

Davi Rumel

Sérgio de Andrade Nishioka

Adélia Aparecida Marçal dos Santos

# Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor

## Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view

---

### RESUMO

A construção racional do arsenal terapêutico, considerando a necessidade do paciente, a segurança e a disponibilidade do medicamento, e o melhor custo-benefício pressupõem embasamento na tríade: segurança, eficácia e qualidade. Mas na prática diária, a efetividade do medicamento é o que mais influencia a decisão do prescriptor, que considera critérios que aumentem a adesão ao tratamento, tais como toxicidade relativa, conveniência de administração, custo e experiência de emprego. A entrada no mercado de novas moléculas para mesmos fins terapêuticos, acompanhada de grande publicidade, interfere no processo decisório do prescriptor, assim como práticas de bonificações da indústria para venda nos balcões das farmácias repercutem na decisão de compra do paciente. O confronto entre a conhecida variabilidade biológica dos seres humanos e a não similaridade absoluta entre medicamentos da mesma classe terapêutica ou mesmo medicamentos genéricos, tem impacto na lista individualizada de medicamentos, que deve englobar os conceitos de droga de primeira escolha e segunda escolha. O desconhecimento desta discussão por parte dos prescritores é determinante do uso irracional de medicamentos, um problema de saúde pública. Assim, o objetivo do trabalho foi apresentar aos prescritores de medicamentos informações que possam auxiliar na construção mais racional do arsenal terapêutico utilizado para seus pacientes, com base em experiência na regulação de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**DESCRITORES:** Prescrição de medicamentos. Uso de medicamentos. Medicamentos genéricos. Medicamentos similares. Auto-referência médica, ética.

---

### ABSTRACT

The rational construction of an essential drug list, considering the patient's need, drug safety, availability and the best cost-benefit ratio, is based on drug safety, efficacy and quality. However, in daily practice, the prescriber's decision is mostly influenced by drug effectiveness, following criteria that increase adherence to the treatment, such as relative drug toxicity, convenience, cost and prescriber's experience. In addition, frequent launching of new molecules for the same therapeutic indication, together with wide publicity targeting prescribers, interferes with the decision-making process. Similarly, the bonuses offered by the industry for over-the-counter drug sales interfere with the consumer's choice. The confrontation between known human biological

Agência Nacional de Vigilância Sanitária.  
Brasília, DF, Brasil

#### Correspondência | Correspondence:

Davi Rumel

Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
(Anvisa)

SEPN 515, bloco B, 3º andar, sala 4

70770-502 Brasília, DF, Brasil

E-mail: davi.rumel@anvisa.gov.br

Recebido: 24/3/2006 Aprovado: 17/5/2006

variability and the knowledge that there is no absolute similarity between drugs of the same therapeutic class, or even generic drugs, has an impact on the prescriber's drug list, which should include the concept of first and second choice drugs. Prescribers' unfamiliarity with these subjects is a determinant factor for irrational drug use: a public health issue. The objective of this study was to introduce to drug prescribers information that can help them building up a rational drug list for their patients, based on the National Health Surveillance Agency (Anvisa) experience of drug regulation.

**KEYWORDS:** Prescriptions, drug. Drug utilization. Drugs, generic. Similar drugs. Physician self-referral, ethics.

## INTRODUÇÃO

Há milhares de princípios ativos e associações no mercado de medicamentos e novas opções são oferecidas aos profissionais prescritores diariamente, dificultando a escolha do medicamento mais adequado para o paciente. A tarefa de diagnosticar a necessidade terapêutica do paciente e identificar os medicamentos disponíveis de melhor custo-benefício requer conhecimentos não oferecidos na formação dos profissionais de saúde.

