

TESTES FÍSICO-QUÍMICOS EM COMPRIMIDOS DISTRIBUÍDOS NA SAÚDE PÚBLICA

COLOMBO, Keli Regina¹
BRUM, Marcieli Terezinha²
ZANIN, Giovane Douglas³.

RESUMO

Com a entrada dos medicamentos genéricos e similares no mercado, levantou-se o questionamento se esses teriam a mesma confiabilidade das marcas já consagradas. Há um grande número de medicamentos de uso contínuo, fornecidos pelo setor público de saúde e seria de extrema gravidade a possibilidade destes não serem eficazes. Visando discutir a qualidade desses medicamentos para a saúde pública, foi realizado uma revisão bibliográfica, avaliando a importância dos testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, doseamento do princípio-ativo e uniformidade de conteúdo, sendo que o controle de qualidade compreende as técnicas e as atividades operacionais para satisfazer as necessidades da qualidade. Os resultados obtidos indicam que existe uma necessidade de avaliação periódica, por meio dos órgãos fiscalizadores, para se garantir a eficácia, segurança e credibilidade dos medicamentos dispensados à população.

PALAVRAS-CHAVE: Qualidade. Sistema Único de Saúde. Saúde.

TESTS OF PHYSICO-CHEMICAL TABLETS DISTRIBUTED IN PUBLIC HEALTH

ABSTRACT

With the entry of generic and similar drugs on the market, the question arose whether these have the same reliability of already established brands. There is a large number of continuous medication use, provided by public health and would be extreme gravity the possibility of these not be effective. In order to discuss the quality of medicines for public health, a literature review was conducted, evaluating the importance of testing weight, hardness, friability, disintegration, dissolution, assay of the principle ingredients and content uniformity, and quality control understands the technical and operational activities to satisfy the needs of quality. The results indicate that there is a need for periodic evaluation by the supervisory authorities, to ensure the efficacy, safety and credibility of medications dispensed to the population.

KEYWORDS: Quality. Unique Health System. Health.

1. INTRODUÇÃO

A terapia medicamentosa é ainda, sem sombra de dúvidas, a arma mais potente e utilizada, dentre tantas alternativas terapêuticas à disposição dos profissionais de saúde, na busca pelo ideal de elevação da qualidade de vida da população (GRANGEIRO, 2007).

Entretanto, cerca de 48% da produção de medicamentos do país, beneficia apenas 15% da população. A análise do mercado brasileiro mostra que os produtos registrados e comercializados deixam muito a desejar no que se refere à qualidade, com 20% dos produtos não correspondendo às especificações da própria indústria farmacêutica (COSENDEY, 2000).

¹Farmacêutica graduada pela Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: kcolombom@yahoo.com.br

²Farmacêutica graduada pela Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: marcieli.bum@hotmail.com

³ Docente do curso de Pós Graduação em Farmacologia com ênfase em atenção farmacêutica, Faculdade Assis Gurgacz, Avenida das Torres, 500, Cascavel, Paraná, Brasil.

Pelo fato de que o governo busca a contenção dos custos para fazer frente aos orçamentos crescentes da saúde, o SUS (Sistema Único de Saúde) é um importante comprador de genéricos. Pois a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, obriga que as aquisições de medicamentos e as prescrições médicas, no âmbito do SUS, adotem a denominação do princípio ativo e que se dê preferência ao medicamento genérico quando houver igualdade de preço e demais condições de aquisição. Sendo visível a sua prevalência nas unidades básicas de saúde pública (SUS, 2009; QUENTALL *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Mas existe uma grande preocupação por parte de médicos, farmacêuticos e demais profissionais da área de saúde com relação se: os medicamentos genéricos e similares realmente apresentam a mesma eficácia terapêutica daquele de referência, principalmente no tocante com os medicamentos de uso contínuo distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (PANIZ *et al.*, 2008; MELO *et al.*, 2006).

A figura do medicamento similar surgiu em decorrência da Lei 6360/76, a qual, no parágrafo único do art. 20, dispõe que “fica assegurado o direito do registro de medicamentos similares a outros já registrados, desde que satisfaçam às exigências estabelecidas nesta Lei”. Época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro (BRASIL, 1976; ALANAC, 2008; MELO *et al.*, 2006).

