

Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil

Challenges to the drug quality control in Brazil

Cristiane Barata-Silva¹, Rachel Ann Hauser-Davis²,
André Luiz Oliveira da Silva^{3,4}, Josino Costa Moreira⁵

Resumo

Introdução: O desenvolvimento científico e tecnológico, assim como a adoção de políticas públicas voltadas à redução do custo dos medicamentos, tem ampliado o acesso da população a alternativas terapêuticas, as quais incluem medicamentos genéricos, biossimilares, nanomedicamentos e complexos não biológicos. As categorias já comercializadas exigem procedimentos próprios para a garantia de sua qualidade, eficácia terapêutica e segurança. Nesse contexto, o presente estudo procura realizar uma avaliação do cenário atual no Brasil sobre esse tema, apontando para situações que certamente terão de ser enfrentadas em um futuro próximo. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento de dados nas bases eletrônicas MEDLINE, PubMed e SCIELO, buscando artigos originais, tanto em português quanto em inglês, indexados retrospectivamente até 1999. Foram utilizados termos de busca relevantes em língua portuguesa e inglesa. Mais de 50 artigos científicos foram encontrados. **Resultados e Discussão:** A maioria dos artigos avaliados aponta problemas tanto na fabricação quanto no controle de medicamentos genéricos e biossimilares, seja no mercado internacional, seja no nacional. No entanto, novas formas medicamentosas estão sendo criadas e necessitam do desenvolvimento de legislação e de metodologias específicas para a garantia da qualidade desses produtos. Uma avaliação do atual sistema brasileiro de registro e controle da qualidade aponta falhas e, especialmente, falta de uma farmacovigilância mais bem estruturada e ativa no país. **Conclusão:** O atual cenário demonstra que os órgãos responsáveis no país necessitam rever a atual sistemática utilizada na fabricação e controle de medicamentos e aprimorá-la, bem como se preparar para o enfrentamento de outras demandas, algumas ainda mais complexas, que já se encontram em desenvolvimento.

Palavras-chave: medicamentos de referência; medicamentos genéricos; medicamentos similares; biossimilares; Vigilância Sanitária.

Abstract

Introduction: Scientific and technological development, as well as the adoption of public policies aiming drugs cost reduction, has broadened the population's access to therapeutic alternatives. These alternatives include generic drugs, biosimilars, nanomedicines and non-biological complexes. Already marketed categories require their own procedures to guarantee their quality, therapeutic efficacy and safety. This article assesses the current Brazilian scenario in this regard, pointing to situations that will surely have to be addressed in a near future. **Methodology:** Data was obtained in the electronic databases MEDLINE, PubMed and SCIELO, searching for original articles, both Portuguese and English, retrospectively indexed back to 1999 using relevant search terms, both in English and in Portuguese. More than 50 scientific articles were found. **Results and Discussion:** Most of the evaluated

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Trabalho realizado na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Cristiane Barata-Silva - Av. Leopoldo Bulhões, 1480 - Manguinhos - CEP: 21401-210 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil -

Email: cristianebarata@hotmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

articles point to problems both in the manufacture and in the control of generic and biosimilar drugs. In fact, scientific publications have proven these problems in the most varied markets including Brazilian. On the other hand, new drug forms are being created and need the development of legislation and specific methodologies to guarantee the quality of these products. An evaluation of the current Brazilian system of registration and quality control points out some flaws and especially the lack of a better structured and active pharmacovigilance in the country. **Conclusion:** The current scenario demonstrates the need of the responsible organs in the country to review the current system and improve it, as well as to prepare for the confrontation with other, even more complex, demands that are already under development.

Keywords: drug reference; generic drugs; similar drugs; biosimilars; Health Surveillance.

INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem colocado à disposição dos consumidores e profissionais da saúde inúmeras alternativas farmacêuticas, as quais vão desde novos produtos (medicamentos complexos não biológicos) a alternativas mais econômicas e tradicionais (genéricos, similares e biossimilares), além de novas formas de liberação (maioria dos nanomedicamentos). Entre essas alternativas, algumas, como os genéricos, já são conhecidas, estão disponíveis no mercado há alguns anos e, de fato, vêm sendo cada vez mais consumidas, inclusive no Brasil, em detrimento aos de referência¹, enquanto outras, como os medicamentos complexos não biológicos, são bastante recentes e ainda carecem de regulamentação. Essas contribuições têm sido importantes para facilitar o acesso aos tratamentos de saúde, pois, muitas vezes, tornam os medicamentos mais baratos e, portanto, mais facilmente acessíveis à grande parte da população brasileira, além de apresentarem maior eficiência e segurança.

A Política de Regulamentação de Medicamentos, que foi implementada em 2004 no Brasil, lida com as regras aplicadas ao controle do mercado de medicamentos. Essa política está fundamentada no reconhecimento de três categorias principais para registro de medicamentos, qualidade, controle da matéria-prima, redefinição da categoria de venda, Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC), assimetria de informação e falsa propaganda, controle de venda de psicotrópicos, estratégias para facilitar o acesso a medicamentos pela população, informatização e desburocratização, monitoramento do mercado, redução de associações irracionais e fiscalização quanto a nomes comerciais².

