



Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança

Gerson Antônio Pianetti*

Colaboradora: Isabela da Costa César

Resumo

O medicamento é um bem necessário, pois é parte integrante, quando necessário, da qualidade de vida do cidadão. O arsenal terapêutico disponibilizado deve, hoje em dia, ser tratado com bastante cuidado visto que a busca de lucros cada vez maiores por parte da indústria farmacêutica nem sempre está vinculada à preocupação com o bem estar do ser humano. Medicamentos, ditos novos, e sem apresentar nenhuma melhoria sanitária são apresentados como panaceias, mas a única diferença em relação aos existentes é o preço geralmente mais alto. Os países que possuem políticas de estado para a área da saúde buscam se resguardar para proteger a sua população, principalmente no atual mundo globalizado em que as origens dos insumos são variadas e podem não significar o melhor caminho para a busca da melhoria da saúde ou a cura de uma doença. Nesse contexto, o registro de insumos e de especialidades farmacêuticas se faz necessário como barreira contra insumos inadequados para uso farmacêutico. Com a farta legislação de países desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento, tem-se como princípio estabelecer parâmetros e critérios de qualidade que visem a eficácia e a segurança desses produtos e o investimento realizado em suas agências reguladoras é o ponto de partida para essa certeza. O país que possui sua própria farmacopeia já está sintonizado com ações de órgãos ou entidades internacionais que buscam atender seus cidadãos da melhor maneira possível quando se trata da saúde pública.

Introdução

Definido em 1985 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com a prática do Uso Racional de Medicamentos (URM) pretende-se fazer chegar aos pacientes e à sociedade como um todo, “*medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas, em doses adequadas às particularidades individuais, por período de tempo adequado e com baixo custo para eles e sua comunidade*”¹

A garantia da eficácia e segurança de medicamentos envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de insumos e especialidades visando atingir os requisitos mínimos de qualidade que devem atender às especificações preconizadas nos códigos farmacêuticos, nacional e internacionais, como a Farmacopeia Brasileira² e demais farmacopeias acreditadas no Brasil por meio da Resolução nº 37 de 6 de julho de 2009³ que trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos. São publicações oficiais baseadas em pesquisas fundamentadas que proporcionam a um insumo ou a um produto acabado o desempenho adequado para fins terapêuticos.

Nascida em Florença, Itália, em 1498 com a publicação do *Ricettario fiorentino*, a ideia de uma farmacopeia de caráter oficial passa a ser considerada leitura obrigatória a todos os boticários. A partir do século XIX, o compêndio tem seu conteúdo adaptado à produção industrial, passando, então, a ser uma obra voltada à análise e ao controle da fabricação de medicamentos, incluindo as exigências em relação à qualidade de um medicamento, assegurando, na atualidade, a uniformidade da qualidade; da natureza; da composição ou da concentração dos fármacos em medicamentos aprovados pelas autoridades sanitárias de um país⁴. Baseado em características inerentes ao fármaco ou às condições físico-químicas das especialidades farmacêuticas, a compreensão e a tentativa de mensuração da qualidade foram as mais diversas ao longo dos últimos séculos⁵. Na Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004, do Conselho Nacional de Saúde⁶, estão estabelecidas as diretrizes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, “*como um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva...*”.

O cumprimento dos parâmetros farmacopeicos para determinado insumo e sua especialidade, quer seja produzido em larga escala ou em manipulação individualizada, pode ser o fator preponderante para o resultado positivo

* Gerson Antônio Pianetti é farmacêutico-bioquímico pela UFMG, doutor em ciências farmacêuticas pela Universidade de Paris Sul (Paris XI) e atua como Professor Titular do Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da UFMG. Currículo completo disponível em <<http://lattes.cnpq.br/5212837629822557>>

de uma terapia racional. A garantia dessa qualidade está no regulamento técnico de registro e de autorização para comercialização de medicamentos no país por meio de sua agência reguladora que tem por finalidade *“harmonizar os interesses públicos e os privados na saúde pública que não pode ser mediada apenas com as ações do mercado”*.⁷

O medicamento, por ser um produto peculiar, demanda extrema atenção por parte de uma legislação sanitária para minimizar os riscos envolvidos em sua utilização, já que a eliminação total dos riscos não é possível. A imposição de regras para a atividade de fabricação de medicamentos e sua respectiva fiscalização por parte da autoridade sanitária levou à necessidade de normas e critérios conhecidos hoje pela sigla BPF, representativa do nome bastante utilizado de Boas Práticas de Fabricação^{8,9}.