Até então, para obter registro na ANVISA os laboratórios precisavam comprovar somente as Boas Práticas de Fabricação (BPF), um conjunto de exigências necessárias à fabricação e controle de qualidade de produtos farmacêuticos a fim de que o resultado seja a produção de lotes iguais de medicamentos. Havia a crença de que bastava essa garantia de qualidade para ter certeza da segurança e eficácia do produto. Mas como o avanço da ciência provou que isso não é suficiente, novas legislações foram criadas (ANVISA, 2004).

Com a promulgação da Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, surgiu à chamada Lei dos Genéricos, parte da indústria nacional de similares passou a fazer testes em laboratórios e em seres humanos para comprovar que as cópias eram idênticas aos medicamentos de marca e pudessem ser prescritos com segurança pelo médico para substituir o medicamento de referência (ANVISA, 2004).

E para os medicamentos similares que não se adequaram a Lei dos Genéricos, ocorreu a publicação da RDC 133 e 134 de 2003, passando a exigir testes de Equivalência Farmacêutica e Biodisponibilidade Relativa para a comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos similares (ANVISA, 2003, 2004; GRANGEIRO, 2007).

Visto que há um grande número de medicamentos distribuídos nas farmácias básicas, seria de

extrema gravidade a possibilidade destes não serem eficazes. Pois além da probabilidade de piorar o quadro, pode ainda aumentar os gastos com a atenção secundária e terciária. Isto se agrava ao considerar que as pessoas atendidas nos serviços públicos de saúde são normalmente de baixa renda, e a obtenção gratuita é, freqüentemente, a única alternativa de acesso ao medicamento (MELO *et al.*, 2006; PANIZ, 2008).

Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção. O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica. A não conformidade representa um somatório de atribulações para a empresa que podem resultar, além dos prejuízos decorrentes do re-trabalho, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Ante o exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a importância dos testes físico-químicos realizados em comprimidos genéricos e similares fornecidos na rede pública.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente estudo foram selecionados artigos científicos relacionados ao controle de qualidade físico-químico de comprimidos.

Perante os artigos pesquisados realizou-se um confrontamento das informações, para se certificar da importância da realização periódica dos testes físico-químicos dos medicamentos distribuídos na rede pública.

Usou-se como comparativo de dados as especificações da Farmacopéia Brasileira V.

3. ANÁLISES E DISCUSSÕES

3.1 PESO MÉDIO

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, sendo que para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na

matriz é regulado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais.

A determinação do peso médio segundo a Farmacopéia Brasileira V, define que não mais do que duas das vinte unidades pesadas poderão ter valores superiores ou inferiores que o da faixa de variação de $\pm 5\%$ para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 80 mg, $\pm 7,5\%$ para o peso maior que 80 e menos que 250 mg e $\pm 5\%$ para comprimidos com peso 250 mg ou mais e nenhuma unidade poderá ter o dobro dos valores da porcentagem indicada, supondo com isso que a distribuição seja homogênea de princípio ativo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V , 2010).

O peso médio de comprimidos que estiverem em desacordo com o compêndido oficial, poderá comprometer o tratamento do paciente, sendo possível ocorrer um agravamento do quadro de enfermidade ou até mesmo uma ineficácia terapêutica, uma vez que os comprimidos podem apresentar maior ou menor quantidade de princípio ativo na formulação.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade (ANSEL, POPOVICH e JÚNIOR, 2000).

3.2 DUREZA

Segundo as referidas especificações, o valor mínimo exigido de dureza deve ser 30N = 3 Kgf. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010).

No entanto, verifica-se em alguns artigos que os coeficientes de variações são altos. Isto pode indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de moldagem dos comprimidos. Esta é uma ocorrência normal em equipamentos industriais que são utilizados em larga escala. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com conseqüentes variações do perfil de biodisponibilidade entre os mesmos. Isto justifica a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicos destes equipamentos (BRASIL, 2003; MELO *et al.*, 2006).

Em geral, os comprimidos devem ser suficientemente duros, de modo a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte e a manipulação normal, sendo, contudo, moles o bastante para dissolver ou desintegrar apropriadamente depois de administrados ou para serem partidos com os dedos, quando é necessário tomar uma dose parcial (ANSEL, POPOVICH e JÚNIOR, 2000).

