicamentos genéricos não têm a necessidade de ser uma cópia totalmente fiel ao medicamento de referência, no que diz respeito aos tipos de adjuvantes farmacotécnicos utilizados e suas quantidades, entretanto, sabe-se que de acordo com a RDC nº 10, de 2 de Janeiro de 2001 esses medicamentos devem comprovar a equivalência farmacêutica, possuindo perfis de bioequivalência e biodisponibilidade semelhantes ao medicamento de referência. Ainda de acordo com Monteiro, N.S.D. (2002)¹⁴, pode-se dizer que a equivalência farmacêutica não envolve necessariamente a bioequivalência, no qual diferenças nos excipientes e no processo de fabricação podem resultar em diferenças na dissolução e/ou biodisponibilidade do fármaco.

O conceito de excipiente tem se modificado ao longo do tempo. Excipientes, anteriormente vistos como meras substâncias capazes de facilitar a administração e proteger o fármaco, são considerados, nos dias atuais, como constituintes essenciais, que garantem o desempenho do medicamento e otimizam a obtenção do efeito terapêutico. As funções dos excipientes cumprem as funções de diluente, preenchedor e solvente, além de conferir peso e volume ao medicamento. Tão importante quanto a qualidade dos ativos e da manipulação, é o bom desempenho dos excipientes¹⁵.

Assim como os medicamentos genéricos, os similares são medicamentos-cópia existentes antes da lei dos genéricos na qual apresentam o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, a mesma concentração, a mesma forma farmacêutica, mesma via de administra-

ção, mesma posologia e indicação terapêutica. A partir de maio de 2003 passou-se a exigir os mesmos testes realizados para os medicamentos genéricos no momento da renovação de seu registro^{7,16}. De acordo com Quental & Filho (2006)⁵ os medicamentos similares, terão o prazo de até 2014 para se equipararem nos mesmos quesitos exigidos para os medicamentos genéricos.

Análise comparativa da bioequivalência dos medicamentos antihipertensivos mais comumente utilizados. Qual a melhor opção: Éticos, referência, genéricos ou similares?

Pugens *et al.* (2008)¹⁷ realizaram um estudo visando comparar a equivalência farmacêutica de 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. Os resultados obtidos demonstraram que as três apresentações de captopril (IECA) se apresentaram equivalentes ao medicamento de referência, no qual, de acordo com os parâmetros de qualidade estabelecidos, todas as apresentações demonstraram que estão dentro do limite estabelecido pelo estudo (90-110%) e, portanto aprovadas para uso. Estas informações levaram os autores a concluir que as formulações apresentam comportamento semelhante quanto à liberação do princípio ativo, podendo ser intercambiáveis com o medicamento de referência e registrados como genéricos.

Em concordância com Pugens *et al.* (2008)¹⁷ e Melo (2006)¹³ em seu artigo Martins *et al.* (1997)¹⁸ pesquisou a biodisponibilidade de duas marcas de medicamentos à base do princípio ativo atenolol (antagonista beta adrenérgico), utilizando para tanto o Atenol[®] de 50mg (Laboratório Wellcome ICI; formulação de referência), com o Angipress[®] também de 50mg (Laboratório Biosintética; formulação teste), em dezoito voluntários sadios do sexo masculino. Os pacientes foram internados em jejum no Hospital de Clínicas da UNICAMP e receberam uma única dose dos medicamentos específicos. As amostras de sangue foram obtidas imediatamente antes e a intervalos regulares, de até 24 horas após a administração da droga. Após as análises feitas por HPLC chegou-se à conclusão que as duas formulações de comprimidos de atenolol não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em biodisponibilidade. Com base nos resultados obtidos e de acordo com os requerimentos estipulados pela EU e a FDA (*Food and Drug Administration*) as duas formulações foram consideradas bioequivalentes, com referência tanto à velocidade quanto ao grau de absorção.

Lamolha, M.A. et al (2012)¹⁹ realizaram estudos da equivalência farmacêutica em comprimidos de furose-mida 40mg (diurético) de quatro fabricantes diferentes (o medicamento referência, um genérico e dois similares). Os resultados obtidos também demonstram que os

produtos avaliados foram considerados equivalentes farmacêuticos, nas condições experimentais empregadas.