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³,

[...] a alternativa farmacêutica refere-se a medicamentos que possuem o mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, forma farmacêutica, natureza química (éster, sal, base), porém, oferecendo a mesma atividade terapêutica, como, por exemplo, tetraciclina fosfato e tetraciclina cloridrato, ambos equivalentes à 250 mg de tetraciclina base.

Já a alternativa terapêutica compreende “[...] medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para um

mesmo objetivo terapêutico ou clínico, e apresentam o mesmo efeito terapêutico”³.

Levando-se em conta essas definições, os medicamentos genéricos encaixam-se na classificação de alternativa farmacêutica e foram regulamentados pela ANVISA em 1999, estabelecendo um novo padrão para o desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil¹. Os medicamentos genéricos são produzidos a partir do momento em que a patente de uma substância medicamentosa expira. Isso acontece quando a empresa detentora da patente, normalmente aquela que desenvolveu o medicamento, promoveu seus testes de eficácia e segurança, registrou e explorou sua comercialização por um dado tempo. Após esse período, a empresa perde esse direito.

Com relação aos medicamentos biossimilares, complexos não biológicos ou nanoengenheirados, a ANVISA, responsável pela concessão e a renovação de registro de medicamentos, aplica a RDC nº 554, que trata do registro de produtos biológicos de maneira abrangente, compreendendo tanto os biomedicamentos quanto os anticorpos, pois a RDC nº 60 da ANVISA não traz nenhuma menção a respeito desses medicamentos⁴.

Já os medicamentos biossimilares com preendem moléculas estruturalmente muito mais complexas que os medicamentos sintéticos⁵. Elas são, em sua grande maioria, macromoléculas com um número relativamente elevado de aminoácidos, arranjadas em estruturas tridimensionais constituídas por cadeias complexas e enoveladas.

Com relação à produção de nanomedicamentos, existe uma razoável variabilidade de materiais nanoparticulados, que vão desde lipídios a metais e polímeros que podem ser utilizados. Nesses dispositivos, em geral, as moléculas farmacêuticas, pró-drogas ou outro material de interesse são ligadas à superfície de nanomateriais biocompatíveis e liberadas de acordo com programas preestabelecidos. Esses nanomedicamentos são capazes de atravessar as membranas biológicas e liberar a substância medicamentosa nos tecidos ou células doentes⁶.

Recentemente, uma nova categoria de substâncias também tem sido utilizada na medicina. Elas são produtos complexos, diferentes dos fármacos convencionais, constituídas por múltiplas estruturas que funcionam como um ingrediente farmacêutico,

que não podem ser isoladas, caracterizadas e descritas por meio de suas propriedades físico-químicas, pois estas ainda não são totalmente caracterizáveis⁷.

Como não poderia deixar de ser, a segurança de um medicamento, seja qual for sua classe, está intimamente relacionada à sua qualidade, embora esse parâmetro não seja o único a ser levado em conta. Enquanto a qualidade envolve a comparação com um padrão, a segurança engloba ainda uma série de outros aspectos. A mortalidade e a morbidade, por exemplo, associados à segurança medicamentosa, são os problemas mais sérios resultantes do uso de medicamentos. Esses desfechos dependem de causas intrínsecas (por exemplo, polimorfismo das enzimas de metabolização, genética, dieta, entre outros) e extrínsecas ao organismo, como aquelas referentes aos processos utilizados na fabricação e capazes de influenciar a qualidade e a composição do medicamento. As causas intrínsecas estão relacionadas a reações adversas e resultam da ineficiência dos testes toxicológicos utilizados na etapa de pré-comercialização do medicamento, como testes realizados em animais, que não garantem a segurança de um medicamento para uso humano. Além disso, o número de pacientes submetidos aos ensaios pré-clínicos e clínicos é limitado, dificultando ou mesmo inviabilizando a identificação de reações raras e de grupos populacionais suscetíveis. Soma-se a isso o pouco conhecimento das interações medicamentosas⁸.

Assim, verifica-se que qualquer alternativa terapêutica pode trazer consigo problemas, alguns ainda não totalmente equacionados, principalmente nos países em desenvolvimento. Dessa forma, o presente artigo procura fazer uma avaliação do cenário da garantia da qualidade dos medicamentos do mercado brasileiro na atualidade, apontando para situações que certamente terão de ser enfrentadas muito em breve.

METODOLOGIA

Para este estudo, foram consultadas, em 2016, as bases de dados eletrônicas MEDLINE, PubMed e SCIELO, as quais possuem ampla abrangência, possibilitando a inclusão de todos os artigos originais indexados retrospectivamente até 1999, quando os produtos genéricos foram disponibilizados ao mercado brasileiros. Foram utilizados os seguintes termos de busca e suas versões em inglês: “medicamento combinado com genérico”, “similares”, “biossimilares”, “nanomedicamentos”, “revisão”, “efeitos adversos”, “vigilância sanitária” e “legislação”. Foram contemplados artigos tanto em inglês como em português, desde que disponibilizados eletronicamente na íntegra no portal de periódicos da CAPES. Ao fim das pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas manualmente.