O objetivo do presente trabalho foi apresentar aos prescritores de medicamentos informações que possam auxiliar na construção mais racional do arsenal terapêutico utilizado para seus pacientes, com base na experiência do trabalho com a regulação de medicamentos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

A aprovação de um registro de medicamento baseia-se na tríade: segurança, eficácia e qualidade. Os medicamentos são divididos em novos, similares, genéricos, fitoterápicos, homeopáticos, biológicos e específicos. Medicamentos novos (sintéticos ou biológicos) incluem aqueles com mecanismo de ação e/ou indicação terapêutica ainda não contemplados por outros princípios ativos, e aqueles com princípio ativo inédito, cuja indicação terapêutica já seja atendida – os *me-toos*. Genéricos são cópias de medicamentos novos que perderam a patente (medicamento de referência), “emprestando” resultados dos ensaios clínicos de eficácia e segurança do produto original, por meio da comprovação de equivalência farmacêutica (*in vitro*) e bioequivalência (*in vivo*). Similares são medicamentos-cópia existentes antes da Lei dos Genéricos (1999) que, a partir de maio de 2003, devem se assemelhar a genéricos, mediante apresentação daqueles mesmos testes, no momento de renovação do registro. A reno-

vação deve ser feita a cada cinco anos, no aniversário do registro do produto. Conhecer as características desses medicamentos é importante devido à possibilidade de intercambialidade\* entre produtos com equivalência terapêutica.

A equivalência terapêutica pode ser alcançada das seguintes formas: 1) ensaio clínico que comprove a eficácia e a segurança entre droga teste e droga referência; 2) ensaio clínico que comprove a mesma mensuração de uma propriedade farmacodinâmica das drogas; 3) teste de biodisponibilidade relativa, no qual são comparadas as curvas farmacocinéticas da droga teste e droga de referência (comprovação de bioequivalência); ou 4) testes *in vitro* que comprovem equivalência farmacêutica, demonstrando as mesmas especificações farmacotécnicas dos produtos teste e referência.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos definem equivalentes terapêuticos de forma semelhante.<sup>2</sup>

A intercambialidade inclui a escolha de um medicamento entre dois ou mais para os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos. Medicamentos com ação farmacodinâmica similar são freqüentemente agrupados na mesma classe terapêutica, cuja designação é útil ao aprendizado de terapêutica clínica. Medicamentos da mesma classe terapêutica não necessariamente garantem a mesma eficácia e segurança, mas diversos casos mostram cientificamente que sim.<sup>11</sup>

A Anvisa exige comprovação de equivalência terapêutica para todos os medicamentos de uso oral e venda sob prescrição médica, por meio de demonstração de bioequivalência por testes *in vivo* de biodisponibilidade relativa. Para os medicamentos de

\*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 a Intercambialidade indica a possibilidade de substituição de um medicamento por outro equivalente terapêutico receitado pelo prescritor.

uso não oral e oral de venda sem prescrição médica, a equivalência terapêutica é demonstrada somente por testes *in vitro* de equivalência farmacêutica. Aprovados nesses testes, os produtos são considerados genéricos e intercambiáveis no balcão da farmácia, a menos que o prescritor (médico ou dentista) explicitamente requisiute a não substituição.

Para a prescrição racional de medicamentos e sua intercambialidade é necessário um método de seleção de medicamentos, como o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>15</sup> A OMS preconiza que o prescritor seja treinado a selecionar um conjunto de medicamentos necessários à sua prática clínica e mantenha-se fiel à sua lista, conhecendo bem o uso destes medicamentos entre seus pacientes.

Acrescenta-se a essa proposta a ampla divulgação de Guias de Práticas Clínicas e Normas Terapêuticas, como fonte principal de pesquisa para a confecção da lista individualizada de medicamentos do prescritor. Cabe ainda, nesse processo de seleção, o conhecimento dos fármacos escolhidos pela OMS\* e pelo Ministério da Saúde (MS)\*\* para comporem a Lista de Medicamentos Essenciais, elaborada por especialistas que identificam medicamentos de baixo custo e alta efetividade para as doenças mais prevalentes.

Na ausência de Normas Terapêuticas, o consenso entre clínicos de mesma especialidade representa avanço diante de iniciativas individuais, desde que não se baseie em prospectos da indústria farmacêutica e resumos de bulas editados em guias terapêuticos comerciais, material comum no Brasil.\*\*\*

### **Intercambialidade entre medicamentos de mesma classe terapêutica**

Especialistas estimam que para cada medicamento, em média, 30% dos pacientes tratados apresentem efeitos benéficos, 30% não apresentem efeitos benéficos destacáveis, 10% apresentem apenas efeitos colaterais e 30% abandonem o tratamento por falta de efeitos benéficos ou devido a efeitos colaterais.<sup>14</sup> A variação genética das enzimas que metabolizam os fármacos e dos receptores podem explicar parcialmente tamanha variabilidade interindividual.