Uma dureza inferior ou muito superior ao preconizado, sugere que o comprimido poderá demorar menos ou mais tempo para desenvolver a ação farmacológica, e apresentar menor ou maior

resistência física, podendo ocorrer prejuízo no tratamento do paciente.

3.3 FRIABILIDADE

Para verificar a dureza dos comprimidos pode-se fazer o uso de um friabilômetro. Este aparelho determina a friabilidade dos comprimidos (isto é, sua tendência de fragmentar-se) (PRISTA, ALVES e MORGADO, 2008).

Segundo a Farmacopéia Brasileira V, o valor de friabilidade não deve ultrapassar o limite de 1,5%.

A análise de friabilidade além de ser um indicador da compactação do material, verifica a resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. Os comprimidos, não estando de acordo com as especificações, podem ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como uma das consequências a não aceitação pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras nos comprimidos (PRISTA, ALVES e MORGADO, 2008; PEIXOTO *et al.*, 2005).

3.4 DESINTEGRAÇÃO

A determinação dos testes de desintegração segundo as referidas especificações, o valor de desintegração não deve ultrapassar o limite de 30 minutos (Farmacopéia Brasileira V, 2010).

A desintegração é definida, para os fins deste teste, como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 1988).

O ensaio de desintegração dos comprimidos está diretamente relacionado à biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Para que o princípio ativo fique totalmente disponível para absorção no trato gastrointestinal, os comprimidos devem desintegrar-se e descarregar o fármaco nos líquidos corporais para que seja submetido a dissolução. Determinação importante para garantir a eficácia do medicamento ANSEL, POPOVICH e JÚNIOR, 2000).

3.5 DISSOLUÇÃO

O ensaio de dissolução é um dos principais indicadores de uma correta formulação. Se reveste de características muito importantes, através deste pode ser realizado a verificação

da quantidade de fármaco dissolvido ao fim de um determinado tempo, e também estudo e avaliação da cinética de dissolução do fármaco (PRISTA, ALVES e MORGADO, 2008).

Representa o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida a quantidade mínima, em porcentagem, de substância ativa contida em uma forma farmacêutica.

3.6 DOSEAMENTO E UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

Enquanto o doseamento verifica de forma geral a quantidade de princípio ativo, a uniformidade de doses unitárias indica a quantidade de princípio ativo em cada uma das unidades testadas.

Em desacordo com as especificações da Farmacopéia podem causar sérios problemas no tratamento do paciente, uma vez que os comprimidos podem apresentar menor dosagem, não produzindo a ação terapêutica esperada, por não apresentar a quantidade e velocidade suficiente para chegar à circulação sistêmica; ou maior dosagem, podendo ocasionar efeitos colaterais e/ou superdosagem (ANVISA, 2009).

3.7 QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA

Com o objetivo de aumentar a qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, em 2003, foi enunciada uma série de mudanças no mercado brasileiro com a publicação de 18 resoluções pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2003). Estas legislações passaram a exigir testes mais rígidos para o registro de medicamentos novos e readequação para os que já estão no mercado. As novas regras visam aumentar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos já na linha de produção, em acordo com padrões internacionais (ANVISA, 2003).

Desde então vem se cumprindo um calendário de adequação a esta determinação legal, conforme o grupo terapêutico a que pertença o medicamento e a renovação do seu registro, que ocorre a cada cinco anos. No final de 2009 todos os similares que estão no mercado foram

submetidos, em centro habilitados/credenciados pela ANVISA, como a REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde), para a realização dos testes de equivalência farmacêutica. E até 2014, todos os similares terão passado também pelo teste de biodisponibilidade relativa (GRANGEIRO, 2007).

A qualidade dos medicamentos genéricos também é garantida pela mesma instituição que verifica a qualidade e autoriza o comércio dos medicamentos de referência: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2003), órgão do Governo Federal. Esta avalia os resultados do teste de bioequivalência, que é um estudo comparativo entre as biodisponibilidades do medicamento de referência e do genérico correspondente. Não havendo diferença entre a velocidade e extensão de absorção dos dois medicamentos, podem ser considerados intercambiáveis (ANVISA, 2009).