A globalização e o aumento de origens produtoras de insumos para fins farmacêuticos, ativos ou não, fizeram com que os países desenvolvidos criassem barreiras sanitárias permitindo exclusivamente a circulação de insumos com qualidade para produção de medicamentos. Países em desenvolvimento criaram também seus mecanismos de proteção com a exigência de registro de insumos contendo todo o histórico de produção e de identificação de produtos de síntese ou de prováveis contaminações.¹⁰

No Brasil, toda empresa que fabrica; distribui; importa; exporta e armazena insumos farmacêuticos ativos deve cadastrá-los na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – atendendo assim ao que está determinado na Resolução RDC nº 30/2008¹¹ sendo considerada infração sanitária a inobservância do disposto nessa resolução. A finalidade com o cadastro é o de possibilitar o conhecimento dos insumos comercializados no país e subsidiar as ações de fiscalização e inspeção dos fabricantes nacionais e estrangeiros, além de mapear os insumos produzidos no país e aqueles importados. São proibidas as importações e a comercialização de insumos farmacêuticos que ainda não tiveram sua eficácia terapêutica avaliada pela Agência.

O cadastramento de insumos farmacêuticos ativos deve levar em conta se o insumo é uma substância isolada, isto é, se é caracterizado por somente uma substância ou se o insumo é uma substância complexa, quando for caracterizado por mistura de substâncias tais como os extratos vegetais ou animais.

Os principais dados de identificação do insumo para registro no Brasil são: o código DCB (Denominação Comum Brasileira); o código DCI (Denominação Comum Internacional) e o código CAS (*Chemical Abstracts Service*) além da denominação da substância. A forma de obtenção do fármaco por meio de síntese, extração, fermentação/biotecnologia ou semi-síntese é outra informação relevante

para que o produto possa ser cadastrado no país para fins farmacêuticos.

São necessários alguns dados técnicos do insumo farmacêutico ativo isolado tais como: forma física; grau mínimo de pureza; validade do insumo segundo estudos de estabilidade realizados conforme determina a literatura internacional; indicação de centros quirais do fármaco; a pureza ótica; estado sólido cristalino ou amorfo; os polimorfismos; grau de hidratação; condições de conservação e indicação da farmacopeia na qual o insumo possui sua especificação.

Definida a legislação para o registro de insumos farmacêuticos, houve no Brasil um novo momento histórico para a vigilância sanitária, com a criação, em 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de daquele ano.¹²

Nesse momento houve a inserção do medicamento genérico na Política Nacional de Medicamentos com a promulgação da lei nº 9.787 em 10 de fevereiro de 1999¹³ que estabeleceu as bases legais para a sua instituição, regulamentada pelo Decreto nº 3.181, de 23 de setembro de 1999, já revogado. Atualmente, para o registro de medicamentos genéricos, devem ser seguidas as diretrizes da Resolução nº 16 de 2007¹⁴, Resolução nº 47 de 2009¹⁵, Resolução nº 16 de 2010¹⁶ e Resolução nº 60 de 2014¹⁷. As definições utilizadas para o registro de medicamentos genéricos e os procedimentos técnicos das etapas estão descritas no regulamento técnico e contemplam medidas anteriores ao registro; a documentação necessária para tal; as medidas pós-registro e os critérios para prescrição e dispensação de medicamentos genéricos.

Nesse sentido, tanto os medicamentos genéricos assim como os similares são considerados cópias do medicamento referência que é o produto inovador registrado e comercializado no Brasil e que demonstrou eficácia, segurança e qualidade podendo assim ser intercambiado por meio de prescrição médica ou orientação e dispensação farmacêutica.

A exigência de demonstração dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência, comparados ao medicamento de referência, foi o principal fator de segurança para os usuários de medicamentos no Brasil.

Sendo a qualidade um dos pilares do uso racional de medicamentos, o regulamento técnico para medicamentos genéricos exige que apenas três fornecedores do fármaco sejam indicados no momento do registro facilitando assim, se necessário, a rastreabilidade do lote. Com isso diminui-se a possibilidade de obtenção de medicamentos que possam comprometer a qualidade terapêutica e, por consequência, comprometer também o uso racional desses.

Dentre as principais ações farmacotécnicas de uma forma farmacêutica sólida estão a desintegração, quando aplicável, a dissolução do fármaco e a uniformidade de conteúdo. Esses são testes físicos que podem perfeitamente indicar a disponibilidade do fármaco para cumprir com o objetivo da absorção do organismo e sua consequente distribuição, fatores sem os quais não haverá resposta terapêutica e, conseqüente, uma grave falha no tratamento medicamentoso.