A intercambialidade no processo decisório dos prescritores é influenciada pela efetividade (resultado em condições reais), e não pela diferença em eficácia

(resultado em condições controladas), considerando critérios que aumentam a adesão a tratamento, como toxicidade relativa; conveniência de via de administração e intervalo entre doses para o paciente; custo e experiência de emprego.

Um exemplo: estatinas e inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA) apresentam a mesma eficácia, uma vez alcançada a dose de manutenção para estabilidade do efeito clínico desejado em um indivíduo.<sup>7</sup> Devido à grande variação interindividual de seus efeitos colaterais, somente o prescritor que acompanha o paciente tem condições de substituir um medicamento. Numa revisão recente do uso de dois diuréticos tiazídicos,<sup>5</sup> observou-se o mesmo o impacto na redução da pressão arterial, apesar de suas diferenças na farmacodinâmica e farmacocinética. Os autores sugerem a expressão “equivalência de dose” para este fenômeno, que ocorre entre dois medicamentos de mesma classe terapêutica.

Na busca por informações, vieses de publicação ressaltando as diferenças entre medicamentos da mesma classe terapêutica desestimulam a intercambialidade.<sup>9</sup> Em artigo<sup>6</sup> cujo título sugere falta de intercambialidade terapêutica entre medicamentos de mesma classe, concluiu-se que todos foram bem tolerados e apresentaram incidência similar de eventos adversos. Algumas indústrias promovem produtos como o diclofenaco sódico e o diclofenaco potássico, virtualmente iguais em termos de farmacocinética e farmacodinâmica.

A intercambialidade no processo decisório do prescritor é também influenciada pela constante entrada no mercado de novas moléculas para mesmos fins terapêuticos (*me-toos*) acompanhadas de grande publicidade, sugerindo que produto novo é melhor do que os disponíveis no mercado.

Do ponto de vista regulatório, é difícil negar que um *me-too* possa trazer benefício adicional a certos paciente. Esse tipo de medicamento pode aumentar a concorrência no mercado, ampliar o acesso e gerar maior conhecimento sobre uma classe terapêutica e seu uso em diferentes grupos populacionais. Somente o tempo e a farmacovigilância poderão indicar a efetividade e o perfil de segurança de cada droga. Estudo randomizado, duplo cego, comparou a eficácia de duas estatinas *me-toos* em pacientes diabéticos.<sup>3</sup> Esse estudo, realizado anos depois da comercia-

\*Organização Mundial da Saúde. WHO Model List of Essential Medicines. Disponível em <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html> [acesso em set 2005]

\*\*Ministério da Saúde - RENAME, 3ª edição, 2002. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/renome02.pdf#search=%22RENAME%22> [acesso em set 2006]

\*\*\*Daisson JT. Influência da propaganda da indústria farmacêutica na prescrição de medicamentos em escolas de medicina: a experiência em Tubarão, Santa Catarina [dissertação de mestrado]. Tubarão: Universidade do Sul de Santa Catarina; 2005.

lização destas duas estatinas, mostrou maior eficácia e menor necessidade de ajuste de dose para uma das estatinas para a sub-população de diabéticos.

Tais controvérsias podem ser esclarecidas em ensaios clínicos comparativos, que são raros, pois envolvem o risco de se evidenciar que o produto de uma indústria é inferior ao da concorrente. Uma alternativa são os estudos de farmacoepidemiologia e farmacoeconomia, cujo objetivo é identificar produtos da mesma classe terapêutica com margem de segurança pior ou custo-efetividade menor para orientar agências reguladoras ou seguradoras a retirarem ou substituírem os medicamentos. Esses estudos, geralmente financiados por prestadoras de serviços de saúde ou agências governamentais, requerem grandes e confiáveis bases de dados e são sujeitos a viés de prescrição – associação entre prescrição de um medicamento e gravidade da doença. Isto é, se os prescritores sistematicamente escolhem um medicamento para pacientes mais graves, este estará mais associado a eventos adversos mais graves. Este viés pode ser minimizado mediante análise de regressão logística múltipla dos dados. Pesquisas de risco/benefício comparativas entre drogas, difundidas à classe médica, reduzem o tempo de vida de drogas menos eficazes no mercado.

