

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS GENÉRICOS EM COMPARAÇÃO COM OS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA

Camila Couto Oliveira¹

Talitha Araújo Faria²

RESUMO

A discussão sobre os medicamentos genéricos se deu início em meados da década de 70, essa discussão culminou com a publicação do Decreto 793, revogado pelo Decreto 3.181, de 23/09/1999, que regulamentou a Lei 9.787, de 10/02/1999. Já na década de 90, com a aprovação da Lei 9.787, de 10/02/1999, foram criadas as condições para a implantação de medicamentos genéricos, em consonância com normas adotadas pela Organização Mundial da Saúde, Países da Europa, Estados Unidos e Canadá. E no ano 2000, tivemos a concessão dos primeiros registros de medicamentos genéricos. O medicamento genérico é aquele que possui o mesmo princípio ativo, na mesma concentração, com a mesma posologia e indicação terapêutica quanto ao seu medicamento de referência, sendo a sua eficácia, segurança e equivalência a mesma do seu medicamento de marca, podendo então ser intercambiável com o medicamento de referência. A intercambialidade, e a substituição segura e equivalente do medicamento de referência pelo genérico, essa substituição se torna segura graças aos testes que os medicamentos genéricos tendem a passar para conseguir sua liberação de comercialização. Estes testes são apresentados ao órgão competente (AMVISA) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*, e através de equivalência farmacêutica e *in vivo*. Para identificar os medicamentos genéricos basta observar a tarja amarela na qual se lê “Medicamento Genérico”, ainda pode-se observar a frase na embalagem “Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”. Os preços dos medicamentos genéricos são menores, pois os fabricantes deste não necessitam de pesquisas para se desenvolver um fármaco, ou investimentos com marketing, isso por que suas características são a mesma do medicamento de marca. Uma das principais vantagens dos genéricos sobre o seu medicamento de referência é o seu preço que muitas vezes chega a até 35% mais barato, este trabalho alcança o seu objetivo conseguindo

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

² Professora Orientadora do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

demonstrar a eficácia do medicamento de referência podendo ser intercambiável com o medicamento de marca com a mesma eficácia.

Palavras-chave: Genéricos. Intercambialidade. Marca. Medicamentos. Equivalência.

ABSTRACT

The discussion on generic medicines began in the mid-1970s, this discussion culminated in the publication of Decree 793, revoked by Decree 3,181, dated 09/23/1999, which regulated Law 9,787, dated 02/10/1999. In the 1990s, with the probation of Law 9,787, dated 02/10/1999, the conditions were established for the implantation of generic medicines, in accordance with norms adopted by the World Health Organization, European Countries, the United States and Canada. And in the year 2000, we had the concession of the first registrations of generic medicines. The generic medicine and the one with the same active ingredient in its formulation, in the same concentration, with the same dosage and therapeutic indication for its reference medicine, its efficacy, safety and equivalence being the same as its brand name drug. then be interchangeable with the reference medicine. Interchangeability, and the safe and equivalent replacement of the reference drug with the generic, this substitution becomes safe thanks to the tests that generic medicines tend to pass in order to get their release from commercialization. These tests are presented to the competent agency (AMVISA) National Sanitary Surveillance Agency. Therapeutic equivalence tests, which include in vitro comparison, and through pharmaceutical and in vivo equivalence. In order to identify the generic medicines, it is enough to observe the yellow stripe in which it reads "Generic Medication", still can be observed the phrase in the packaging "Generic Medicine Law nº 9.787, of 1999". The prices of generic drugs are lower, because manufacturers do not need research to develop a drug, or investments with marketing, this is because its characteristics are the same as the brand name drug. One of the main advantages of generics over its reference medicine and its price that often reaches up to 35% cheaper, this work achieves its objective to demonstrate the effectiveness of the drug of reference can be interchangeable with the brand name drug the same effectiveness.

Keywords: Generic, Brand Interchangeability, Drugs, Equivalence.

