



Este artigo está licenciado sob uma licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

Você tem direito de:

Compartilhar — copiar e redistribuir o material em qualquer suporte ou formato.

De acordo com os termos seguintes:

Atribuição — Você deve dar o **crédito apropriado**, prover um link para a licença e **indicar se mudanças foram feitas**. Você deve fazê-lo em qualquer circunstância razoável, mas de maneira alguma que sugira ao licenciante a apoiar você ou o seu uso.

Não Comercial — Você não pode usar o material para **fins comerciais**.

Sem Derivações — Se você **remixar, transformar ou criar a partir** do material, você não pode distribuir o material modificado.

Sem restrições adicionais — Você não pode aplicar termos jurídicos ou **medidas de caráter tecnológico** que restrinjam legalmente outros de fazerem algo que a licença permita.



This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

You are free to:

Share — copy and redistribute the material in any medium or format

Under the following terms:

Attribution — You must give **appropriate credit**, provide a link to the license, and **indicate if changes were made**. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use.

NonCommercial — You may not use the material for **commercial purposes**.

NoDerivatives — If you **remix, transform, or build upon** the material, you may not distribute the modified material.

No additional restrictions — You may not apply legal terms or **technological measures** that legally restrict others from doing anything the license permits.

8. KATO, E.T.M., FISCHER, D.C. Comparative pharmacognosy on the rhizome and root of *Curcuma zedoaria* (Bergius) Roscoe: crude drug, essential oil and fluid extract. **LECTA**, v.14, n.2, p.9-26, 1996.
9. KUGA, T., KUGA, T. Dentifrices, foods and feeds containing chinese medicine. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 10152426 A2, 9 Jun 1999. Heisei, 12 p.
10. KWON-CHUNG, K.J., BENNETT, J.E. **Medical mycology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.108-305.
11. LIU, J. A neoplasm inhibitor from traditional chinese drug – *Curcuma zedoaria*. **Zhongcaoyao**, v.27, n.9, p.572, 1996.
12. MAEDA, H., SUNAGANE, N., KUBOTA, K. Pharmacological effects of the power from *Curcuma zedoaria* Roscoe on the gastrointestinal tract of experimental animals. **Yakugaku Zasshi**, v.104, n.6, p.640-643, 1984.
13. MATSUDA, H., NINOMIYA, K., MORIKAWA, T., YOSHIKAWA, M. Inhibitory effect and action mechanism of sesquiterpenes from Zedoariae rhizoma on D-Galactosamina/lipopolysaccharide – induced liver injury. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.8, n.4, p.339-344, 1998.
14. MYIAKE, E.T. Zedoaria – *Curcuma zedoaria*. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.1, n.2, p.192-199, 1986.
15. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M.A., ZENEBO, O. Estudo da atividade antimicrobiana da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Determinação da concentração mínima inibitória. In: XII Congresso Paulista de Farmacêuticos, IV Seminário Internacional de Farmacêuticos e Exporfar 2001. **Anais**, p. 80, nov. 2001.
16. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M., BATISTIC, M.A., ZENEBO, O. Antimicrobial effectiveness of *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe fluid extract. In: 114 th AOAC International Annual Meeting and Exposition. **Anais**, p.84, 2000.
17. PARFITT, K. (ed.) **Martindale. The complete drug reference**. 32ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.367-372.
18. PHAN, M.G., VAN, N.H., PAH, T.S. Chemical composition of the extract from rhizomes of *Curcuma zedoaria* (Berg.) Rosc. Study of sesquiterpenoids. **Hoá Hoc Công Nghiệp Hoá Chat**. v.4, p.9-11, 1997.
19. PHARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.
20. RANA, A.C., AVADHOOT, Y. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema sylvestre* and *Curcuma zedoaria*. **Fitoterapia**, n.1, p.60-62, 1992.
21. SHIBUYA, H., YOSHIHARA, M., KITANO, E., NAGASAWA, M., KITAGAWA, I. Qualitative and quantitative analysis of essential oil constituents in various zedoariae rhizoma (gajutsu) by means of gas liquid chromatography mass spectrometry. **J. Pharm. Soc. Japan Yakugaku Zasshi**, v. 106, p.212-216, 1986.
22. STEINER, R.P. **Folk medicine. The art and the science**. Washington: American Chemical Society, 1986. p.197.
23. SYU, W. Jr, SHEN, C.C., DON, M.J., OU, J.C., LEE, G.H., SUN, C.M. Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. **J. Nat. Prod.** v.61, n.12, p.1531-1534, 1998.
24. THE INDIAN materia medica. Bombay: K. M. Nadkarni, 1927. p.279-80.
25. TONNESEN, H.H., KARLSEN, J. High performance liquid chromatography of curcumin and related compounds. **J. Chromat.** v.259, p.367-371, 1983.
26. YAMAHARA, J., MATSUDA, H., SAWADA, T., KUSHIDA, H., SHIBUYA, H., KITAGAWA, I. Effect of crud drugs on experimental liver damages. I. The active principle of Zedoariae rhizoma. **Yakugaku Zasshi**, v.102, n.3, p.306-309, 1982.
27. YAMARA, J. Sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria* for the treatment of hepatitis. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 11021234 A2, 26 Jan 1999. Heisei, 4p.
28. YOSHIOKA, T., FUJII, E., ENDO, M., WADA, K., TOKUNAGA, Y., SHIBA, N., HOHSHO, H., SHIBUYA, H., MURAKI, T. Antiinflammatory potency of dehydrocurdione, a zedoary – derived sesquiterpene. **Inflammation Res.**, v.47, n.12, p.476-481, 1998.