Um exemplo de ensaio clínico comparativo é o *The Anihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*,<sup>1</sup> que envolveu 33.357 participantes em 623 serviços de saúde nos Estados Unidos. Como os Guias de Práticas Clínicas preconizam o início do tratamento de hipertensos com um diurético ou beta bloqueador ou inibidor da ECA, os pesquisadores randomizaram de forma duplo cega os grupos de pacientes para cada um destes medicamentos. Após oito anos de seguimento, concluiu-se que, para várias medidas de efeito intermediárias, não houve diferença de resposta entre os grupos, e para medidas de efeito final, o diurético foi melhor para prevenir mortes por acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva. Cabe destacar a diferença de preço entre estes três produtos e que o medicamento mais antigo do mercado é o mais barato. Apesar de este estudo ter sido publicado em 2002, guias de prática clínica como as diretrizes clínicas da Associação Médica Brasileira não incorporaram estes resultados até o momento.\*

No entanto, as agências reguladoras do mundo todo aceitam ensaio clínico contra placebo para aprovar medicamentos novos, sem exigir estudos comparati-

vos com medicamentos disponíveis no mercado para os mesmos fins terapêuticos, exceto para doenças graves. Daí a importância desses comparativos para elaborar a lista individualizada de medicamentos. Não basta apenas usar as informações dos ensaios clínicos necessárias ao registro.

Além de identificar a necessidade terapêutica do paciente e a intercambialidade de medicamentos, o prescritor deve considerar as diferenças de preços. O preço dos medicamentos deve ter controle público e o tabelamento deve ser responsabilidade do Governo. A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)\*\* do Brasil exerce este importante papel. A Resolução n. 2 proíbe preço de produto para moléculas novas sem vantagem terapêutica sobre medicamentos existentes no mercado. Esta Resolução não é retroativa, impedindo rebaixamento do preço de *me-toos* que conseguiram o preço como medicamento novo antes de 5/3/2004. Assim, apesar dessa iniciativa para controlar preços de medicamentos no Brasil, ainda há diferenças de preços de medicamentos de efetividade semelhante para as mesmas indicações terapêuticas.

#### **Intercambialidade entre medicamentos com mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica**

Recentemente, um estudo mediu tendências de comportamento entre prescritores que se deparavam com modificações na resposta clínica ao intercambiarem medicamentos.<sup>18</sup> Mais da metade da pequena percentagem de prescritores que responderam ao questionário foram desfavoráveis aos genéricos e se posicionaram contra intercambiar o medicamento por eles prescrito. Neurologistas com pacientes que tomavam o medicamento de referência também tiveram pacientes com eventos adversos, mas estes foram atribuídos à história natural da doença ou à não aderência ao tratamento e não foram reportados. Entre pacientes com tratamento substituído por genéricos, as intercorrências foram atribuídas ao medicamento genérico e foram reportadas. Apesar das limitações, pode-se concluir nesse exemplo, que a troca sem autorização do prescritor, não é bem vista por alguns clínicos.

Um produto genérico é intercambiável na maioria das vezes, mas há exceções somente identificadas na prática clínica. Para obter registro de um medicamento injetável genérico, é necessária a comprovação de equivalência farmacêutica, mas não a de equivalência terapêutica, pois geralmente uma condição im-

\*Associação Médica Brasileira; Conselho federal de Medicina. Diretrizes Médicas. Disponível em [http://www.projetodiretrizes.org.br/novas\\_diretrizes.php](http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php) [acesso em out 2005]

\*\*Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Monitoramento e Regulação de Mercado. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/index.htm> [acesso em set 2006]

plica na outra. Entretanto, existem situações, nas quais determinado medicamento pode apresentar resposta terapêutica diferente do esperado. Esses casos podem ser detectados por meio da farmacovigilância, após o uso do medicamento em larga escala. Exemplo: dois hipnóticos têm tempos de indução de sono distintos, decorrentes de diferenças farmacodinâmicas. Uma explicação possível se deve à proporção de isômeros dextro e levo, um deles mais potente que o outro. A mensuração da isomeria não faz parte dos testes de equivalência farmacêutica de rotina.