INTRODUÇÃO

Em 1991, o Deputado Federal Eduardo Jorge apresentou o projeto de Lei nº 2.022, planejando remover marcas comerciais dos medicamentos. Em 1993, foi publicado por Itamar Franco o decreto nº 793, de 5 de abril do mesmo ano, que determinava a existência da denominação do componente ativo nas embalagens dos medicamentos em tamanho maior que a marca (CARVALHO et al., 2005; DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006).

A Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998, apresentou como um dos objetivos a promoção do uso de medicamentos genéricos e 5 determinou que o gestor federal devesse identificar os mecanismos necessários para atingir essa finalidade. Três meses após sua publicação, veio a publicação da Lei nº 9.787, em 10 de fevereiro de 1999, alterando a lei nº 6.360 que instituía a vigilância sanitária sobre produtos farmacêuticos e criava-se assim a política de medicamentos genéricos. Os genéricos foram efetivamente implantados, durante o governo de Fernando Henrique Cardoso, ao final da década de 90, pelo então Ministro da Saúde José Serra, autorizando a comercialização de medicamentos com patentes caducas por qualquer laboratório, em embalagens padronizadas com tarja amarela e um grande "G" de Genérico e a seguinte frase: Medicamento Genérico – Lei nº 9.787/99. Com isso, foram traçadas as diretrizes, normas e critérios para a implantação. (BRASIL, 1999a; CARVALHO et al., 2005).

Biodisponibilidade é um termo usado para descrever a fração da dose administrada de uma droga não alterada que atinge a circulação sistêmica. É uma das principais propriedades farmacocinéticas das drogas. Por definição, quando uma medicação é administrada via intravenosa, sua biodisponibilidade é de 100%. Entretanto, quando uma medicação é administrada por outras via, (oral, epidérmica, inalável, colírios, otológicas, e outras) sua biodisponibilidade diminui, devido à absorção incompleta e ao metabolismo de primeira passagem, ou seja, a biodisponibilidade descreve a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou sua forma molecular terapeuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação. A avaliação da biodisponibilidade é realizada com base em parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo (GOODMAN; GILMAN, 2012; STORPIRTIS et al., 2004).

O teste de bioequivalência verifica se a substância é absorvida na mesma concentração e mesma velocidade que o medicamento de referência. O teste de equivalência farmacêutica atesta que tal medicamento genérico contém a mesma substância que o seu

medicamento de referência no qual originou o genérico. Por falta de esclarecimento, percebe-se que muitos acabam optando por não levar a medicação por não confiarem no genérico. Esse tipo de situação gera uma preocupação quando é percebido que os medicamentos de referência, em sua maioria, têm um alto custo e o cliente às vezes não adota o tratamento pelo fato de não ter condições de pagar e não confiar na intercambialidade do genérico oferecida pelo farmacêutico. É preciso que o profissional farmacêutico explique como funciona o genérico deixando claro que estes também têm garantia e comprovação por meio de testes de bioequivalência e biodisponibilidade. Esses testes têm como finalidade garantir e comprovar a eficácia do genérico garantindo assim que o genérico seja intercambiável, ou seja, pode ser substituído pelo medicamento de referência prescrito pelos médicos (CANDIDO, 2014).

Diferente do medicamento de marca, o genérico não tem nome fantasia em sua embalagem, apenas o nome da sua substância farmacológica com a sua dosagem, pelo lado de fora da embalagem, com a letra (G) de genérico. Estes apresentam, no mínimo, 35% do preço mais barato do que o medicamento de marca, ficando assim, mais acessível à população de renda baixa e se torna uma alternativa viável e segura para muitos (ANVISA, 2017).