Em todo o mundo, o medicamento genérico e similar é hoje uma realidade. A explicação é simples: apesar do crescente avanço das pesquisas e do desenvolvimento de novos fármacos, boa parte do arsenal terapêutico disponível tem mais de 20 anos, o que possibilita que o medicamento seja copiado. A grande aceitação pela população e o aumento da oferta de medicamentos destas classes como o que tem ocorrido no nosso país são inéditos na história do mercado farmacêutico mundial (ANVISA, 2009).

Diante disso, o desenvolvimento de novas técnicas analíticas do controle de qualidade evoluiu significativamente, mostrando que a grande maioria dos medicamentos disponíveis no mercado está em conformidade com os compêndios oficiais.

Como mostra o trabalho conduzido por Buzzi *et al.* (2006), que avaliou sete especialidades farmacêuticas sob a forma de comprimidos, contendo 50 mg de atenolol. As amostras foram designadas como A (medicamento de referência), B, C, D, E, F (medicamentos similares) e G (medicamento genérico). De acordo com os resultados obtidos, pôde-se verificar que todas as amostras de comprimidos de atenolol analisadas no presente trabalho encontraram-se dentro das especificações estabelecidas.

A determinação da qualidade através dos testes físico-químicos de todos os medicamentos deve ser feito constantemente, como realizado por Pugens, Donaduzzi e Melo (2008) que teve por objetivo desempenhar estudo de equivalência farmacêutica em três apresentações de captoril. Todas as análises realizadas estavam em conformação com as especificações, demonstrando que o medicamento apresentou-se equivalente ao medicamento referência correspondente.

Já Sousa e Gaitani (2009) realizou o controle de qualidade de diferentes formulações comerciais de comprimidos de diclofenaco de sódio. Pelos resultados obtidos pode concluir que todas as formulações avaliadas estavam de acordo com o padrão de qualidade exigido para obtenção de um produto seguro e eficaz.

Outro exemplo é o trabalho conduzido por Melo *et al* (2006), o qual avaliou amostra de ácido acetilsalicílico similar 500 mg. Esta foi aprovada nas análises de peso-médio, dureza, friabilidade, desintegração, umidade, identificação e doseamento do princípio-ativo, deixando apenas a desejar quanto ao odor, aparência e teor de ácido salicílico livre. A utilização de material de embalagem permeável à umidade foi considerado o motivo básico destas reprovações.

No entanto vários estudos relatam à ocorrência de morbidades e mortalidades relacionadas com medicamentos, sendo de extrema importância a determinação dos testes físico-químicos, pois ainda verifica-se que algumas indústrias não cumprem com os requisitos da regulamentação sanitária. Como o que avaliou as notificações de queixas técnicas de medicamentos, e registrou 152 casos de queixas técnicas com suspeita de desvio de qualidade, as mais comuns foram ineficácia terapêutica (32%), alterações físico-químicas (26%) e 25% relativas à embalagem (LACERDA *et al.*, 2002; SERAFIM *et al.*, 2007).

Um bom exemplo desta situação é apresentado por Duarte, Pangll e Fontes (2003), que descreveu a baixa qualidade de amostras de medicamentos contendo primaquina. Naquele estudo, 12 amostras de 9 diferentes fabricantes foram reprovadas em ensaios qualitativo e quantitativos descritos na Farmacopéia Americana. A grande variação no teor de fármaco dentro de um mesmo lote indicava falta de conformidade quanto as Boas Práticas de Fabricação.

Problema semelhante também já foi descrito por Lima (2008) onde observou que o maleato de enalapril 20 mg pode ser facilmente degradado em condições ambientais adversas, este estudo foi comprovado através da verificação do teor inadequado de enalapril em cinco das nove especialidades avaliadas. Além disso, na avaliação do perfil de dissolução, foram observadas diferenças no modelo de liberação do fármaco quando comparado ao produto Referência.

O trabalho realizado por Pontes (2009), avaliou a Equivalência Farmacêutica de comprimidos de Captopril 25 mg e Cloridrato de Propranolol 40 mg comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil; comparando-o com medicamentos de Referência e Genérico. Os resultados indicaram uma baixa dureza nos comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmácia Popular. Do mesmo modo demonstraram diferenças significativas entre o perfil de dissolução deste em relação ao Genérico e Referência nos tempos avaliados dos dois fármacos em estudo. Sendo que o Captopril da Farmácia Popular foi reprovado neste ensaio.