Outro exemplo são medicamentos para os quais pequenos ajustes de dosagem em um paciente podem afetar a eficácia ou implicar em toxicidade do produto. Nesses casos, a troca de medicamentos de mesmo princípio ativo após ajuste da dose pode colocar o paciente em risco de sub ou superdosagem. Em estudos de bioequivalência, há uma margem de variação aceitável (20%) entre os parâmetros de comparação entre o medicamento genérico e o de referência.\* Nos casos citados, essa variabilidade, mesmo baixa, pode alterar a resposta clínica, exigindo novo período de adaptação e ajuste. Portanto, ajustada a dose, é desaconselhável trocar o produto em uso, seja medicamento de referência ou genérico. Fazem parte deste grupo medicamentos para reposição hormonal e anticoncepcionais.

Exemplos adicionais envolvem estudos<sup>13,16</sup> sobre o controle do efeito clínico de drogas com grande variabilidade intra e interindividual, como a clozapina, usada no tratamento da esquizofrenia, e a varfarina, um anticoagulante oral.

Por outro lado, estudo com a ciclosporina,<sup>8</sup> outro medicamento de janela terapêutica estreita confirmou bioequivalência entre o medicamento de referência e o genérico em dose de equilíbrio em pacientes, sem variação intra e interindividual significativa, indicando a possibilidade de intercambialidade entre medicamento genérico e de referência. Visando minorar o impacto da variabilidade interindividual em estudos de bioequivalência de medicamentos com janela terapêutica estreita, o *Health Canada* (Ministério da Saúde canadense), reduziu a margem de variação aceitável entre os parâmetros a serem comparados nos estudos de bioequivalência desses medicamentos. Porém, membros da *Canadian Society for Pharmaceutical Sciences*, sugerem testes desses medicamentos sob condições clínicas (e não em jovens saudáveis, como usualmente ocorre nos testes de biodisponibilidade relativa) para avaliar com maior precisão as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas das formulações.<sup>17</sup> Essa

discussão envolve os mesmos conceitos utilizados em epidemiologia de significância estatística e significância clínica.<sup>12</sup>

Um produto reprovado em teste de biodisponibilidade relativa pode ser intercambiável se a razão de reprovação for devido à variação de concentração máxima plasmática acima dos limites estatísticos preconizados em legislação, de um produto de janela terapêutica ampla. Nessa situação, deve-se justificar que a variação encontrada não tem impacto clínico, com base em estudos anteriores sobre o princípio ativo, ou recorre-se a novo ensaio clínico, mensurando ação farmacodinâmica ou efeito clínico, para a comprovação da equivalência terapêutica.

A aprovação de um genérico por teste de bioequivalência só comprova intercambialidade entre este genérico específico da empresa X com o medicamento de referência. A realização do mesmo teste entre dois genéricos não garante que seja verificada bioequivalência. Portanto, não se pode inferir intercambialidade entre dois genéricos, que podem diferir na eficácia terapêutica ou ocorrência de eventos adversos em alguns pacientes. Os clínicos devem estar atentos para esse fato, pois a prescrição por nome genérico não garante a continuidade do tratamento com o mesmo produto. Os responsáveis por compras em hospitais públicos, obrigados a comprar lotes de medicamentos pelo menor preço, deveriam avisar o corpo clínico da troca de empresa fornecedora e manter um estoque estratégico para pacientes com doenças crônicas que apresentem problemas que possam ser atribuídos à troca do medicamento (medida relevante em hospitais psiquiátricos).

Além dos genéricos, os biossimilares ou *follow-on biologics* – cópias de medicamentos biológicos, com mesma molécula, indicação terapêutica, eficácia e segurança – podem ser intercambiáveis.<sup>7</sup> Exemplo desses produtos são as vacinas contra a hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenzae* b, e a DTP acelular.<sup>4,10</sup>

### Ponto de vista do consumidor

Na hora da compra, a intercambialidade é legal nos locais de dispensação entre produtos com e sem marca (genérico com rotulagem específica de identificação). Medicamentos similares também acabam sendo intercambiáveis com genéricos ou novos prescritos, em desrespeito ao prescritor e às normas regulatórias vigentes.