O Registro Sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do Estado frente à vulnerabilidade da população

MARIA CLARA LODI GUIMARÃES¹
 EMIKO UEHARA²
 REBECA MANCINI PEREIRA³
 VOLNEI GARRAFA⁴

1. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos.

2. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamento.s

3. Farmacêutica Industrial.

4. Professor Titular e Coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética da Universidade de Brasília.

INTRODUÇÃO

No Brasil, com a promulgação da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, as indústrias farmacêuticas puderam registrar os seus produtos como **similar** a um outro registrado no órgão federal de Vigilância Sanitária, não sendo obrigatori-

amente cópia fiel do medicamento inovador (aquele que obtém o primeiro registro após ter investido em pesquisa e desenvolvimento garantindo a eficácia clínica e segurança, além da biodisponibilidade conhecida).

A definição legal aparece, pela primeira vez, somente em 1978, por meio da Resolução n.º 4/78, da extinta Câmara

Técnica de Medicamento do Conselho Nacional de Saúde (CTM/CNS) e mantém-se inalterada em seu teor, até hoje, tendo sido republicada na Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, dentre outras publicações, sendo mais recentemente no Decreto n.º 3.961, de 10 de outubro de 2001.

A ausência de uma tradição em pesquisa de novos medicamentos, no País, e a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população, fez com que, no passado, não fossem estabelecidos critérios técnicos mais rigorosos para o desenvolvimento e registro de **medicamentos similares** aos já existentes, em outros países, para os quais foram realizados todos os estudos de segurança e eficácia necessários para o consumo humano.

Segundo COSTA (1999), a vulnerabilidade do consumidor decorre do fato de que, para ele, os conceitos de segurança e eficácia são baseados em sua experiência, tratando-se de uma avaliação marcadamente subjetiva, enquanto que para o especialista, tais conceitos só podem ser mensurados em função do conhecimento científico, e é este que deve ser a referência dessas dimensões.

A desigualdade entre o saber dos centros produtores e a ignorância dos centros consumidores, aliadas às práticas de aliciamento político pelos interesses comerciais, levam à ocorrência de fraudes em escala coletiva. Logo, para que o direito do consumidor prevaleça, a estrutura legal, o conhecimento técnico-científico e a organização do poder precisam estar no mesmo nível de atenção. Na situação ideal, essas três dimensões estão equilibradas e interagem, fazendo com que a proteção à saúde do consumidor signifique uma expressão da cidadania plena. No caso de desarmonia entre essas três áreas descritas, ter-se-á sempre um prejuízo ao consumidor, tanto pela negligência com a saúde, quanto pelo não usufruto de benfeitorias à segurança dos produtos consumidos.

A origem da análise da relação segurança - eficácia como base para o registro de medicamentos tem como marco dois acontecimentos trágicos na história da "era industrial" do medicamento. O primeiro nos anos trinta, mais precisamente em 1937, quando houve o que se caracterizou nos Estados Unidos da América (EUA) a crise da sulfanilamida, uma preparação líquida (elixir) indicada para tratar infecções da garganta, cujo solvente dietilenoglicol foi responsável pela morte de 107 pessoas, a maioria crianças. Este episódio teve repercussões sanitárias induzindo alterações da legislação farmacêutica norte americana. Em 1938, a *Food and Drug Administration* (FDA) passou a exigir para registro de medicamentos, estudos de segurança e eficácia e inicia uma política de retirada do mercado os medicamentos inseguros para o uso humano.