Zakeri-Milane *et al.* (2010)²⁰ realizaram um estudo visando analisar a bioequivalência de duas amostras de valsartana 80 mg (BRA II), afim de demonstrar a taxa de absorção da formulação de comprimido genérico e referência. Os autores concluíram que os valores se mostraram dentro do intervalo aceitável de bioequivalência proposto pelo FDA (80 a 125%).

Um relato interessante foi descrito por Rigobello *et al.* (2013)²¹, ao avaliar a qualidade e o perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol (antagonista beta adrenérgico). Em seu estudo foram equiparados comprimidos provenientes de três laboratórios, de referência, genérico e similar e concluiu-se que os lotes analisados de similares e um dos lotes de genéricos não apresentaram equivalência farmacêutica com o medicamento referência, além disso, houve variação no peso médio de todos os lotes analisados dos três laboratórios. Problemas também foram encontrados na uniformidade de conteúdo, enfim. Para finalizar foi acrescentado ainda pelos autores que a determinação da uniformidade de doses unitárias é importante para avaliar se o processo de mistura da formulação é eficiente, resultando na garantia de que cada unidade contenha a mesma dose. Esta característica é de extrema importância no tratamento de patologias crônicas, que necessitam do uso de medicamentos contínuos, uma vez que alterações na dose podem gerar o comprometimento do tratamento e possível agravamento no quadro patológico. No caso do medicamento cloridrato de propranolol, por ser utilizados para o controle da hipertensão arterial, baixas doses podem gerar oscilações na pressão sanguínea o que é preocupante, pois estas podem ser assintomáticas.

Rodrigues *et al.* (2006)²² analisaram a equivalência entre quatro apresentações de comprimidos de propranolol 40 mg, sendo uma análise de medicamento referência, duas de medicamento genérico e uma de medicamento similar comercializados no mercado nacional.

Os autores concluíram que todas as apresentações mostraram-se adequadas, sendo que somente a apresentação genérica (G1) e similar (S) apresentou uma liberação do fármaco inferior em comparação a amostra referência (R), ou seja, as formulações apresentaram perfis de dissolução distintos entre si, diferindo na velocidade de dissolução.

Finalmente, o fato da similaridade de um fármaco a uma classe medicamentosa não permitir reclamação de equivalência clínica é porque ignora questões como a potência ou outras ações que influenciam o benefício, risco e custo-eficácia. O conceito de efeito de classe utiliza-se normalmente quando não existe grande informação sobre os agentes individuais, especialmente no que concerne à segurança em doenças crônicas, em que os efeitos secundários podem só aparecer anos mais tarde.

Medicamentos dentro da mesma classe terapêutica não devem ser permutáveis na ausência de evidência científica de alta qualidade comparando os benefícios e os danos²³.

Para avaliar a segurança na intercambialidade entre os medicamentos genéricos e similares de hidroclorotiazida (diurético) e maleato de enalapril (IECA), Lopes & Neves (2010)² realizaram uma metanálise de vários estudos de bioequivalência. A compatibilidade dos dados de cada um dos estudos foi analisada, e a determinação de um intervalo de confiança para as diferenças entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva (ASC) e concentração plasmática máxima (C_{máx}) foi determinada. Com esse estudo, os autores concluíram que a intercambialidade dos medicamentos genéricos e similares de hidroclorotiazida podem ser realizadas com segurança. Já a intercambialidade com o maleato de enalapril não se mostrou segura, pois foi observada alteração farmacocinética, e conseqüentemente na eficácia.

Paralelamente, deve ser considerado também o estudo publicado por Helfer *et al.* (2012)²⁴ que descreveram a disponibilidade dos medicamentos anti-hipertensivos genéricos e similares no setor público em seis cidades do Rio Grande do Sul, Paraná. Nestes locais não foram encontrados medicamentos de referência, entretanto a disponibilidade média dos similares foi maior que 60,0%, e dos genéricos menor que 20,0%, constatando que os medicamentos similares possuem maior disponibilidade no setor público.