Pesquisa realizada em 2004 pela Associação Brasileira

\*Bueno MM. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2005.

das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pró-Genéricos)\* com amostra de 900 consumidores de quatro capitais brasileiras identificou que 30% dos consumidores desconheciam o que era medicamento similar e 78%, medicamento de referência. A maioria dos consumidores (88%) opta pelo preço mais baixo e 76% deles respeita a prescrição. Somente 19% mencionaram o genérico como primeira opção para compra, e 12% escolhem segundo a opinião do balconista ou farmacêutico.

A comercialização de produtos apenas com seus nomes genéricos acabaria com a necessidade de propaganda. Porém, a disponibilidade de medicamentos genéricos na farmácia sofre interferência de distribuidoras e redes de farmácia podem favorecer certas empresas. Por outro lado, a intercambialidade na farmácia por medicamentos similares é influenciada por balconistas e/ou donos de farmácia que recebem bonificação pela venda dos produtos de algumas indústrias.

A procura do medicamento mais barato pelo consumidor envolve a intercambialidade do medicamento industrializado pelo manipulado. Em muitos países, o papel das farmácias de manipulação é complementar ao da indústria. Manipulam-se produtos quando não há formulação industrializada em concentrações ou formas adequadas a pacientes cujo estado clínico exige medicação que foge à padronização. É impossível garantir o mesmo controle de qualidade de uma indústria moderna para um medicamento produzido artesanalmente. O uso do medicamento manipulado deveria ser exceção justificada clínica ou farmacotecnicamente.

A diferença de preços entre medicamentos industrializados e manipulados pode ser explicada: pelo preço e qualidade de matérias-primas utilizadas; pelos custos do controle de qualidade exigido às indústrias; pelas diferenças no recolhimento de impostos, de controle mais difícil no varejo; e diferenças nos gastos com publicidade. Em qualquer segmento da economia, não é esperado que o produto individualizado tenha preços inferiores aos produzidos em grande quantidade, pois a economia de escala inclui desde a negociação de preços com fornecedores até a confecção de embalagens e testes de qualidade.

A intercambialidade pelo produto manipulado não se restringe à busca por menores preços pelo consumidor. A facilidade para comercializar produtos artesanais, com propriedades sem comprovação científica, e a publicidade direta aos profissionais funcionam como indutores para a prescrição de medicamentos manipulados, especialmente quando o

prescritor não possui conhecimentos adequados de farmacotécnica.

Para o consumidor, preço é a principal razão para a intercambialidade. Assim, o prescritor deve conhecer os preços dos medicamentos de sua lista individualizada, para evitar a intercambialidade pelo paciente na hora da compra e resultados terapêuticos fora do esperado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comprovação de equivalência terapêutica por testes *in vitro* ou ensaios clínicos permite que produtos-cópia se apropriem dos resultados de estudos sobre eficácia e segurança realizados durante o desenvolvimento do produto de referência, encerrado o prazo de sua patente. A vinculação do conceito de equivalência terapêutica ao conceito de intercambialidade não tem impacto sobre a maioria dos consumidores, que optam pelo medicamento mais barato de mesmo princípio ativo, ainda que não seja um equivalente terapêutico. A intercambialidade impacta negativamente os prescritores, quando seus produtos são trocados na farmácia sem sua expressa autorização. Por outro lado, teve impacto positivo em gestores de políticas públicas, pois os genéricos ampliaram o acesso a medicamentos de qualidade.

Atualmente no Brasil, genérico significa cópia assegurada de qualidade quando registrado na Anvisa. Similares ainda não passaram pelo mesmo rigor de provas de qualidade, mas todos os fabricados a partir de novembro de 2009 terão passado por teste de equivalência farmacêutica (teste *in vitro*) e os antibióticos, antineoplásicos e antiretrovirais de uso oral terão passado por teste de biodisponibilidade relativa (teste *in vivo*). Até outubro de 2014 todas as demais classes terapêuticas de uso oral terão passado pelos mesmos testes.