O outro acontecimento refere-se à tragédia ocorrida com a talidomida, em 1962, que não afetou os EUA, que já possuíam uma legislação mais restritiva para registro de medicamentos. O controle do novo medicamento, no entanto, não se deu em outros países, onde ela foi comercializada provocando uma catástrofe em escala mundial, a focomelia (mal formação embrionária dos membros superiores e inferiores, assemelhando às focas, visível ao nascimento). Este último episódio foi o marco internacional decisivo para promover uma segunda geração de leis de medicamentos em diversos países, onde se passou, a exemplo da FDA, a exigir que a segurança e eficácia dos medicamentos fossem demonstradas por ensaios não-clínicos (em animais e *in vitro*), e clínicos, para que os mesmos pudessem receber o registro sanitário.

"Nas últimas décadas, a maioria dos países estabeleceu agências reguladoras para assegurar a eficácia, segurança e qualidade de produtos farmacêuticos, a validade da informação relativa a eles, e acompanhar os padrões de utilização e assuntos relacionados ao uso racional dos mesmos. Estas agências devem ser vistas como servidoras do público, atuando

para proteger e promover a saúde quando fármacos estão envolvidos" (AÇÃO INTERNACIONAL EM PROL DA SAÚDE – SUÉCIA, 1996).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, criada pela Lei N.º 9.782 de 26 de janeiro de 1999, que atua como entidade administrativa independente, com estabilidade dos seus dirigentes e autonomia financeira, tem como uma de suas competências exatamente a concessão de registro de medicamentos. A herança dos problemas advindos da antiga Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, no entanto, ainda terá seus reflexos sentidos por algum tempo. Não serão de solução imediata e ainda demandarão muito esforço e seriedade no compromisso com o interesse público, pois resultam de uma estrutura que esteve sempre vinculada a diretrizes políticas cambiantes, que não lhe permitia uma ação planejada e continuada, diante da instabilidade de seus dirigentes e técnicos.

O presente trabalho trata de um destes problemas herdados - o **medicamento similar** - mais especificamente da inconsistência técnica de sua definição legal e suas consequências. O artigo trata de fazer uma leitura do papel do Estado, por meio da Anvisa, em relação à sua responsabilidade ética e dever público, na garantia da segurança e eficácia de medicamentos sob sua égide, à luz da **Ética da Responsabilidade**, defendida pelo filósofo alemão Hans Jonas (JONAS, 1990).

O trabalho consiste, assim, em uma revisão bibliográfica e na explicitação da experiência dos autores com a temática aqui abordada para fundamentar posicionamentos éticos e técnicos. Ela abrangerá tão somente o que for indispensável para a compreensão do problema colocado. Os conceitos levantados na revisão da literatura servem de fundamento para uma análise crítica do papel do Estado, por meio da Anvisa, na questão específica da definição legal do **medicamento similar** e suas implicações técnicas e éticas numa perspectiva de saúde pública.

Os objetivos da pesquisa, portanto, são os seguintes:

a) Estabelecer uma relação entre aspectos técnico-normativos na concessão do Registro Sanitário do **medicamento similar**, no Brasil, visando à obrigatoriedade do Estado de garantir medicamentos seguros e eficazes; b) Demonstrar sob a perspectiva da Ética da Responsabilidade de Hans Jonas a responsabilidade do Estado, por meio da Anvisa, em cumprir o mandato constitucional de promover a saúde e prevenir danos a ela, especificamente em relação à segurança e eficácia do **medicamento similar**, face à reconhecida vulnerabilidade do cidadão na relação de consumo com o medicamento; c) Sugerir uma revisão do conceito de **medicamento similar** baseada em uma breve revisão da literatura.

RESPONSABILIDADE PÚBLICA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA E SUA DIMENSÃO ÉTICA

Segundo DALLARI (1995), responsabilidade, no sentido romano de *respondere*, implica garantir eventos futuros e é daí que deriva a noção de responsabilidade política. O medicamento é um dos produtos que estão sujeitos ao controle da Vigilância Sanitária, cabendo ao Estado, por meio da Anvisa, a responsabilidade de assegurar à população que estes remédios cheguem ao mercado com garantias de segurança e eficácia.

Tal responsabilidade cresce na medida em que o conhecimento técnico-científico traz ao cotidiano novos produtos e, conseqüentemente, novos riscos, além de elucidar os riscos decorrentes do uso de antigos produtos. Diante disto, o Estado deve se mover numa atitude vigilante, procurando estar atento para agir prontamente, favorecendo o cumprimento do mandato constitucional de prevenir agravos à saúde.

Sob o ponto de vista ético, segundo Hans Jonas (*apud*

GARRAFA, 1995), diante dos problemas e contradições que a humanidade se vê hoje obrigada a enfrentar, é necessário que a racionalidade ética caminhe com a mesma velocidade do progresso científico e tecnológico. Segundo ele, o progresso moral coletivo pode ser evidenciado de três formas:

- através da legislação dos Estados modernos;
- em certos valores que são incorporados nos códigos das leis;
- nos comportamentos públicos.