A busca resultou em um total de 50 artigos, os quais foram qualificados de acordo com os seus resumos como possíveis candidatos a fornecer embasamentos técnico-científicos para

esta revisão, por meio de estudos observacionais (estudos de caso-controle e de coorte) ou de estudos que compilavam informações relevantes sobre o assunto em forma de revisões. Os artigos que não apresentavam a metodologia adotada para obtenção dos resultados de forma clara e/ou não disponíveis na íntegra foram excluídos da análise.

Os resumos dos artigos obtidos foram compilados, analisados e classificados separadamente, por dois pesquisadores, como “fora do escopo” ou “dentro do escopo”. Após a leitura completa de cada resumo, 38 artigos foram selecionados e utilizados como base teórica para a elaboração do presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os produtos genéricos se encontram disponíveis no mercado brasileiro desde 1999, com a promulgação da Lei nº 9.787, que teve como objetivo a implementação de uma política consistente de facilitar o acesso a tratamentos medicamentosos no país.

Isso parece ter sido alcançado, pois, de acordo com a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pró-Genéricos), a comercialização desse tipo de medicamento no Brasil cresceu 12,3% no primeiro semestre de 2015, atingindo um total de vendas de 467,3 milhões de unidades, correspondendo a R\$ 9,1 bilhões⁹. Esse crescimento é superior àquele observado para os medicamentos não genéricos. De fato, tem-se notado uma mudança de comportamento do consumidor de medicamentos no Brasil, evidenciando um crescente consumo de medicamentos genéricos em detrimento dos de referência, como já mencionado¹.

Esse aumento se deve, principalmente, à diminuição dos custos desses medicamentos que apresentam, em média, preços no mínimo 35% menores que os dos medicamentos “de marca ou de referência”, como são denominados os medicamentos comercializados pelos laboratórios que os desenvolveram desde suas pesquisas iniciais até a aprovação final pelos órgãos governamentais responsáveis por seus registros¹.

No período compreendido entre janeiro de 2000 e agosto de 2016, 4.661 medicamentos genéricos foram registrados no Brasil, dos quais 3.800 registros são ainda válidos¹⁰. Um dos objetivos maiores desse aumento de oferta terapêutica é a diminuição do custo final dos tratamentos médicos que seria obtido pela substituição de um medicamento mais caro por outro bioequivalente mais barato. No entanto, os medicamentos genéricos, desde sua oferta inicial, sofreram – e ainda sofrem – uma desconfiança muito grande por parte dos usuários⁴.

No Brasil, tanto a concessão quanto a renovação de registro de medicamentos são regulados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), obedecendo à RDC nº 60¹¹. No entanto, essa RDC não traz nenhuma menção aos medicamentos biossimilares, complexos não biológicos ou nanoengenheirados. Portanto, no caso do registro dos biossimilares, a ANVISA aplica

a RDC nº 55¹⁰, que trata do registro de produtos biológicos de maneira abrangente, compreendendo tanto os biomedicamentos quanto os anticorpos. Essas substâncias possuem propriedades físico-químicas bem mais complexas que moléculas pequenas e são mais sensíveis a variações do meio em que se encontram, o que pode se refletir em suas atividades terapêuticas. De fato, uma simples alteração em uma de suas cadeias, como as modificações pós-traducionais (por exemplo, fosforilação, metilação, sulfatação, formação de ligações -S-S-), ou a presença de impurezas ou de orientação espacial de um grupo funcional poderá modificar a segurança e a eficácia terapêutica/resposta imunogênica dessas moléculas¹².

Devido a esses fatores, os métodos químicos normalmente utilizados para controle da qualidade de medicamentos sintéticos ou semissintéticos não são suficientes para prever ou garantir suas atividades biológicas.

As tecnologias analíticas disponíveis para análise de bioequivalência entre biomoléculas biológicas têm evoluído rapidamente e aumentam a cada dia. Porém, o conhecimento das propriedades físico-químicas e dos resultados de testes *in vitro* ou mesmo *in vivo* em modelos animais ainda não é o suficiente para a compreensão do pleno funcionamento e efeitos de um biofármaco no organismo vivo. Em outras palavras, atualmente, somente testes clínicos podem fornecer esses resultados¹³.

Para os nanomedicamentos e para os complexos não biológicos, a situação é ainda mais crítica, pois não há qualquer regulamentação para a análise desses produtos no Brasil¹⁴.

A Tabela 1 apresenta algumas diferenças entre os produtos farmacêuticos de origem sintética ou semissintética (produtos de referência e genéricos), bioequivalentes e complexos não biológicos. Os nanomedicamentos não foram incluídos nessa

tabela por serem apenas uma nova forma farmacêutica destinada à liberação dirigida dos fármacos.

Os medicamentos genéricos

Como estabelecido na RDC nº 17/2007 (alterada pela RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014)¹¹, existem diferenças entre os produtos genéricos e os similares, além de distinções entre essas duas categorias para os medicamentos de referência, como apresentado na Tabela 1. Essas diferenças serão discutidas conjuntamente neste tópico.