As farmacopeias, portanto, indicam métodos, parâmetros e critérios de realização desses ensaios de maneira a garantir a avaliação da biodisponibilidade quando dos estudos realizados com voluntários sadios.

Natália Bellan, em capítulo intitulado Principais Diretrizes para o Registro Sanitário de Medicamentos¹⁸ demonstra com clareza que as exigências para registro de medicamentos ditos “novos” passam pela obrigatoriedade de apresentação de relatórios de ensaios pré-clínicos e clínicos, enquanto que para os medicamentos ditos “genéricos ou similares” apenas os estudos de equivalência farmacêutica e os de bioequivalência, quando aplicáveis, são exigidos. Entretanto, nenhum dos medicamentos disponibilizados no mercado brasileiro está isento de alguns princípios fundamentais sanitários como a licença de funcionamento da empresa, a obtenção do certificado de boas práticas de fabricação, o desenvolvimento de um lote piloto acompanhado de relatório técnico do produto e de sua produção, os estudos de estabilidade com a determinação do prazo de validade, do relatório de controle de qualidade e, não menos importante, o relatório de estudo de comprovação da segurança e da indicação terapêutica.

Pode-se certificar, assim, que a legislação brasileira sobre o assunto é robusta e consegue atingir o arcabouço da produção farmacêutica no país.

Desenvolvimento

A eficácia e a segurança são os dois principais objetivos no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Por definição, eficácia se refere à capacidade do medicamento atingir o efeito terapêutico desejado, enquanto a segurança está relacionada principalmente ao perfil de toxicidade do medicamento e às prováveis reações adversas passíveis de ocorrer durante sua utilização. Entretanto, os termos eficácia e segurança são relativos e associados a uma determinada probabilidade, por sua vez diretamente relacionada à dose do fármaco administrada.¹⁹⁻²¹ Dentro deste contexto, deve-se considerar a *margem de segurança* e a *margem terapêutica* dos fármacos durante o desenvolvimento do medicamento. A *margem de segurança* é um

indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (DL50) e a dose efetiva (DE50) do fármaco, enquanto a margem terapêutica é a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica, parâmetro considerado equivalente a *índice terapêutico*.²²

Para o registro de medicamentos novos, as agências regulatórias, como a ANVISA, no Brasil, exigem a apresentação de relatório técnico completo, contendo, dentre outras informações, o dossiê de ensaios pré-clínicos e clínicos para comprovar a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento proposto.¹⁷

Os *estudos pré-clínicos* ou *não-clínicos* envolvem a administração do novo medicamento em animais experimentais e fornecem informações preliminares sobre a atividade farmacológica e principalmente sobre a segurança da formulação. Os principais estudos não-clínicos requeridos pelas agências regulatórias para fins de registro de novos medicamentos incluem estudos de toxicidade de dose única (aguda); toxicidade de doses repetidas; toxicidade reprodutiva; genotoxicidade; tolerância local e carcinogenicidade, além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética. O uso de métodos *in vitro* em substituição a estudos *in vivo* são alternativas viáveis e aceitas internacionalmente, desde que tais métodos tenham sido devidamente validados. Alguns guias estão disponíveis, como o Guia para condução de estudos *não-clínicos de toxicologia e segurança farmacológica* da ANVISA,²³ que além de fornecer orientações para realização de tais estudos, tem também a intenção de racionalizar cada etapa a ser avaliada, de forma a evitar duplicidades e a utilização desnecessária de animais.^{24, 25}

Para que a realização do *estudo clínico* seja aprovada nas agências regulatórias, a empresa proponente deve apresentar protocolo contendo as informações farmacológicas básicas adequadas à essa fase do estudo, assim como informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas à farmacodinâmica; margem de segurança; margem terapêutica; farmacocinética e toxicologia. Além disso, os dados pré-clínicos devem ser acompanhados de uma discussão quanto à relevância dos resultados obtidos em conexão com os efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos indesejados em humanos.²² Nesse contexto, ressalta-se a importância dos requerimentos normativos e éticos para a realização de pesquisa clínica envolvendo seres humanos. Todo protocolo clínico deve ser previamente avaliado e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, de forma a assegurar a eticidade da pesquisa, que envolve o respeito ao participante em sua dignidade e autonomia; a ponderação entre riscos e benefícios e a garantia de que danos previsíveis serão evitados.²⁶