O dado acima se agrava ao considerar que a população atendida no setor público normalmente é representada por cidadãos de baixa renda e com pouca condição de fazer esta aquisição no setor privado. Situação esta que pode piorar se levarmos em conta que os medicamentos similares têm qualidade duvidosa, uma vez que não passam pelos testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade¹³.

Levando-se em consideração que os concorrentes dos medicamentos éticos são medicamentos que dependem da importação de matérias-primas de qualidade e considerando que há relatos de disparidade nos tratamentos realizados com medicamentos de marca, genéricos e similares, é conveniente relatar a importância da ANVISA enquanto órgão fiscalizador das empresas importadoras das matérias-primas visando o cumprimento das normas de boas práticas de manipulação em suas indústrias, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N 249 de 13 de setembro de 2005. Cabe também à ANVISA a inspeção, além das empresas brasileiras que importam os insumos, das indústrias dos países que nos fornecem esses insumos.

4. DISCUSSÃO

Através da investigação que se propôs esse artigo, o tratamento a ser adotado em situações crônicas de doen-

ças como a hipertensão deve ser criteriosamente avaliada pelo prescritor, e várias questões devem ser levadas em consideração.

Os medicamentos de referência adentraram o mercado através de aprovação pelo FDA ou Anvisa sob rigorosos testes de qualidade. Ao serem quebradas suas patentes, eles podem ser copiados, surgindo assim os medicamentos similares e genéricos, que ao passarem por testes de bioequivalência e biodisponibilidade estão aptos a serem intercambiáveis e registrados.

Há uma necessidade real e intransferível de competência total da Anvisa em fiscalizar e se fazer cumprir as Leis e as Regulamentações que já existem com relação ao padrão de qualidade na importação de insumos farmacêuticos ativos, que são os verdadeiros responsáveis pela cópia fidedigna dos resultados que possam inferir nos equivalentes farmacêuticos entre medicamentos testes e referência.

Não menos importante é a responsabilidade também da Anvisa de fiscalizar adequadamente as Boas Práticas de Manipulação, que ocorrem tanto dentro quanto fora do território brasileiro, nas indústrias que fabricam as matérias primas que são usadas e adquiridas.

É sabido que a intercambiabilidade de medicamentos genéricos ocorrem com certa liberdade, e isso é perfeitamente aceitável principalmente visando custo-benefício e adesão ao tratamento farmacológico pelo paciente. O nosso trabalho visa alertar para a necessidade da aplicação dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade para os medicamentos similares, que são utilizados em sua grande maioria pelo setor público, inclusive para tratamento de doenças crônicas. Outro alerta importante diz respeito aos medicamentos genéricos, onde os mesmos passam pelos testes referidos, porém ainda podem ocorrer desvios de qualidade entre os fabricantes.

Segundo o que foi pesquisado, os testes de bioequivalência ocorrem entre o medicamento de referência e o medicamento teste, no entanto, não encontramos comparações entre genéricos. Os testes de dose unitária evidenciaram alterações em aspectos importantes na qualidade dos medicamentos, e inclusive foi verificado também diferenças entre doses do mesmo medicamento em lotes diferentes. Este dado é particularmente importante no tratamento de doenças crônicas, onde a oscilação de doses entre os fabricantes e mesmo entre um mesmo fabricante possa comprometer o tratamento da doença em longo prazo.

5. CONCLUSÃO

Os medicamentos genéricos e similares são uma realidade e uma opção do mercado, mas há necessidade de qualidade total na produção dos mesmos, como forma de garantir o tratamento e a segurança do paciente seja qual for o tempo de uso.

O controle desses processos tem se tornado mais efetivo, considerando que a Anvisa através de suas inspeções verificou falhas na aquisição de matérias-primas, que serão corrigidas e novamente vistoriadas.

Os medicamentos similares até 2014 terão que passar por testes de bioequivalência e biodisponibilidade, assim como os genéricos.

Não se pode aceitar que existam diferenças entre tratamentos com medicamentos de referência, genéricos e similares. A população brasileira e a comunidade científica devem estar atentas e exigir dos órgãos competentes que cuidem da vigilância na saúde pública e privada como garantia da qualidade de vida da população em geral.