Esses medicamentos são entendidos pelos órgãos de registro como substitutos perfeitos aos medicamentos de referência, pois possuem a mesma substância farmacologicamente ativa, nas mesmas concentrações e formulação quase idênticas a este. Entretanto, devidos a essas pequenas modificações em suas formulações, os medicamentos genéricos não são idênticos aos de referência. Por isso, devem passar por testes comparativos quanto à bioequivalência e à equivalência farmacêutica. Esses testes buscam avaliar se o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico das duas formulações (genérico e de referência) é semelhante. Uma vez comprovada essas similaridades, permite-se que o medicamento genérico utilize os dados dos estudos iniciais de eficácia e segurança obtidos durante os ensaios de desenvolvimento do medicamento de referência¹⁵.

Esses requisitos legais para produção e comercialização não são suficientes para garantir a intercambialidade e diminuir a desconfiança e as reclamações quanto aos efeitos dos medicamentos genéricos¹⁶. Por exemplo, análises de 31 medicamentos genéricos à base de Docetaxel, coletados em 14 países, inclusive no Brasil, demonstraram que 21 deles continham quantidade do princípio ativo abaixo daquela aceitável (<90% da quantidade declarada),

Tabela 1. Semelhanças e diferenças entre produtos farmacêuticos de origem sintética ou semissintética, bioequivalentes e complexos não biológicos (Adaptado^{4,8})

	Fármacos/Produtos			
	Referência	Genérico	Bioequivalente	Drogas complexas não biológicas
Origem	Sintética ou semissintética		Biológica (organismos, células), biotecnologia/engenharia genética	Sintética, complexa e não biológica
Estudos clínicos preliminares	Fases I a III	Fase I	Fases I a III	Fases I a III
Caracterização química	Completa		Parcial	Parcial
Impurezas	Facilmente identificáveis e removíveis		Difícilmente identificáveis e removíveis	
Diferenças permitidas com os medicamentos de referência	Embalagem e excipientes			
Intercambialidade	Sim		? (não recomendável)	?
Identidade com o fármaco de referência	total		Relativa	?
Estrutura química	Bem definida, geralmente baixo peso molecular		Complexa, geralmente alto peso molecular	Complexa e não totalmente caracterizada
Reprodutibilidade entre "partidas" (lotes)	total		Parcial	Sim, exigem controle estrito dos processos

e destes, 11 apresentaram concentrações menores que 80% da quantidade rotulada¹⁷. Um deles apresentava concentração de Docetaxel <40%. Em outras palavras, dos 31 medicamentos analisados, apenas 10 apresentavam concentração da substância ativa entre 90-100%, como legalmente exigido. Além disso, 23 formulações apresentavam concentrações de impurezas maiores que 3% (concentração aceitável), tendo o medicamento de referência apenas 1,6%. Ademais, muitas dessas impurezas identificadas nos 23 medicamentos não foram encontradas no medicamento de referência¹⁸.

Ainda em relação ao Docetaxel, um estudo comparativo entre o produto de referência e três outros produtos genéricos envolvendo 268 pacientes também mostrou diferenças nos riscos relativos de toxicidade dérmica compatíveis com os excipientes utilizados nas diferentes formulações¹⁸.

Em outro estudo, a comparação entre comprimidos de clopidogrel de três lotes do produto de referência e 18 outros produtos contendo o mesmo fármaco indicou níveis elevados de impurezas nos produtos genéricos. Além disso, mais de 60% desses medicamentos apresentavam produtos de hidrólise até quatro vezes superiores ao produto de referência e 50% das amostras não atendiam aos limites aceitáveis. Embora alguns produtos apresentassem resultados de dissolução aceitáveis para 30 minutos, perfis de dissolução inadequados foram obtidos para a maioria deles¹⁹.

O polimorfismo e o tamanho dos cristais do princípio ativo obtido por diferentes produtores, e mesmo entre diferentes lotes do mesmo produtor, podem ser responsabilizados por diferenças na eficácia ou na segurança de medicamentos genéricos ou similares^{20,21}. Adicionalmente, a não exigência de que os ingredientes supostamente inativos nas formulações genéricas sejam idênticos aos das formulações de referência ou, ainda, a presença de diferentes impurezas pode afetar significativamente a segurança, a estabilidade e a eficácia do produto²². Portanto, nem sempre os componentes considerados “inertes” em uma formulação medicamentosa são realmente destituídos de qualquer ação sobre o organismo.

Nesse contexto, Kostev et al.²³ revelam um índice de abandono de tratamentos prolongados quando um medicamento de referência é substituído por outro produto, principalmente devido a efeitos colaterais e diminuição da eficácia terapêutica.

Objetivando a garantia da segurança e da eficácia dos medicamentos genéricos, as autoridades responsáveis exigem testes de bioequivalência. Entretanto, esses testes são realizados com uma única dose, e diversos especialistas questionam se esse procedimento é suficiente para garantir que a distribuição, o metabolismo e a absorção do princípio ativo sejam idênticos quando o medicamento é administrado em repetidas doses ou por longo tempo²⁴.