Outro trabalho que apresentou problema semelhante foi descrito por Linsbinski, Mussis e Machado (2008), este teve como objetivo avaliar a equivalência farmacêutica entre os comprimidos de captoril 25mg distribuídos na rede básica do SUS em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. Todos os testes físico-químicos foram realizados segundo a Farmacopéia Brasileira. Em relação à friabilidade, o medicamento genérico apresentou-se fora das especificações, com uma perda de

massa acima da permitida. No teste de uniformidade de conteúdo, foi evidenciado teor de fármaco acima do limite permitido no medicamento similar. Os dados referentes à curva de dissolução dos medicamentos *in vitro* mostraram que houve uma diferença significativa entre os perfis de dissolução do fármaco do similar e genérico para medicamento de referência.

Estes desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública e alertam para necessidade de uma avaliação periódica da qualidade dos medicamentos disponibilizados no mercado brasileiro (LIMA, 2008).

Por isso que para maior êxito é necessário um maior estreitamento entre as áreas de inspeção e as vigilâncias das três esferas de governo, pois a monitorização, a avaliação e a comunicação a respeito de segurança e qualidade dos medicamentos são atividades de saúde pública com profundas implicações que dependem da integridade e responsabilidade de todas as partes, especialmente das autoridades de regulamentação. Neste processo também deve ser destacada a participação da sociedade, sejam profissionais ou leigos, cujas notificações de suspeitas de desvio de qualidade interferem positivamente no processo de regulação sanitária de medicamentos (LACERDA *et al.*, 2002).

O processo de fabricação correto de medicamentos tanto genéricos, similares quanto os de referência é função de vários fatores que envolvem desde a síntese de sua matéria-prima até a sua embalagem final. A qualidade e estabilidade destes devem ser avaliadas constantemente, com o intuito de proporcionar à população medicamentos eficazes e seguros.

Para isso, é necessário executar métodos analíticos confiáveis e amplamente disponíveis, seja na Farmacopéia Brasileira ou em códigos farmacêuticos internacionais autorizados.

4. CONSIDERAÇÃO FINAIS

Esta revisão bibliográfica veio contribuir para o conhecimento da atual realidade da qualidade dos medicamentos genéricos e similares disponíveis no mercado nacional, que são adquiridos pelas prefeituras para serem distribuídos à população.

O Estado tem como função o cumprimento aos princípios do SUS, devendo atuar no sentido de viabilizar o propósito da Política de Medicamentos, garantindo a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais.

Percebe-se, que em parte dos artigos investigados, a qualidade dos comprimidos distribuídos

nas redes públicas demonstram alguma forma de desvio na qualidade, já que os testes não encontram-se em conformidade com as especificações oficiais.

É imprescindível para toda sociedade que os laboratórios e os órgãos reguladores comprovem a qualidade do medicamento genérico e similar, para que estes tenham a mesma eficácia terapêutica buscando eliminar as falhas no tratamento de saúde de cada paciente e dando maior credibilidade e confiabilidade a estas classes de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ALANAC. Medicamentos Similares são Medicamentos de Marca. Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais. Dezembro de 2008.

ANSEL, H.C.A.; POPOVICH, N.G.P.; JÚNIOR, L.V.A. FARMACOTÉCNICA. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância. Sanitária Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Rev. Saúde Pública, v. 37, n. 6, São Paulo, Dez. 2003.

_____. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Boletim informativo – RDC 234:** Qualidade, segurança e eficácia dos similares. Dezembro, 2004.

_____. **Agência Nacional De Vigilância Sanitária.** Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/monitora/genericos_cartilha.pdf. Acesso em: 02 de novembro de 2009.

BRASIL. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14 de agosto de 2003.

BUZZI, V.; ROSSETTO, K.; ZETOLA, M.; PEZZINI, B.R.; BAZZO, G.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: Estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v.10, n.3, set./dez. 2006.

COSENDEY , M. A. E. Análise da Implantação do Programa Farmácia Básica: um estudo multicêntrico em cinco estados do Brasil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2000.