Sugere-se que novas pesquisas sejam feitas para verificação da qualidade dos medicamentos genéricos entre si, comparados com o medicamento de referência e após o tempo hábil de adequação para os similares sejam feitos testes de comprovação de qualidade para os mesmos, também como forma de monitorar a grande demanda de medicamentos lançados no mercado e selecionar os que são realmente efetivos.

REFERÊNCIAS

- [1] Schimidt MI., *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. Ed Saúde Brasil: 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [acesso 29 jul 2013]
Disponível em:
http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/28/saudebrasil2009_parte1_cap4.pdf
- [2] Lopes RA. Metanálise de estudos de bioequivalência: avaliação da intercambiabilidade de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil. [tese] Brasília: Universidade de Brasília, 2009.
- [3] Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1):1-51
- [4] Ferreira DC. Custo-efetividade do tratamento farmacológico na hipertensão arterial sistêmica.[Tese] Vassouras: Universidade Severino Sombra, 2013.
- [5] Quental C, Filho SS. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Rev Bras Epidemiol. 2006; 9(4):408-24.
- [6] Dias CRC, Lieber NSR. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2006; 22(8):1661-9.
- [7] Rumel D, Nishioka AS, Santos AAM. Intercambiabilidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. Rev Saúde Pública. 2006; 40(5):921-7.
- [8] Kesselheim AS, *et al.* Equivalência clínica de genéricos e medicamentos de marca usados na doença cardiovascular. The J of the Am Med Assoc. 2008; 300(21):2514-26.
- [9] Baracho NCV, *et al.* Estudo da bioequivalência de quatro diferentes marcas comerciais de maleato de enalapril em ratos

- espontaneamente hipertensos. *Acta Cir Bras.* 2008; 23(2):173-8.
- [10] Calixto JB, Siqueira JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia.* 2008; 78 (Suplemento 1):98-106.
- [11] Lopes RA, Neves FAR. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. *J Bras Nefrol.* 2009; 32(2):173-81.
- [12] Storpirtis S, *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Revista Infarma.* 2004; 16(9-10):51-6.
- [13] Melo EB, *et al.* Medicamentos similares e saúde pública: controle de qualidade físico-químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, Brasil. *Acta Farm Bonaerense.* 2006; 25(3):344-50.
- [14] Monteiro NSD. O impacto das representações de médicos, farmacêuticos e consumidores no uso dos medicamentos de marca e genéricos. [tese] Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2002.
- [15] Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral, 4ª Ed. São Paulo: Pharmabooks. 2011; 2:143-6.
- [16] Aldé L. Medicamentos Genéricos - Oriente-se. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a09ae180483c0adca421af0d8b4275ce/genericos_cartilha.pdf?MOD=AJPERES Acesso em: 25 jul. 2013.
- [17] Pugens AM, Donaduzzi CM, Melo EB. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Rev Eletrônica de Farmácia.* 5(1):32-45.
- [18] Martins ML, *et al.* Comparative bioavailability of two atenolol tablet formulations in healthy male volunteers after a single dose administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 35(8):324-8.
- [19] Lamolha MA, *et al.* Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. *Rev. Brasileira de Farmácia.* 2012; 93(1):17-21.
- [20] Zakeri-Milane P, *et al.* Pharmacokinetic and bioequivalence study of two brands of valsartan tablets in healthy male volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(2):76-80.
- [21] Rigobello C, *et al.* Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Acta Scientiarum. Health Sciences.* 2013; 35(1):85-90.
- [22] Rodrigues PO, *et al.* Equivalência farmacêutica enter comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Rev. Infarma.* 2006; 18(3-4):16-21.
- [23] Carneiro AV. Reclamação de eficácia terapêutica de um novo medicamento na ausência de dados provenientes de ensaios clínicos: problemas e limitações. *Rev Portug de Cardiol.* 2006; 25(12):1127-42.
- [24] Helfer AP, *et al.* Capacidade aquisitiva e disponibilidade de medicamentos para doenças crônicas no setor público. *Rev. Panam Salud Publica.* 2012; 31(3):225-32.
- [25] Capucho H, Mastroianni PC, Cuffini S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Rev. de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2008; 29(3):277-83.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow or shadow effect, making the text stand out prominently.