De fato, medicamentos com qualidade duvidosa ou abaixo dos padrões exigidos pelas agências reguladoras têm se tornado

um grande problema para a saúde pública. Esses medicamentos podem ser resultados de processos de produção e de padrões inadequados, embalagem inadequada, controle de qualidade de produtos ineficiente, entre outros. Um exemplo de processo de produção inadequada foi a recente recomendação da Agência de Medicamentos da Europeia (EMA) para o recolhimento de oito medicamentos genéricos a base de clopidogrel após uma inspeção nas etapas de produção²⁵. Em um caso de armazenagem inadequada, análises de drogas antimaláricas no Brasil revelaram problemas de liberação em comprimidos de cloridrato de mefloquina e de produção em comprimidos de primaquina e sulfato de quinina que, possivelmente, teriam sido gerados por causa de condições inapropriadas de estocagem²⁶.

Outros casos de produtos produzidos e comercializados no Brasil não atendendo aos requisitos de qualidade estabelecidos pelas Farmacopéias americana e europeia também já foram reportados, como em um estudo envolvendo a comparação de 34 produtos genéricos à base de ceftriaxone produzidos em diversos países com o produto de referência, no qual 18 deles, inclusive dois produzidos e comercializados no Brasil, não atendiam aos requisitos citados²⁷. Resultados semelhantes foram relatados para produtos à base de Docetaxel: de 31 produtos avaliados provenientes de 14 países, incluindo seis do Brasil, 90% não atendiam aos requisitos relacionados à concentração do fármaco e de impurezas²⁸.

Além da produção inadequada, outro aspecto importante relacionado aos medicamentos genéricos a ser levado em consideração e que tem sido observado com certa frequência na literatura científica é o surgimento de efeitos colaterais quando comparados aos medicamentos de referência. Alguns estudos, por exemplo, citam diferenças nesse sentido em produtos à base de risperidona, utilizados em tratamentos psiquiátricos²⁹, e de cisplatina³⁰ e também em drogas psicoativas, como fenitoina, diazepam, ácido valproico, paroxetina, clozapina³¹. Mesmo apresentando resultados de testes de bioequivalência compatíveis com os produtos de referência, esses genéricos apresentaram velocidade de absorção e concentração plasmática mais baixas, assim como efeitos colaterais e terapêuticos menores. Em outro exemplo, Borgherini³¹ relata problemas observados em pacientes que utilizavam drogas psicoativas quando da substituição do uso do medicamento de referência por produtos genéricos. Isso faz pensar se a redução de custos obtida com o uso de medicamentos genéricos justifica eventuais gastos posteriores em hospitalização ou comprometimento da estabilidade terapêutica dos pacientes.

Os biossimilares

De modo semelhante aos genéricos, com o término das patentes de produtos que contêm substâncias de origem biológica, geralmente macromoleculares, obtidas, principalmente, por

engenharia genética ou por biotecnologia, medicamentos biossimilares têm sido produzidos. A ideia contida nesse desenvolvimento é a mesma dos genéricos, ou seja, a redução dos custos dos tratamentos, que, nesses casos, podem atingir centenas de milhares de reais por ano (por exemplo, o custo do tratamento de artrite reumatoide com adalimumab – Humira – custa em torno de 150 mil reais)³².

Biossimilares, como os anticorpos monoclonais ou policlonais, enzimas, hormônios, vacinas etc., também são produtos comparáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança aos produtos de referência. No entanto, como a produção se dá por processos biológicos complexos e envolve várias etapas, o fármaco obtido, geralmente, não apresenta a estrutura química exatamente igual, mesmo entre lotes produzidos de maneira idêntica. Isso significa que, mesmo quando o processo de produção é repetido a partir do mesmo material, não há garantia de que o produto obtido tenha sempre a mesma qualidade. Entretanto, isso não impede que tais produtos tenham propriedades farmacológicas comparáveis ou similares³³.

A comprovação da similaridade ou da comparatividade é feita por análises físico-químicas e biológicas. Nesse aspecto, o Food and Drug Administration (FDA) recomenda que a determinação de três propriedades deva ser feita para o entendimento do comportamento de drogas macromoleculares: as modificações pós-translacionais, a estrutura tridimensional e a possibilidade de agregação proteica. Entretanto, as metodologias existentes apresentam limitações que se refletem nas propriedades farmacológicas dos medicamentos e nos procedimentos regulatórios^{13,34}.

As análises físico-químicas procuram estabelecer impressões digitais (*fingerprints*) moleculares do produto obtido que possam ser posteriormente utilizadas em confirmações de identidade sempre que o processo for repetido. Entre os métodos físico-químicos utilizados nesses estudos, há a identidade ou a caracterização bioquímica, que envolve a determinação da estrutura primária, por meio da degradação de Edman, das estruturas secundária e terciária, por intermédio de técnicas da espectrometria de massas sequencial (MS/MS) e espectroscópicas, como infravermelho, fluorescência, ultravioleta, calorimetria de varredura diferencial, difração de raios X, ressonância magnética nuclear, dicróismo circular, e da estrutura quaternária, determinada, principalmente, por ultracentrifugação³⁵.

Além dessas análises, devem ser realizados ainda testes de micro-heterogeneidade e da presença de impurezas, capazes de afetar a atividade, a segurança e a eficácia do produto. Essas impurezas podem ser devido ao material de partida ou a eventuais degradações que acontecem durante o processo de produção. A micro-heterogeneidade procura determinar a existência de modificações cotranslacionais e pós-translacionais na molécula, produtos de degradação etc. Para essas determinações,

utilizam-se técnicas cromatográficas e eletroforéticas associadas à detecção por espectrometria de massas, ELISA, fluorescência, entre outras¹².