DUARTE, E.C.; PANGLL, L.; FONTES, C.J.F. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência in vivo do Plasmodium vivax a doses padronizadas de primaquina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 36 n.3, Uberaba Mai/Jun, 2003.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Farmacopéia Brasileira. 4. ed, parte II, terceiro fascículo. São Paulo: Atheneu, 2002.

_____. 4^a ed, parte I. Ed. Atheneu, São Paulo, 1988.

_____. 5^a ed, Vol. 1. Ed. Fio Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

GRANGEIRO, M. S. B.R. Avaliação do conhecimento da diferença entre “medicamentos genéricos” e “medicamentos similares” em mulheres economicamente ativas da cidade de Barbalha (CE). Monografia (Especialização em Assistência Farmacêutica). Escola de Saúde Pública do Ceará. Ceará. 2007.

LACERDA, E., RUMEL, D.; DIAS, M.; SOUZA, N.; FIGUEIREDO, P.; DOURADO L.; PINTO, G.; LEITE, F.; VILA, C.; SILVA, M. Avaliação das Notificações de Queixas Técnicas de Medicamentos da Unidade de Farmacovigilância ANVISA no Período de Janeiro a Setembro de 2002. In: **I SIMBRAVISA - Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária.** São Paulo, 2 a 4 de dezembro de 2002.

LIMA, D. M. Estudo da estabilidade e do perfil de liberação de comprimido de maleato de enalapril e determinação da concentração plasmática em pacientes. Goiânia, fevereiro de 2008.

LINSBINSK, L.M.; MUSSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

MELO, E. B.; MINNETO, A.; VIOLIN, I.; BRAGA, R. S.; ANDRADE, E.; MIRIOT, S.; SCHNEIDER, D. S. L.; GODOI, M. F. S.; LUCCA, P. S. R. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estojo da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25 n. 3, 2006.

OLIVEIRA, S.F; COSTA, K.C.; JUNIOR, J.G.; SOUZA, S.C.; REGAILO, R.F.; FERNADES, T.R.L.; MELLA, E.A.C.; JUNIOR, S.E.M. Prevalência do uso e aceitação de medicamentos genéricos pela População de Maringá PR. **Iniciação Científica CESUMAR**. v. 07, n.02, p. 133-140, Jul.Dez, 2005.

PANIZ, V.M.V.; FASSA, A.G.; FACCHINI, L.A.; BERTOLDI, A.D.; PICCINI, R. X.; TOMASI, E.; THUMÉ, E.; SILVEIRA, D.S.; SIQUEIRA, F.V.; RODRIGUES, M.P. Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, fev, 2008.

PEIXOTO, M. M.; FREITAS, A. S. J.; SANTOS,C. A. A.; CAETITÉ, E. J. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana /BA. **Infarma**, v.16, n. 13, 2005.

PONTES, A. V. Estudo de equivalência farmacêutica de fármacos Antihipertensivos comercializados no programa farmácia popular do Brasil. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará. Ceará, 2009.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.

PUGENS, A.M., DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de Qualidade Total e Equivalência Farmacêutica de Três Apresentações de Captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia** v. 5, n. 1, p.

32-45, 2008.

QUENTALL, C.; ABREULL, J.C.; BOMTEMPOLL, J.V.; GADELHAL, C.A.G. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciênc. Saúde Coletiva** v.13 sup.0 Rio de Janeiro Abr. 2008.

SERAFIM, E.O.P.; VECCHIO, A.; GOMES, J.; MIRANDA, A.; MORENO, A.H.; LOFFREDO, L.M.C.; SALGADO, H.R.N; CHUNG, M.C. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.43 n.1 São Paulo jan./mar. 2007.

SOUZA, J.G.; GAITANI, C.M. **Controle de qualidade de diferentes formulações comerciais de comprimidos de diclofenaco de sódio.** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP. Acesso em 03 de novembro de 2009.

SUS. **Sistema Único de Saúde.** Disponível em: http://sus20anos.saude.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&catid=1%3Anacionais&id=1429%3Agenéricos-alcancam-18-das-vendas&Itemid=34. Acesso em 10 de setembro de 2009.