O Brasil tem demonstrado grande progresso em relação às duas primeiras questões, quanto aos aspectos legislativos do setor saúde mais que em relação à nossa prática coletiva em acompanhá-los, na implementação destas conquistas.

O Código de Defesa do Consumidor, promulgado como Lei Federal n.º 8.078 de 11 de setembro de 1990, em seu Artigo 4º (BRASIL, 1990), conceitua os pontos básicos das relações de produção e consumo. Nesses conceitos, entende-se que o consumidor é o elo mais vulnerável da cadeia de produção e consumo, reconhecendo que cabe ao Estado protegê-lo. O Item II-d, do Art. 4º, estabelece que a ação governamental terá o sentido de proteger o consumidor, “pela garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho”.

A regulação das relações de produção-consumo é de interesse geral da sociedade, uma vez que contribui para a manutenção das mesmas, proporcionando credibilidade nas organizações produtivas, comerciais e públicas. Sem ela, as práticas abusivas contra o consumidor minariam a harmonia das relações de produção-consumo, fundamento do modo de produção vigente. (LIMA ET AL., 1994, *apud* COSTA, 1999)

No que se refere à legislação sanitária para registro de medicamentos, a Ética da Responsabilidade, de Jonas, vem agregar um valor diferenciado ao comportamento responsável do poder público pertinente que a elabora, a sanciona e a cumpre. Este valor ético impõe ao Estado ações comprometidas com a evolução do conhecimento técnico-científico que, no caso específico, diga respeito à segurança e eficácia de medicamentos, para que prevaleça o interesse com a saúde da população usuária (consumidora).

A Beneficência, um dos princípios básicos da Bioética Principalista de inspiração norte-americana, traz como conceito, segundo KOTOW (1995), o texto descrito a seguir, que sugere bem sua importância como valor moral sobre o qual devem se pautar os comportamentos ou ações públicas:

“Todo ato ético tem que ser benéfico tanto para seu executor quanto para seu receptor. Em geral, o receptor é o requerente dos serviços do executor, sendo o membro mais frágil da relação que se está pactuando. Portanto, é também quem mais necessidade tem da adequada e benéfica execução do ato. A realização de um bem ou a satisfação de uma necessidade é mais valiosa para o receptor que para o executor, daí um ato será eticamente mais adequado quando beneficia ao mais frágil ou necessitado e quando esse benefício é mais abundante e menos oneroso em termos de riscos e custos”.

Segundo FIGUEIREDO (*apud* COSTA, 1999), “as práticas de Vigilância Sanitária se estabelecem com base em noção de risco, perigo virtual ou ameaça de agravos relacionados a determinados elementos que o homem aprendeu a identificar na experiência cotidiana (...) Pela natureza da ação eminentemente preventiva e que envolve conhecimentos de espectro multidisciplinar, o conceito epidemiológico de risco é fundamental, mas não é exclusivo nem suficiente para fundamentar suas práticas. (...) E é possível que a reflexão de corte epistemológico sobre este sub-setor da saúde pública possa avançar com a construção de um conceito equivalente ao fator de risco, concebido no campo referencial da saúde, em vez do campo da

doença; um conceito aproximado à noção de “fator de proteção”, ou “fator de saúde” ou “fator de predição da saúde”.

Segundo DALLARI (1995) o conceito de risco está permeado pela previsibilidade de um dano ocorrer e, portanto, imputa responsabilidade sobre quem tem o poder de prevenilo. Responsabilidade, que no sentido romano, conforme citado anteriormente, implica em garantir eventos futuros.

Ao analisar a dimensão da ética na saúde pública, GARRAFA (1995) afirmou que “a prevenção tem um sentido moral universal, que corresponde a uma verdadeira filosofia de compromisso público com o benefício coletivo e a justiça”.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS SOBRE O TEMA

Segundo STORPIRTIS (1999), até o início da década de sessenta, do recente passado século XX, era comum associar a eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco, aquela que lhe é própria, imune a interferências de sua formulação. No entanto, várias evidências demonstraram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação também a influenciam, podendo, em alguns casos, dar origem a um medicamento ineficaz ou até mesmo tóxico.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico tem contribuído para a alteração de muitos conceitos que envolvem a formulação, as técnicas de fabricação e a garantia de qualidade dos medicamentos. A formulação de um medicamento compreende a combinação de:

- Fármaco (princípio ativo): componente ativo responsável pelo efeito farmacológico.
- Excipientes e/ ou veículos: substâncias desprovidas de ação terapêutica cuja utilização adequada e seletiva conduz a obtenção de formas farmacêuticas (solução injetável, comprimido, cápsula, etc).