EFICÁCIA DO GENÉRICO

Os medicamentos desempenham um papel fundamental na proteção e recuperação da saúde, além de auxiliarem na manutenção e na melhoria da qualidade de vida. Um terço da população tem dificuldade ao acesso a medicamentos, pelos elevados preços, sendo que essa proporção aumenta para 50% em países em desenvolvimento. Assim, os medicamentos genéricos são uma alternativa aos medicamentos de referência em vários países do mundo como, por exemplo, Estados Unidos, Alemanha, Reino Unido, Iraque, Malásia e Brasil.

Com a Lei 9787/1999, o advento dos medicamentos genéricos no Brasil trouxe consigo uma legislação altamente exigente para garantir sua intercambialidade com o medicamento referência, garantindo assim a tríade segurança, eficácia e qualidade para a nova classe de medicamentos. Intercambialidade é um termo usado em engenharia para a troca de um produto original por outro fabricado por um concorrente, desde que atenda às mesmas especificações técnicas e tenha o mesmo desempenho. Em farmacologia, indica a possibilidade de substituição de um medicamento por outro, equivalente terapêutico ao receitado pelo prescrito (RUMEL, 2006).

O medicamento genérico é definido como aquele que é produzido livremente após o prazo de proteção da patente do produto de referência, devendo ser semelhante ao de referência em bioequivalência, a fim de obter o mesmo efeito terapêutico. O medicamento de referência é aquele registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, cuja qualidade deve ser comprovada cientificamente, por ocasião do registro, e a eficácia e a segurança devem ser testadas por meio de estudos clínicos (LIRA et al; 2014).

A aprovação de um medicamento pela ANVISA baseia-se na tríade: segurança, eficácia e qualidade (RUMEL et al., 2006). Com a criação do medicamento genérico pela Lei 9787/99, veio uma série de exigências bastante rígidas para garantir que essa classe de medicamentos fosse intercambiável com os medicamentos de referência já existentes no mercado. Para que um genérico possa substituir um medicamento de referência ele precisa comprovar sua equivalência terapêutica e biodisponibilidade relativa. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (STORPIRTIS et al., 2004).

Para que sejam equivalentes farmacêuticos, a RDC 16 de 2007, que dispõe sobre o registro de genéricos, diz que os excipientes podem ou não ser idênticos ao medicamento de referência (BRASIL, 2007a). Portanto, dois produtos podem ser considerados bioequivalentes mesmo possuindo formulações diferentes em relação à composição qualitativa e quantitativa dos excipientes. Componentes como amido e outros desintegrantes costumam favorecer a dissolução, porém, outros como talco e estearato de magnésio, que atuam como lubrificante e deslizante respectivamente, dificultam a dissolução e não devem ser adicionados em grandes quantidades. Mesmo que duas formulações sejam consideradas equivalentes farmacêuticas no teste *in vitro*, elas podem ser reprovadas no teste *in vivo*, representado pela bioequivalência, devido às características de absorção do fármaco ou ao planejamento do estudo de bioequivalência (STORPIRTIS et al., 2004).

Lewek (2010) explica que como os excipientes da formulação genérica não tem que ser os mesmos da formulação de referência e nos testes de bioequivalência o medicamento é administrado em uma única dose, muitos especialistas questionam se estes compostos inertes podem afetar a distribuição, metabolismo ou absorção quando ocorre a administração de múltiplas doses, ou se as concentrações séricas podem ser maiores que o de referência.

VANTAGENS DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

A consolidação do mercado de genéricos, no Brasil, representa uma grande e importante estratégia governamental, uma vez que significa um maior acesso da população a estes medicamentos (VALENTE, STORPIRTIS, 2001). Segundo Barros (1997), apenas 23% da população brasileira tem acesso aos medicamentos e esta pequena parcela ainda está sujeita a muitos problemas. O surgimento dos medicamentos genéricos se deu início devido a esta dificuldade, trazendo esperanças ao quadro desanimador da saúde brasileira (SANTOS, 2000).