Feita a caracterização estrutural, a determinação quantitativa do produto é feita, geralmente, por espectrofotometria UV ou por cromatografia líquida de alta eficiência^{12,30}.

Como a análise puramente físico-química é incapaz de determinar a atividade biológica, esta deve ser complementada pela determinação da atividade biológica por meio de bioensaios *in vitro* (ELISA, Western blot etc) e *in vivo*^{12,30}.

Porém, nem mesmo essa gama de métodos garante a segurança do produto obtido. De fato, existem diversas lacunas a ser preenchidas para que ensaios que comprovem a segurança de produtos biossimilares possam ser comparados, como a falta de padronização dos diversos modelos utilizados nos estudos *in vivo* e as limitações de sensibilidade e especificidade dos ensaios³⁶.

Por essas razões, a segurança, eficácia e qualidade dos produtos biossimilares, principalmente ao longo do tempo, podem ser acessadas por meio de testes clínicos e de programas de farmacovigilância regulares pré-registro e pós-registro. Somente assim podem ser avaliados com segurança os diversos parâmetros capazes de afetar esse tipo de produto^{5,36}.

Mesmo com todos esses cuidados, alguns casos exemplificam a complexidade desses medicamentos, como o caso do Eprex, que demonstra bem os problemas associados à qualidade dos biossimilares.

A Eritropoietina Humana Recombinante, fármaco à base do medicamento Eprex (Johnson & Johnson) registrado para o uso em pacientes com doença renal crônica, era utilizada há algum tempo com relativa segurança. Entretanto, após alguns anos de uso, o número de casos de aplasia de hemácias em pacientes sob o tratamento com esse medicamento apresentou um aumento significativo. Uma pesquisa realizada mostrou um aumento na imunogenicidade do produto, o que coincidia com alterações farmacologicamente pouco representativas na formulação do medicamento: a albumina humana havia sido substituída pelo polisorbato 80 (0,03%) como agente estabilizante. Estudos realizados em ratos não evidenciaram qualquer alteração significativa na imunogenicidade, mesmo após essa modificação, e análises químicas também não mostraram alterações compatíveis com os fatos observados. Assim, diversas alternativas foram propostas como responsáveis por essas alterações, como a via de administração e, principalmente, a interação do polisorbato com as tampas de borracha dos frascos, o que resultaria na lixiviação de substâncias estranhas ao medicamento e que, possivelmente, seriam responsáveis pelos problemas observados^{37,38}.

Esse caso comprova que, mesmo substâncias consideradas inertes, podem sofrer interações não previstas capazes de trazer consequências severas para a segurança de um medicamento e

que a vigilância físico-química, por si só, não é suficiente para se garantir a qualidade de um produto.

Na Europa, cerca de 20 produtos biossimilares já se encontram comercializados, e espera-se que, dentro de poucos anos, os produtos biossimilares estejam entre os mais vendidos no mundo^{35,39}.

A legislação utilizada para o registro de biossimilares no Brasil é a RDC nº 55¹⁵, segundo a qual devem ser apresentados, entre outros requisitos, estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade entre ambos podem resultar em impactos adversos na segurança e eficácia do medicamento. Atualmente, existem dois produtos biossimilares registrados no Brasil (Fiprima e Infliximab).

Por mais complexo que possa ser, o estabelecimento, pelas autoridades competentes no Brasil, de normas e procedimentos regulatórios para o registro, segurança e qualidade dos biossimilares não pode ser postergado. Uma discussão importante sobre os processos de registro de produtos biossimilares adotados no exterior pode ser encontrada no estudo de McCamish e Woollett³⁹.

Os nanomedicamentos

Aplicações da nanotecnologia na área de saúde têm possibilitado significativo avanço na liberação/disponibilidade de fármacos no organismo⁴⁰. O maior número de procedimentos nanotecnológicos aplicados na área farmacêutica objetiva a aplicação da nanotecnologia na liberação mais segura dos medicamentos^{6,41,42}.

Obviamente, a utilização desses nanomateriais em terapêutica exige sua caracterização, além do conhecimento de suas propriedades físico-químicas, imunológicas e citotóxicas, bem como de seus perfis de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Essas características exigem a realização de análises físico-químicas e biológicas⁴³.

Nesses casos, as determinações físico-químicas necessárias requerem o uso de metodologias sofisticadas e de custo extremamente elevado para a caracterização das nanosuperfícies, formas, distribuição de tamanhos das partículas etc. Adicionalmente, muitas dessas metodologias são dedicadas à determinação de características físicas ou físico-químicas não muito corriqueiras em laboratórios analíticos e por isso necessitam do domínio de novas disciplinas⁴⁴.

Atualmente, existem cerca de 50 produtos registrados pelo FDA, e mais de 250 nanodrogas estão em estudo ou já foram aprovadas para uso humano^{45,46}.

Alguns trabalhos já têm sido publicados no Brasil abordando a preocupação com a necessidade de se regular o registro de tais dispositivos que, mais cedo ou mais tarde, chegarão ao mercado interno^{14,47}.