Não é suficiente apenas elaborar um produto tecnicamente perfeito. E é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas, de modo a garantir a eficácia do tratamento e segurança para o paciente. Tendo em vista os problemas ocorridos com a utilização de medicamentos inseguros para uso humano na década de sessenta (século XX), a FDA promoveu estudos que resultaram na regulamentação dos critérios relativos a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos.

A **biodisponibilidade** refere-se à velocidade e a extensão em que um fármaco é absorvido e se torna disponível no local de ação¹. Portanto, só será requerida para medicamentos que são administrados por uma via em que ocorra este tipo de processo, isto é, uma via extravascular (EV). Nela, contudo, intervêm, além dos fatores farmacêuticos, aqueles aspectos relacionados com o paciente.

A absorção é a transferência do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. Assim, por definição, um medicamento por via intravascular (IV) é 100% biodisponível, isto é, toda a dose do fármaco é administrada diretamente na corrente circulatória e está disponível para interagir com os receptores do organismo e desencadear o efeito farmacológico. No entanto, para que tal efeito se produza, o fármaco precisa ser liberado da forma farmacêutica por meio de sua dissolução (fase biofarmacotécnica). A partir daí, ele estará livre para ser absorvido e distribuído para os receptores do organismo. Este processo é seguido pela sua biotransformação, que consiste em modificações da sua molécula, de modo a facilitar sua excreção (fase farmacocinética/fase farmacodinâmica).

Nenhum medicamento pode ser considerado totalmente seguro. A segurança é apenas relativa, condicionada ao seu uso correto, respeitando dose e relação risco-benefício, consi-

derando seus efeitos colaterais além das reações idiossincrásicas, isto é, particulares de cada indivíduo e não previstas pelos estudos realizados.

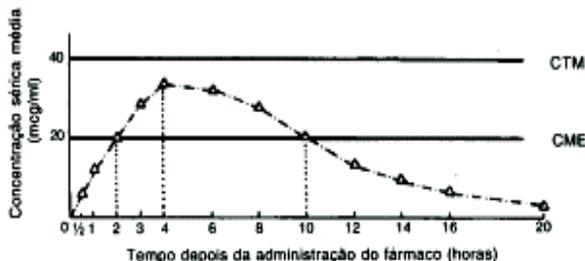
A **bioequivalência**, por sua vez, consiste em estudo comparativo da biodisponibilidade de produtos de diferentes formulações, que contém o mesmo princípio ativo e que são administrados pela mesma via. Estes estudos são importantes para determinar qual formulação apresenta o padrão de absorção mais desejável ou se elas se equivalem.

Uma medida das características de absorção de um fármaco se dá por meio da determinação de sua concentração no sangue (concentração sérica) em vários intervalos de tempo após a administração. É possível estabelecer uma correlação entre a concentração sérica de um fármaco e o aparecimento de seus efeitos.

A concentração mínima de fármaco que produz os efeitos desejados no paciente é denominada Concentração Mínima Efetiva (CME). Um segundo nível de concentração sérica refere-se à Concentração Mínima Tóxica (CMT), ou seja, aquela que produz efeitos indesejáveis e compromete a segurança do paciente.

A figura 1 mostra para um fármaco hipotético, a curva do nível da concentração sérica obtida após sua administração por via oral.

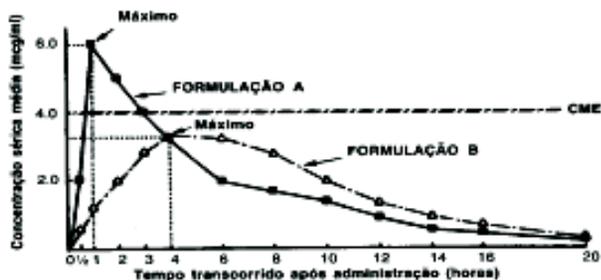
Figura 1. Curva do nível da concentração sérica obtida após a administração de um fármaco por via oral.



O ideal é que a concentração sérica do fármaco em um paciente que recebe doses corretas seja mantida entre a CME e CMT ("janela terapêutica" para o fármaco), durante o período que se deseja que o mesmo atue, de modo a garantir a segurança do paciente e a eficácia do tratamento.

A figura 2 mostra um caso de comparação de biodisponibilidade de duas formulações distintas para o mesmo fármaco em função do tempo. Nele constata-se que uma das formulações (B) não chega sequer a atingir a quantidade (concentração) mínima necessária para obtenção do efeito farmacológico.

Figura 2. Curva de concentração sérica-tempo, mostrando diferentes alturas máximas de concentração para quantidades iguais de fármaco em duas formulações distintas, depois da administração por via oral.