Os estudos clínicos podem ser agrupados em quatro fases distintas e sequenciais. A *Fase I* compreende o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias e em geral sadias (20 a 100 indivíduos). Estudos envolvendo fármacos com toxicidade potencial, como os citotóxicos, geralmente são realizados em pacientes. O objetivo com essa fase é estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico do novo medicamento. A *Fase II* é considerada um estudo terapêutico piloto, com que se visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo, em pacientes afetados por determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas são realizadas com número limitado de indivíduos (geralmente 100 a 300) e frequentemente são seguidas de um estudo de administração com o objetivo de se determinar a dose e o esquema posológico mais adequado para o medicamento. A *Fase III* constitui um estudo terapêutico ampliado, com grandes e variados grupos de pacientes (centenas a milhares de indivíduos), em que se tem como objetivo determinar a relação entre risco e benefício a curto e longo prazos, assim como o valor terapêutico relativo da formulação avaliada. O tipo e o perfil das reações adversas mais frequentes são avaliados nessa fase, assim como a relação dose-resposta e possíveis interações medicamentosas. Por fim, a *Fase IV* tem início após a aprovação do medicamento. Envolve estudos de vigilância pós-comercialização, conhecidos como estudos de farmacovigilância, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das reações já conhecidas, e as estratégias de tratamento.^{22, 27}

Após a realização de todas as fases, estudos adicionais podem ser requeridos no caso de alteração ou proposta de novos esquemas posológicos, indicações terapêuticas, vias de administração e populações de pacientes. No caso de associação de dois ou mais fármacos, por exemplo, a empresa fabricante deve apresentar ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, de forma a comprovar efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada fármaco isoladamente. São necessários também estudos de biodisponibilidade relativa entre os fármacos associados e cada fármaco isolado que garantam que a absorção e distribuição dos mesmos não sofrem alteração devido à administração concomitante.^{17, 27}

O medicamento referência, ou inovador, geralmente é o primeiro medicamento aprovado na agência regulatória responsável, cuja eficácia e segurança foram comprovadas por meio dos ensaios clínicos, e cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto, antes

da obtenção de seu registro para comercialização.^{15-17, 28} O registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil é baseado em um conjunto de legislações que visam assegurar que tais formulações são equivalentes terapêuticos ao medicamento referência.^{14, 17, 29} Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações em relação à qualidade. Por outro lado, dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração da mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*.¹⁷

Dessa forma, para o registro de medicamentos genéricos e similares, deve haver comprovação de suas equivalências *in vitro* e *in vivo* em relação ao medicamento referência, que são determinadas pelos estudos de *equivalência farmacêutica e bioequivalência*, respectivamente.^{14, 29}

Os testes de equivalência farmacêutica devem ser realizados simultaneamente no medicamento teste (candidato a genérico ou a similar) e no medicamento referência e visam a avaliação minuciosa da qualidade do medicamento teste, assim como a análise comparativa dos parâmetros relacionados ao teor e à liberação do fármaco desses medicamentos, em relação ao medicamento referência. A realização do estudo de equivalência farmacêutica tem papel fundamental para a avaliação e determinação da intercambialidade, principalmente para os medicamentos isentos do estudo de bioequivalência ou para aqueles em que a equivalência farmacêutica substitui a bioequivalência. O estudo comparativo dos perfis de dissolução obtidos com os dois medicamentos é o principal teste exigido nos casos em que o estudo de equivalência farmacêutica substitui a bioequivalência. A avaliação das curvas obtidas na dissolução dos dois medicamentos é realizada por comparação estatística, utilizando o método do modelo independente, que possibilita a determinação de um fator de similaridade entre as curvas. A demonstração da equivalência farmacêutica entre dois medicamentos é um indicativo de que o medicamento teste poderá apresentar a mesma eficácia e segurança já comprovadas para o medicamento referência.^{30, 31}

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se as suas quantidades e velocidades de absorção não apresentam diferenças estatisticamente significativas, quando administrados a mesma dose molar do princípio ativo, sob as mesmas condições experimentais.³² Dessa forma, a

biodisponibilidade do fármaco, após a administração dos medicamentos teste e referência, é o principal parâmetro avaliado para verificação da bioequivalência. Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência envolvem a quantificação do fármaco e/ou do seu metabólito geralmente na circulação (sangue, soro, plasma) e contemplam três etapas: clínica, analítica e estatística.^{33,34}