Os medicamentos genéricos são fármacos semelhantes à referência, ou seja, contêm a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que os medicamentos que serviram de referência. A dúvida do consumidor fica sempre na garantia deste medicamento, uma vez que se são mais baratos, tem o paradoxo de que o barato é mais fraco ou não faz o mesmo efeito (ANVISA, 2017).

O difícil acesso aos medicamentos não é apenas um privilégio de outros países em desenvolvimento (CHIRAC, 1992), pois olhando para o panorama da saúde brasileira não é diferente (LYRA JUNIOR et al., 1999). A classe privilegiada economicamente possui poder para comprar estes medicamentos de custo mais elevado, já a maior parte da população sofre com a falta de acesso dependendo apenas dos programas governamentais para o fornecimento dos medicamentos (BARROS, 1995). Os medicamentos genéricos se inserem, portanto, como ferramenta fundamental na racionalização do uso de medicamentos.

A política de medicamentos genéricos, ao ser definitivamente implementada, com seriedade e respeitando um rigoroso controle de qualidade, gera muitas vantagens, entre outras: medicamento de melhor qualidade seguros e muito eficazes, que foram comprovados após testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência (BARROS, 1995) e com relação ao seu preço é menor por não precisarem de um investimento maior quanto aos medicamentos de marca, os genéricos não necessitam de pesquisa para sua produção, diferente dos medicamentos de marca os genéricos não precisam de propagandistas isso contribui para que o preço deles sejam mais baratos que os medicamentos inovadores que são propagados e tem um grande investimento de pesquisa para descoberta e melhoramento da sua fórmula (SANTANA et al., 2003).

A adesão dessa política, envolve a produção a garantia de qualidade, prescrição e dispensação, é de fundamental importância a participação ativa e consciente dos profissionais

responsáveis pela prescrição e dispensação destes medicamentos. Neste contexto, o farmacêutico deveria ser o principal conhecedor no qual tange os medicamentos e deve estar muito bem atualizado e instruído para proceder à intercambialidade ou substituição dos medicamentos de referência por genéricos, com eficiência e credibilidade (SANTANA et al., 2003).

Segundo Santos (2000), a sociedade também é exigida com a política dos genéricos, no sentido de aprender para se defender e cobrar os seus direitos. Os benefícios que os genéricos trazem devem ser divulgados, pois aumentam as chances de a população realizar o tratamento farmacológico completo.

Na opinião de Serra (2000a), a dificuldade é que muitos médicos ainda não receitam os genéricos e os pacientes não sabem da possibilidade de utilizá-los. Para que esta política seja bem sucedida, torna-se imprescindível a participação destes profissionais, pois além da prescrição eles podem disseminar informações sobre os medicamentos genéricos à população.

Os laboratórios não são obrigados a produzir os genéricos, mas de acordo com Serra (2000a), as farmácias e drogarias são obrigadas a oferecê-los e poderão fechar se não os tiverem. Para ele existe má vontade por parte dos laboratórios e grandes redes de farmácia em produzir e comercializar genéricos.

A combinação entre eficiência na fiscalização por parte do governo, engajamento dos médicos, interesse da indústria nacional ou de outro país que produza genérico, abastecimento adequado das farmácias e aceitação da população fará com que cada vez mais o medicamento genérico se torne a melhor opção de mercado (JATENE et al., 2002). Dessa forma, faz-se necessário verificar o preço dos medicamentos genéricos e a sua disponibilidade em farmácias e drogarias, considerando que a implantação de medicamentos genéricos no País ocorreu com o intuito de que a população tivesse acesso aos medicamentos, com menor custo (MARQUES, 2001).

Os medicamentos genéricos têm um custo de produção bem inferior se comparado ao desenvolvimento de um medicamento de referência no Brasil, pois, além de não se investir em nova pesquisa nem mesmo em marketing publicitário, também não se indeniza o proprietário da patente, que já expirada. Prova disso, é o resultado da pesquisa realizada no ano de 2001, com 2.220 consumidores pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual estabeleceu que 71% (setenta e um por cento) dos entrevistados concordam que os medicamentos genéricos têm preço mais baixo se comparados aos medicamentos de referência (BRASIL, 2014).