Quando se pensa em medicamentos que, embora contêmham o mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica, mas que são de fabricantes diferentes, para que possam ser substituídos um pelo outro sem comprometimento destes parâmetros de segurança e eficácia, é necessário determinar a bioequivalência entre cada um deles em relação a um medicamento de referência, para o qual tenham sido desenvolvidos os estudos que garantem estes mesmos parâmetros. Os medicamentos genéricos vieram atender exatamente a esta exigência.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Como foi visto, o medicamento similar foi legalizado pela Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, teve sua definição oficial dada pela Resolução n.º: 4/78 da CTM/CNS, tendo sido republicada na Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, dentre outras publicações. A mais recente está no Decreto n.º 3.961, de 10 de outubro de 2001, com uma pequena alteração: o acréscimo do termo "equivalente", quando se refere a sua relação ao medicamento registrado no órgão federal.

A redação é a seguinte:

"Medicamento similar é aquele que contém a mesma ou as mesmas substâncias ativas, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca".

Com base nos subsídios técnicos apresentados pode-se fazer uma leitura crítica de tal definição, cabendo a seguinte pergunta: Como é possível garantir segurança e eficácia deste medicamento similar, com fórmula e técnica de fabricação própria, mantendo a mesma posologia do seu referência?

A definição do medicamento similar é paradoxal, quando ignora as prováveis variações de biodisponibilidade entre medicamentos que, apesar de apresentarem mesmo princípio ativo, na mesma concentração, mesma forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica, podem diferir de formulação e processos produtivos e ainda assim exige que tenham a mesma posologia.

Esta definição, portanto, caracteriza bem o que foi dito por STORPIRTIS(1999), que, até a década de 70, era comum associar eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco, imune de interferências de sua formulação. Tanto é verdade, que o medicamento referência apontado nela para o similar destina-se apenas para dar referência dos parâmetros de similaridade que ela descreve (mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica etc...) e não para com este serem realizados ensaios de bioequivalência, que possibilitariam sua utilização no mesmo esquema posológico, uma vez comprovado que se equivalem em biodisponibilidade, mesmo que difiram em formulações e processos produtivos, o que os caracterizaria como, o que hoje conhecemos, o medicamento genérico.

Desta forma, não faz diferença que o referência, apontado para o medicamento similar, nestas condições, seja ou não o medicamento inovador ou aquele que possua, como este, os estudos de segurança e eficácia comprovados, sendo possível o registro do similar do similar, numa seqüência sem fim, sem que sejam referendados à um único medicamento que represente o padrão de uma similaridade que contemple a eficácia clínica para cada fármaco.

Portanto, a resposta à pergunta colocada é: **não é pos-**

sível garantir a segurança e eficácia de um medicamento sob as condições descritas. Para que a posologia possa propiciar o alcance de seu objetivo, o de manter a concentração sérica média do fármaco dentro do que se chamou “janela terapêutica”, é necessário ser planejada baseando-a no conhecimento prévio de sua biodisponibilidade. Esta, por sua vez, deveria ser conhecida para cada similar proposto, o que os desobrigaria de que se apresentassem dentro do mesmo esquema posológico. Ou ainda, para medicamentos que se proponham como intercambiáveis, devem apresentar biodisponibilidades equivalentes entre si, sendo isto evidenciado em estudos de bioequivalência, o que os faria mudar para a categoria dos medicamentos Genéricos.

O texto normativo que contempla a definição legal do medicamento similar revela contradições que residem em elementos de ordem técnico-científica e, além disso, contraria o preceituado pela Lei n.º 6.360/76 que estabelece como um dos requisitos para a concessão do registro de medicamento ser o mesmo reconhecido como seguro e eficaz.

Assim, considerando que haja a possibilidade de constar no mercado medicamentos similares de diferentes origens de matérias-primas, ainda que do mesmo fármaco, com diferentes técnicas de fabricação e diferentes formulações, que compõem um conjunto de fatores que podem interferir na biodisponibilidade do mesmo, temos uma situação que permite a esta categoria de medicamentos o comprometimento de:

§ sua segurança, se a sua biodisponibilidade exceder CMT;

§ sua eficácia clínica, se a sua biodisponibilidade for inferior a CME.

Os medicamentos novos (inovadores), uma vez tenham sido aprovados nos quesitos segurança e eficácia, através de estudos não clínicos e clínicos, são lançados no mercado sob a proteção de uma lei de patentes que garante aos seus fabricantes a exclusividade de produção e comercialização por um período de 15 a 20 anos. No Brasil, esta lei é recente, de 1996, e o período de proteção patentária é de 20 anos⁴.