Obviamente, o sucesso mercadológico ou terapêutico dessas formulações nanomedicinais levará ao desenvolvimento de produtos genéricos, e, uma vez mais, os órgãos controladores serão chamados para atuar e, por isso, precisam estar preparados.

Drogas complexas e não biológicas

As drogas complexas e não biológicas são constituídas por múltiplas estruturas que não podem ser isoladas, caracterizadas e descritas por meio de suas propriedades físico-químicas, pois estas ainda não são totalmente caracterizáveis⁷. Portanto, os métodos físico-químicos, embora sejam importantes ferramentas para o controle da produção e da reprodutibilidade desses complexos, terão pouca importância na garantia da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos baseados nesses produtos.

São exemplos dessas substâncias os lipossomas, que contêm dispersão de ouro coloidal, os gliatarmoides, produtos contendo uma mistura de copolímeros de quatro aminoácidos (alanina, tirosina, lisina e ac. glutâmico), obtidos por polimerização seguida de hidrólise (por exemplo, o Copaxone), e os complexos coloidais de ferro e carboidratos (dispersão de nanopartículas de ferro (III)-oxo-hidróxido polinucleares, cobertas por uma camada de carboidratos com estrutura final ainda não totalmente esclarecida)⁴⁸.

A regulamentação dos procedimentos para o registro e controle dessa categoria ainda não se encontra totalmente definida, porém é clara a urgência em relação a essa demanda. Além disso, por ser uma área ainda bastante recente, mas com grande potencial mercadológico, seria importante o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas que visem à garantia da qualidade e à segurança desses produtos pelas autoridades competentes.

CONCLUSÃO

Por estarem diretamente relacionadas à saúde pública, é imperativo que a regulamentação, a segurança, a eficácia e a qualidade de medicamentos sejam controladas e garantidas. Porém, diversos estudos indicam problemas nesse contexto, tanto internacionais quanto nacionais, como o fato de que mesmo pequenas alterações nas formulações farmacêuticas podem provocar alterações significativas na segurança do medicamento, exigindo ações corretivas catalisadas pelos organismos governamentais de controle.

Além disso, é claro que análises físico-químicas, por si só, além de exigirem equipamentos cada vez mais sofisticados e de manutenção cara, não são capazes de satisfazer completamente as condições relativas à segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos.

Isso demonstra que os órgãos responsáveis no país necessitam rever a atual sistemática utilizada e aprimorá-la, bem como se preparar para o enfrentamento de outras demandas, algumas ainda mais complexas, que já estão a caminho, por exemplo, em relação a novos produtos (medicamentos complexos não biológicos) e novas formas de liberação (nanomedicamentos).

REFERÊNCIAS

- Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PÁ, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(6):480-92. PMID:21308175. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892010001200010>.
- Condessa MB. A política atual para a regulação de medicamentos no Brasil. *Canarium Pharm*. 2005;2(1):1-34.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos [Internet]. Brasília: ANVISA; 2017 [citado em 18 jul 2017]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/conceitos.htm#um>
- Pró-inovação na Indústria Brasileira. Genéricos ainda despertam desconfiança [Internet]. São Paulo: PROTEC; 2014 [citado em 4 out 2016]. Disponível em: <http://protec.org.br/noticias/pagina/31163/Genericos-ainda-despertam-desconfianca>
- Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. 2011;1:1-11. <http://dx.doi.org/10.2147/BS.S16120>.
- Onoue S, Yamada S, Chan H-K. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:1025-37. PMID:24591825. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S38378>.
- Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, de Vlioger JS, Flühmann B, Mühlebach S, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on version: points to consider. *AAPS J*. 2014;16(1):15-21. PMID:24065600. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-013-9533-z>.
- Organização Mundial de Saúde. Organización Panamericana de La Salud. Segurança dos medicamentos. Brasília: OMS; 2005.
- Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos [Internet]. 2015 [citado em 4 out 2016]. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/venda-de-genericos-no-brasil-cresce-123-em-volume-no-1o-semester>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos genéricos registrados [Internet]. Brasília: ANVISA; 2016 [citado em 3 out 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 20, de 13 de maio de 2015 Altera a Resolução-RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. *Diário Oficial da União* [Internet], Brasília, 14 maio 2015 [citado em 24 jun 2016]. Disponível em http://www.poderesau.de.com.br/novosite/images/publicacoes_14.05.2015-I.pdf
- Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: biologics: what are they and where do they come from? *Can Pharm J*. 2010; 143:134-9.
- Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Natl Rev*. 2012;11(7):527-40. PMID:22743980.
- Oliveira LP, Marinho ME, Fumagalil EO. Nanomedicamentos e os desafios da ANVISA diante da inexistência de um marco regulatório no Brasil. *Amazon's Research and Environmental Law*. 2015;3:36-51.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de medicamentos genéricos, novos e similares: tecnologia farmacêutica. 6. ed. Brasília: ANVISA; 2017 [citado em 7 out 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/418522>
- Diário da Manhã. Médicos falam de seus problemas com remédios genéricos, similares, ou seja, sem controle adequado no Brasil [Internet]. 2015. Seção Opinião Pública [citado em 7 out 2016]. Disponível em: <http://www.dm.com.br/opiniao/2015/04/medicos-falam-de-seus-problemas-com-remedios-genericos-similares-ou-seja-sem-controle-adequado-no-brasil.html>
- Beinshon M. Generic cancer drugs that we can trust. *Cancer World*. 2015;28:434.
- Garrido-Siles M, Arenas-Villafranca JJ, Pérez-Ruiz E, de Linares Fernández MF, Tortajada B, Rivas-Ruiz F, et al. New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? *Support Care Cancer*. 2015;23(7):1917-23. PMID:25487841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2499-2>.
- Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;34(2):341-8. PMID:15013148. [http://dx.doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00533-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00533-8).
- Censi R, Di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules*. 2015;20(10):18759-76. PMID:26501244. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules201018759>.
- Wolen RL, Carmichael RH, Ridolfo AS, Thompkins L, Ziege EA. The effect of crystal size on the bioavailability of benoxaprofen: studies using deuterium labeled drug. *Biomed Mass Spectrom*. 1979;6(4):173-9. PMID:486712. <http://dx.doi.org/10.1002/bms.1200060409>.
- Johnston A, Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(3):320-34. PMID:20716230. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03681.x>.
- Kostev K, May U, Ott C, Paul M, Schetschok K, Tingelhoff M, et al. The frequency of hospitalizations prior to and after conversion to a rebate pharmaceutical in depression patients in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(5):416-22. PMID:23547855. <http://dx.doi.org/10.5414/CP201912>.
- Lwek P, Kaardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract*. 2010;59(11):634-40. PMID:21090398.
- Johnston A, Holt D. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):218-43. PMID:24286459. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12298>.
- Nogueira FH, Moreira-Campos LM, Santos RL, Pianetti GA. Quality of essential drugs in tropical countries: evaluation of antimalarial drugs in the Brazilian Health System. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;44(5):582-6. PMID:22031073. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000500010>.
- Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother*. 2003;15(4):357-68. PMID:12962364.
- Via J, Cohen M, Sassiati P, Thiébaud D. Pharmaceutical quality of docetaxel generic versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):2019-33. PMID:18544188. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802207874>.