Segundo Basile e Zanini (1999), medicamentos, como todos os demais produtos, também sofrem influência da propaganda, sendo habitual que médicos e pacientes conheçam apenas a marca do medicamento (nome comercial). Sem saber o nome genérico do produto o consumidor não consegue saber quais são os concorrentes. Essa influência da propaganda explica porque existe grande diferença de preço entre produtos de marcas diferentes e com o mesmo nome genérico. É esta a principal vantagem da utilização de nomes genéricos: torna-se possível a identificação de produtos similares (com a mesma substância ativa), permitindo a escolha entre diversos produtores.

INTERCAMBIALIDADE DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA PELO SEU GENÉRICO

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável (CÂNDIDO, 2014).

Os medicamentos genéricos foram criados na ideia de facilitar o acesso a todos os usuários. O preço do medicamento genérico é menor, pois os fabricantes de medicamentos genéricos não necessitam realizar todas as pesquisas que são realizadas quando se desenvolve um medicamento inovador, visto que suas características são as mesmas do medicamento de referência, com o qual são comparados. Com a Lei 9787/1999, o advento dos medicamentos genéricos no Brasil trouxe consigo uma legislação altamente exigente para garantir sua intercambialidade com o medicamento referência, garantindo assim a tríade segurança, eficácia e qualidade para a nova classe de medicamentos. Intercambialidade é um termo usado em engenharia para a troca de um produto original por outro fabricado por um concorrente, desde que atenda às mesmas especificações técnicas e tenha o mesmo desempenho. Em farmacologia, indica a possibilidade de substituição de um medicamento por outro, equivalente terapêutico ao receitado pelo prescritor (RUMEL, SANTOS, 2006).

Tendo em vista que um medicamento de referência pode ter dezenas de genéricos e similares, a intercambialidade entre eles é um assunto de suma relevância, para que seja feita de forma segura e o tratamento leve aos resultados terapêuticos desejados (LOPES, NEVES et al., 2010).

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento

ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (BRASIL, 2003a).

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, a AIM dos medicamentos genéricos está sujeita às mesmas disposições legais que os medicamentos de marca, estando, no entanto, dispensada de apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos. Esta dispensa depende, no entanto, da demonstração de bioequivalência. A intercambialidade e a escolha de um ou mais medicamentos que possa “substituir” outro medicamento com os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos. A ANVISA exige teste que comprove a equivalência para todos os medicamentos de uso oral e não oral com prescrição médica ou não a equivalência terapêutica e demonstrada somente por teste in vitro de equivalência terapêutica. Após os medicamentos serem aprovados nesses testes, estes são considerados genéricos e podem ser intercambiáveis nos balcões das farmácias. Salvo os casos onde o prescrito não autorize a troca deste, devendo então deixar claro na receita que o mesmo não autoriza a substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, ficando assim, proibido a troca por recomendação do médico. Esses casos estão ficando cada vez mais frequentes, uma vez que os representantes de laboratórios focam campanhas e visita médica afim de “promover” seu medicamento de referencia enfatizando sua marca no mercado. Os Medicamentos Genéricos são prescritos pela DCI (Denominação Comum Internacional) de substâncias ativas e de dosagem e forma farmacêutica. O médico pode acrescentar o nome do titular AIM (Autorização de Introdução no Mercado) ou respectiva marca (GLOBAL, 2014).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes in vitro (STORPIRTIS et al., 2004). Já a biodisponibilidade relativa é definida pela RDC 17/2007, que dispõe sobre o registro de medicamentos similares, como o quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo (BRASIL, 2007b).

Tal fato, aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC), fornece as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que, nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma

eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (MARZO & BALANT, 1995; MEREDITH, 1996; WHO, 1996; BENET, 1999; MARZO, 1999; MEYER, 1999).