O problema começaria exatamente, quando da expiração da patente e o produto passe a ser produzido por outros fabricantes, com formulações e processos de produção diferentes. Contudo, dada a implantação desta Lei, no Brasil ser recente, ela não nos eximiu de um saldo deste problema que já é evidenciado nos medicamentos ditos Similares, que de longa data são permitidos sem exigências de ensaios dos parâmetros segurança e eficácia.

Sendo assim, para que um medicamento pudesse se submeter ao registro sanitário como Similar, valendo-se de uma molécula conhecida cuja proteção patentária já tenha sido expirada, prevalecendo-se dos critérios de similaridade hoje descritos legalmente sem que fossem comprometidas sua segurança e eficácia, ele teria que obedecer a relação de bioequivalência com o referencial, comprovadamente seguro e eficaz, o que já vimos que o identificaria com os genéricos.

O medicamento similar que se propõe no presente texto, na realidade seria uma “alternativa farmacêutica” que teria, para uma mesma substância ativa, características farmacotécnicas e posologia próprias, sendo esta última fundamentada em seu perfil farmacocinético, constante dos estudos de eficácia a serem apresentados quando do pleito do registro.

A reflexão bioética deste assunto contribui para evidenciar os “nós críticos” da questão, analisados sob a ótica dos interesses dos sujeitos sociais, que na relação produção-consumo, são os que mais precisam ser protegidos. Tal reflexão fornece algumas “ferramentas”, dentre as quais, foram relacionadas algumas que favorecem a reflexão requerida.

Do ponto de vista do sujeito social (usuário), as elegidas são: a vulnerabilidade, a autonomia e a justiça. Quanto à

posição do Estado neste caso, cabe ressaltar: a beneficência, a responsabilidade e também a justiça.

No que diz respeito ao sujeito social, sua vulnerabilidade é extrema no presente caso. O Estado, por meio dos instrumentos normativos tem o dever de rever e redefinir parâmetros regulatórios dos objetos e serviços de sua responsabilidade. A inconsistência técnica da definição legal de medicamento similar apontada é o escopo para esta ação, que deve pautar-se nos princípios de Justiça e Beneficência.

Conforme LIMA et al. (1994), com o aumento da complexidade das relações de produção-consumo na sociedade moderna, o consumidor vem perdendo a capacidade de avaliar a qualidade e eficácia dos produtos que consome, gerando a necessidade dele ser protegido pelo Estado, a quem compete arbitrar sobre os direitos dos diferentes atores desta relação complexa de trocas de bens e mercadorias, já que o Poder Público aparece nos Estados Modernos como juiz incontestável do direito. Ainda segundo LIMA et al. (1994), a regulação das relações de produção-consumo é de interesse geral da sociedade uma vez que contribui para a manutenção das mesmas, proporcionando credibilidade nas organizações produtivas, comerciais e públicas. Sem ela, as práticas abusivas contra o consumidor minariam a harmonia das relações de produção-consumo, fundamento do modo de produção vigente.

Tal entendimento foi validado pela Lei Federal que define o Código de Defesa do Consumidor, que em seu Art. 4º, item II-d³, entende o consumidor como o elo mais vulnerável da cadeia de produção-consumo e reconhece o Estado como responsável por protegê-lo. Esta proteção é uma questão de justiça, uma vez que a saúde foi tratada pela Constituição Federal Brasileira como direito do cidadão e dever do Estado.

A manutenção, há 24 anos, do dispositivo legal que conceitua medicamento similar, sem garantias de segurança e eficácia, revela a omissão do Estado em proteger a saúde do usuário, contrariando o princípio da beneficência, o qual prevê a eticidade de um ato quando ele beneficia ao mais frágil ou necessitado que, neste caso, é o usuário. Sendo o benefício público a razão última do Estado, quando este é ferido, flagra-se uma atitude sua de irresponsabilidade que tem dimensões de injustiça, por ter sido negligenciado o poder sobre a saúde pública que lhe foi outorgado.

Assim, à luz das discussões aqui apresentadas, recomenda-se que seja revisto o texto legal que define a categoria de medicamento similar no Brasil, para garantir a segurança e eficácia destes medicamentos, conforme determina a Lei n.º 6.360/76. É importante ressaltar aqui, que este trabalho não está condenando todos os similares existentes no mercado brasileiro. A situação colocada se refere à obrigatoriedade do Estado em garantir que, de fato, sejam seguros e eficazes. Eles até podem estar atendendo a estes parâmetros, mas sob o seu conceito dado no texto legal, não há esta garantia.

Cabe esclarecer, ainda, que a proposta de revisão do texto legal de medicamento similar visando a garantir, de fato, sua segurança e eficácia não objetiva promover a intercambiabilidade entre eles; isto é, a substituição de um pelo outro no mesmo esquema posológico. A intercambiabilidade só é aceita, quando não há diferenças significativas de biodisponibilidade, sendo esta uma prerrogativa do medicamento genérico.