Definida a lista individualizada de medicamentos, médicos e dentistas devem prescrever genéricos e cobrar da Anvisa controle efetivo de qualidade de medicamentos. Um desvio de qualidade pode ocorrer em medicamentos de referência ou genéricos. A intercambialidade de medicamentos é uma ação legal, definida na Lei n. 9.787 de 10/2/1999, quando um medicamento de marca for substituído por um genérico, salvo restrições expressas pelo prescritor. No caso de medicamentos de janela terapêutica estreita e alta variabilidade interindividual e/ou que necessitem de ajuste de dose, o tratamento poderia começar com um genérico ou com o medicamento de referência, devendo o profissional prescritor expressar na receita o pedido de não intercambialidade nas receitas subsequentes.

\*Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. Pró-genéricos. Disponível em <http://www.progenericos.org.br/jornal/coletiva.pdf> [acesso em set 2005]

Para facilitar a confecção das listas individualizadas dos medicamentos deveria ser criado um banco de dados com entradas por indicação terapêutica, identificação dos princípios ativos de primeira e segunda escolha, acesso a revisões sobre evidências clínicas, preços e dados de resistência antimicrobiana para os antibióticos. No Brasil, a Anvisa está comprometida com esta iniciativa. Há endereços eletrônicos que permitem a busca por indicação terapêutica de fontes acadêmicas ou governamentais.\*

Devido à variabilidade biológica entre humanos e a não similaridade absoluta entre medicamentos da mesma classe terapêutica ou mesmo genéricos, as diferenças dos efeitos de medicamentos semelhantes se

estabelecerá empiricamente. A lista individualizada de medicamentos deve englobar os conceitos de droga de primeira e segunda escolha, para contemplar a variabilidade biológica.

Os prescritores devem conhecer farmacotécnica, farmacocinética, farmacodinâmica, farmacogenética e entender a diferença entre medicamentos inovadores, genéricos, similares e manipulados, para reduzir erros e aumentar a probabilidade de cura de seus pacientes.

O Sistema Único de Saúde está no caminho correto ao trocar o atendimento de urgência pelo médico de família, pois sem acompanhamento do paciente, não há como alcançar a prescrição racional.

## REFERÊNCIAS

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.
2. Arias TD. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 1999.
3. Berne C, Siewert-Delle A, URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc diabetol*. 2005;4:7.
4. Bovier PA, Farinelli T, Loutan L. Intercangeability and tolerability of a virosomal and an aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005;23:2424-9.
5. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone, evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004;43:4-9.
6. Chong PH. Lack of therapeutic interchangeability of HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1907-17.
7. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Kramer I, Rambourg P, et al. Biosimilar, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib Nephrol*. 2005;149:287-94.
8. David-Neto E, Kakehashi E, Alves CF, Pereira LM, Castro MCR, Mattos RM, et al. Bioequivalence of a new cyclosporine A formulation to Neoral. *Ther Drug Monit*. 2004;26:53-7.
9. Devlin JW, Welage LS, Olsen KM. Proton pump inhibitor formulary considerations in the acutely ill: pharmacology, pharmacodynamics and available formulations. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1667-77.
10. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11 Suppl):S23-9.
11. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet*. 1999;354(9185):1202-4.
12. Hennekens CH, Buring JE. Issues in interpreting results of tests of statistical significance. In: Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston (MA): Little, Brown; 1987. p. 257-8.
13. Lam YWF, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparisões and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 5:18-22.
14. Maitland-van der Zee AH, Boer A, Leufkens HGM. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. *Eur J Pharmacol*. 2000;410(2-3):121-30.
15. Organização Mundial da Saúde. Guia para a boa prescrição médica. Porto Alegre: Artmed; 1988.
16. Palylyk-Colwell E, Jamali F, Dryden W, Friesen E, Koven S, Mohamed I, et al. Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs: Canadian Society for Pharmaceutical Sciences discussion. *J Pharm Pharm Sci*. 1998;1:2-7.
17. Vercaigne LM, Zhanel GG. Clinical significance of bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs: focus on wafarins. *J Pharm Pharm Sci*. 1998;1(3):92-4.
18. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5:995-8.

\*National Health Services. National Electronic Library for Medicines. Disponível em <http://www.druginfzone.nhs.uk/home/default.aspx> [acesso em set 2005]