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador cuja biodisponibilidade foi determinada, durante o desenvolvimento do produto, e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. Nesse caso, a empresa fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequada à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (STORPIRTIS, 1999).

Na fabricação do medicamento genérico o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (DIGHE, 1999)

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (STORPIRTIS et al., 1999).

Portanto, as preocupações em termos de biodisponibilidade, bioequivalência e intercambialidade recaem sobre medicamentos apresentados sob formas farmacêuticas para as quais existem muitos fatores que podem alterar a liberação, a dissolução e a absorção do fármaco no organismo. Tais fatores devem ser amplamente estudados durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto, o que, no entanto, não exclui a necessidade da realização do teste de bioequivalência (BANAKAR, 1992).

A realização do teste de bioequivalência deve ser precedida, necessariamente, pela realização do teste de equivalência farmacêutica. A comparação dos perfis de dissolução do fármaco, a partir dos medicamentos em estudo, antes da realização do teste de bioequivalência, também, é necessária e recomendável (SHARGEL & YU, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este presente trabalho teve como foco comparar as principais diferenças entre os medicamentos de marca referência e o seu genérico.

Os objetivos foram alcançados, onde através de pesquisas e artigos científicos foi possível entender e explicar, as principais diferenças dos produtos, partindo da sua molécula até sua liberação no mercado, explicando todos os testes necessários e obrigatórios estes devem passar.

O trabalho esclarece ao leitor que o medicamento genérico é de confiança, pois o mesmo passa por testes rigorosos e muito fiscalizados, especialmente pelas provas dos testes *in vivo* e *in vitro* sua total intercambialidade quanto ao seu medicamento de marca, que possui maior custo em relação ao genérico, porem isso não implica na sua eficácia.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Tudo sobre genéricos**. 2000. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/publicacoes> Acesso em: 03/02/2017.

ARAUJO, Kemile Toledo de Albuquerque; KATO, Kelly Cristina; SILVEIRA, Gleiciely Santos, MACIEL, Náira Rezende; SPÓSITO, Pollyanna Álvaro, BARCELLOS, Neila Márcia Silva; SOUZA, Jacqueline de; STORPIRTIS, Márcia Bueno e Sílvia. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação**. Rev Panam Salud Publica. 2010. 28(6): 480–92.

BANAKAR, U.K. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Marcel Dekker Inc., 1992. 437p.

BASILE, A.C.; ZANINI, A.C. **Dicionário de Medicamentos Genéricos Zanini-Oga**. São Roque: IPEX Editora, 1999. 311 p.

BARROS, J.A.C. **Propaganda de Medicamentos: atentado à saúde?** Sobravime-Hucitec, p. 222, São Paulo, 1995.

BARROS, J.A.C. **A Atuação dos balconistas em farmácias**. J. Bras. Med., v.73, n.2, p.120-124, São Paulo, 1997.

BENET, L. Z. – Understanding bioequivalence testing. *Transplant. Proc.*, New York, v.31, suppl. 3ª, p.75-95, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos.** Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003a.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medicamentos Genéricos: oriente-se. **Cartilha. Brasília, DF.** 1999a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **Pesquisa sobre Medicamentos Genéricos: Consumidores.** Disponível em: . Acesso em 13 abril 2014.

BRASIL. Resolução RDC 17/2007, de 03 de março de 2007b. **Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar.** Disponível em: . Acesso em 23 de outubro de 2012.

CÂNDIDO, **Medicamento de referência, genérico, similar e a RDC N°58/2014.** 2014. Disponível em: <https://cemedmg.wordpress.com/2014/10/30/medicamento-de-referencia-generico-similar-e-a-rdc-no582014/> Acesso em: 30/10/2017.