Portanto, cabe dizer que não pode haver, para o mesmo fim terapêutico, uma categoria de medicamentos que induza a prática de substituição entre eles, senão aquela para a qual sejam preconizados estudos de bioequivalência com seus respectivos medicamentos de referência, os quais possuam estudos de segurança e eficácia.

Diante do exposto, a revisão da normativa, aqui, proposta, pretende servir como impulsora para que o Estado, por meio da Anvisa, em seus primeiros anos de existência, já possa incluir ao novo rumo do registro sanitário de medicamentos

que ela vem implementando com sucesso, do qual os gêneros são exemplo, a correção dos problemas aqui levantados para os medicamentos similares, resgatando seu compromisso ético em promover ações de caráter normativo, cujo cumprimento favoreça a justiça e a beneficência que lhe cabe no campo da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN JR., L.V. **Farmacotécnica**. Forma Farmacêutica & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ed. São Paulo: Premier, 2000.
2. BRASIL Lei SVS/MS n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de setembro de 1976.
3. BRASIL Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 de setembro de 1990.
4. BRASIL Lei n.º 9.279, de 14 de maio de 1996. Regulamenta direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 15 de maio de 1996.
5. BRASIL Lei SVS/MS n.º 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n.º 6.360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.
6. BRASIL Decreto n.º 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976.
7. COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária Proteção e Defesa da Saúde**. São Paulo: Hucitec, 1999.
8. DALLARI, S.G. **Os Estados Brasileiros e o Direito à Saúde**, São Paulo: HUCITEC, 1995.
9. GARRAFA, V. **Dimensão da Ética em Saúde Pública**. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP/ Kellogg Foundation, 1995.
10. JONAS, H. **II Principio Responsabilità**, Torino: Einaudi, 1990, 291p.
11. KOTTOW, M.H. **Introducción a la Bioética**. Santiago, Chile. Editorial Universitaria, 1995.
12. LIMA, L. F. M., MELLO, A. L., MUSSOI, A.S., GOMES, C., PAZ, E.P., MOURA, M.L. **Vigilância Sanitária de Medicamentos e Correlatos**. Rio de Janeiro: Qualitymark. 1994.
13. STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica**. Fundamentos de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Dissolução e Intercambialidade de Medicamentos Genéricos. Apostila Do curso Biofarmacotécnica. São Paulo: XI Congresso Paulista de Farmacêuticos e III Seminário Internacional de Farmacêuticos, 1999.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista PHARMACIA BRASILEIRA voltada exclusivamente à edição de artigos, resenhas, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica, publica trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidas à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a reprodução dos trabalhos em outras publicações ou sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

Preparação dos originais

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em duas vias e cópia das ilustrações. Obrigatoriamente, os textos deverão ser acompanhados do arquivo *printer*, em disquete (cópia fiel da impressa), no programa "Word for Windows"; apresentados em padrão A4 (30 linhas; margem superior 2cm; margem inferior 2,5cm; parágrafo justificado; não hifenizado).

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: *título*; *autor(es)* (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); *filiação científica* do(s) autor(es) (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do responsável); *texto* (introdução, material e método(s), resultado(s), discussão, conclusão); *agradecimentos*; *referências bibliográficas* (trabalhos citados no texto).

Referências bibliográficas. Devem ser dispostas, em ordem alfabética, pelo sobrenome do primeiro autor e numeradas consecutivamente; seguir a NBR 6023 (agosto 2000) da ABNT, como nos exemplos a seguir:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3.ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.
FARMACOPÉIA brasileira, 4.ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Cteoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Dissertações e teses

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara, 2001.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Index Medicus*, *Current Contents*. Exemplos: LOPES, L.B.; OLIVEIRA, A.G. Lipossomas de longa circulação: estrutura e aplicações. *Infarma, CFF, Brasília*, v.12, n.7/8, p.66-70, 2000.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validação de analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANNUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatch*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

Citação no texto. Utilizar sistema numérico. A cita-

ção de um autor no texto (quando necessária) deverá ser pelo sobrenome e o número da referência na entrelinha superior. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al.

Anexos e/ou Apêndices. Serão incluídos somente quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas pelo título.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (apenas em computador); fotografias (apenas scaniadas diretamente no texto ou no formato JPEG). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10x17 cm. As figuras serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, na parte inferior de cada ilustração.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses. Fórmulas e equações devem ser escritas em linha, por exemplo,

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, bem como a exatidão das referências bibliográficas, são de inteira responsabilidade dos autores. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores dos artigos traduzidos e ilustrações retiradas de outras publicações serão de responsabilidade do(s) autor(es). Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.