29. Ruzic K, Medved P, Dadić-Hero E, Graovac M, Tatalović-Vorkapić S, Grzeta IR. Side effects of generic. *Psychiatr Danub*. 2010;22(1):99-101. PMID:20305600.
30. Ochi N, Yamane H, Hotta K, Fujii H, Isozaki H, Honda Y, et al. Cisplatin-induced hyponatremia in malignancy: comparison between brand-name and generic formulation. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2401-8. PMID:25584019.
31. Bogherini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther*. 2003;125(6):1578-92. PMID:12860486.
32. Cárdenas M, de la Fuente S, Font P, Castro-Villegas M, Romero-Gómez M, Ruiz-Vílchez D, et al. Real-world cost-effectiveness of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):231-41. PMID:26494567. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3374-2>.
33. Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product [Internet]. 2015 [citado em 7 out 2016]. Disponível em www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf
34. Food and Drug Administration. Potential need for measurement standards to facilitate R&D of biologic drugs. 2016 [citado em 7 out 2016]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm183596.htm>
35. Kálmán-Szekeres Z, Olajos M, Ganzler K. Analytical aspects of biosimilarity issues of protein drugs. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;69:185-95. PMID:22633839. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2012.04.037>.
36. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(Suppl 5):13-6. PMID:16959789. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl475>.
37. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Pure red-cell aplasia epidemic - misery complexity revealed? *Perit Dial Int*. 2007;27(Suppl 2):S303-7. PMID:17556324.
38. Schellens H, Jiskoot W. Eprex- associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat Biotechnol*. 2006;24(6):613-4. PMID:16763579. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt0606-613>.
39. Mccamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011;3(2):209-17. PMID:21441787. <http://dx.doi.org/10.4161/mabs.3.2.15005>.
40. Paliwal R, Babu RJ, Palakurthi S. Nanomedicine Scale-up Technologies: feasibilities and challenges. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(6):1527-1334. PMID:25047256. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-014-0177-9>.
41. Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine*. 2012;8(2):147-66. PMID:21703993. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.016>.
42. Mudshinge SR, Deore AB, Patil S, Bhalgat CM. Nanoparticles: emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharm J*. 2011;19(3):129-41. PMID:23960751. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.001>.
43. Tinkel S, McNeil SE, Mühlebach S, Bawa R, Borchard G, Barenholz YC, et al. Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1313(1):35-56. PMID:24673240. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12403>.
44. Canady RA. The uncertainty of nanotoxicology. *Risk Anal*. 2010;30:11.
45. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine*. 2013;9(1):1-14. PMID:22684017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.013>.
46. Weissig W, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):4357-73. PMID:25258527. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S46900>.
47. Pereira IO, Binsfeld PC. Nanomedicamentos: o cenário de regulamentação no Brasil [Internet]. Goiânia: Universidade Católica de Goiás; 2016 [citado em 4 out 2016]. Disponível em: www.cppls.pucgoias.edu.br
48. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologics and no-biological complex. *Eur J Pharm Sci*. 2015;76:10-7. PMID:25912826. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010>.

Recebido em: Mar. 09, 2017
Aprovado em: Jul. 28, 2017