CARVALHO, M. C. R. D.; ACCIOLY, H.; RAFFIN, F. N.; CAMPOS, M. N.; CRUZ, M. M. C.; ALVES, M. K. S. Representações sociais do medicamento genérico por farmacêuticos: determinação dos sistemas central e periférico. **Cad. Saúde Pública.** Natal, v. 21, n. 1, p. 226-234; 2005.

CHIRAC, P. **Generics: neither Angel nor demons.** *Rev. Presc.*, v.12, n.118, p.249-253, 1992.

CRF, Conselho Regional de Farmácia. **Registro de medicamentos genéricos.** 2003. Disponível em: www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf/ Acesso em 12 de ago de 2003- resolução- RDC n°135, de 29 de maio de 2017.

DIGHE, S. V. **A review of the safety of generic drugs.** *Transplant. Proc.*, New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.

GLOBAL, Global ENF. **O que são Genéricos? Qual a sua vantagem?** 2014. Disponível em: <https://globalenf.wordpress.com/2014/10/14/genericos-o-que-sao/> Acesso em: 14/05/2017.

GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

JATENE, A.D.; PINA, F.A.L.; CARAVANTE JUNIOR, F.P.G. et al. **Manual médico: medicamentos genéricos.** São Paulo: Lemos Editorial, 2002. 141 p.

LEWEK, Pawel; KARDAS, Przemyslaw. Generic drugs: h e benei ts and risks of making the switch: When is it safe to substitute a generic drug for a brandname medication, and when should a switch be avoided? Here’s a look at the evidence.. *The Journal Of Family Practice*, Lodz, Polônia, v. 59, n. 11, p.634-639, nov. 2010.

LIRA, Jéssica Nathalia Soares Oliveira; ANDRADE, Marília dos Santos; VANCINI-CAMPANHARO, Cássia Regina; VANCINI, Rodrigo Luiz. **Conhecimento, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal.** *Einstein*. 2014. 12(3): 267-73.

LYRA JUNIOR, D.P., OLIVEIRA, M. A C., AMORIM, E. L. C. **Aconselhamento ao paciente: necessidade curricular.** *Infarma*, v.7, n.1/2, p.20-21, 1999.

MARQUES, D.C. **Uso racional de medicamentos: alguns pontos para reflexão.** *DMG*, n.20, p.2, 2001.

LOPES, Renato Almeida; NEVES, Francisco de Assis Rocha. **Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril.** *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Brasília, v. 32, n. 2, p.173-181, 2010.

MARZO, A.; BALANT, L. P. **Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications o interchangeable multisorce pharmaceutical products.** *Arzneim. – Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v. 45, n.2, p. 109-115, 1995.

MARZO, A. **Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions.** *Pharm. Res. New York*, v.40, n.4, p. 357-368, 1999.

MEYER, G. F. – **History and regulatory issues of generic drugs.** *Transplant. Proc. Ney York*, v.31, suppl. 3A, p.105-125, 1999.

RUMEL, Sérgio de Andrade Nishioka; SANTOS, Adélia Aparecida Marçal dos. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor?** *Rev Saúde Pública*, 2006. 40(5): 921-7.

SANTANA, A.D., LYRA JUNIOR, D. P., NEVES, S. J. F. **Qualidade da informação farmacêutica na dispensação dos medicamentos genéricos.** *Pharm. Bras.*, n.39, p.84-86, 2003.

SANTOS, J.S. **O que nos ensinam os genéricos.** *Pharm. Bras.*, n.19, p.3, 2000.

SERRA, J. **Serra pede a médicos que prescrevam genéricos.** *Pharm. Bras.*, n.19, p.8, 2000a.

SHARGEL, L. & YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.** 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.

STORPIRTIS, Sílvia et al. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** *Infarma*, Brasília, v. 16, n. 9-10, p.51-56, 1999

VALENTE, V.; STORPIRTIS, S. **A estratégia para consolidação da política nacional de medicamentos.** *Fárm. Medicam.*, v. 2, n.11, p.32-33, 2001.