A etapa clínica compreende a seleção e o recrutamento de voluntários sadios; a internação em todos os períodos do estudo; a administração dos medicamentos; as coletas sanguíneas e o monitoramento durante a internação, bem como o transporte das amostras biológicas, e finalmente a alta dos voluntários do estudo.³⁵ O estudo convencional é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. O cronograma de coleta das amostras deverá garantir a adequada caracterização do perfil plasmático do fármaco ou metabólito (concentração *versus* tempo), contemplando um tempo igual ou superior a 3-5 vezes sua meia-vida de eliminação. O número de voluntários deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência e pode ser calculado por meio do coeficiente de variação e poder do teste. Aspectos éticos precisam ser considerados e toda etapa clínica deve ser conduzida de acordo com normatizações internacionais e nacionais sobre estudos clínicos com seres humanos e também seguindo as Boas Práticas Clínicas (BPC).^{33,35,36}

A etapa analítica compreende a quantificação do fármaco e/ou metabólito nas amostras biológicas provenientes da etapa clínica, de forma a possibilitar a construção das curvas de concentração do fármaco em função do tempo. Os métodos bioanalíticos empregados em estudos de bioequivalência utilizam, principalmente, cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas, que possibilita a detecção de concentrações reduzidas dos fármacos nas matrizes biológicas, além de apresentar elevada seletividade em relação aos interferentes endógenos da matriz.^{33,37} Os métodos bioanalíticos desenvolvidos devem ser validados segundo guias nacionais e/ou internacionais e os principais parâmetros de validação a serem avaliados são seletividade, efeito residual, efeito matriz, curva de calibração, precisão, exatidão e estabilidade do fármaco na matriz biológica.^{34,38}

Na etapa estatística, parâmetros farmacocinéticos como a área sob a curva de concentração *versus* tempo (ASC) e o pico de concentração máxima ($C_{máx}$) são obtidos a partir das curvas de concentração do fármaco *versus* tempo e analisados estatisticamente para determinação

da bioequivalência. Deve-se construir um intervalo de confiança de 90% para os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos teste e referência e realizar análise de variância (ANOVA) para avaliar os efeitos de sequência; de voluntário dentro da sequência; de período e de tratamento. Outras atribuições relacionadas à etapa estatística são a determinação do número de voluntários, do delineamento do estudo e da tabela de randomizações.^{32,33}

Após o medicamento ter sido aprovado no órgão regulatório do país e estar presente no mercado, novos estudos clínicos ou de bioequivalência podem ser requeridos nos casos de alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento, alteração do processo de produção, inclusões de excipientes, de via de administração, de concentração do fármaco ou de forma farmacêutica. Tais alterações pós-registro são norteadas por legislações específicas e se aplicam a medicamentos já registrados no país.^{17,39,40}

Conclusão

Em questão de segurança sanitária no Brasil existe, reconhecidamente, um marco importante que foi a Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999¹² pela qual ficou definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e foi criada a ANVISA.

Ainda que ações sanitárias já fossem realizadas em governos passados, com a criação da ANVISA foi proporcionado ao país um diferencial que se fez sentir em todas as cadeias envolvidas com as ações farmacêuticas influenciando, inclusive, as formações superiores dos cursos de farmácia, enfermagem e medicina, os quais passaram a ter maior referência sobre suas atuações na prescrição, dispensação e uso de medicamentos. A população em geral não ficou à margem da onda de mudanças e se colocou de forma ativa na implantação da política de medicamentos genéricos, em especial. Passou-se a discutir e entender a gama variada de produtos disponibilizados a seu favor por meio de medicamentos referência, similar e genérico, produzidos em escala industrial.

Por meio do Ministério da Saúde; da ANVISA; do Congresso Nacional; do Sistema Único de Saúde; dos Conselhos de Classe de Farmácia e Medicina, aproximadamente duas centenas de notificações sanitárias⁸ foram publicadas, todas elas em busca de disponibilização ao usuário de medicamentos seguros e com qualidade. Essas envolviam qualidade de insumos farmacêuticos ativos; de excipientes; de especialidades farmacêuticas; de bulas; de embalagens, etc.

Foram leis promulgadas; decretos reguladores de leis e instruções normativas; consultas públicas; resoluções

colegiadas; portarias; relatórios e outras formas de manifestação dispondo sobre as diversas ações sanitárias fundamentais para a garantia do processo no Brasil.⁸

Do ponto de vista técnico, alguns documentos foram fundamentais para a organização do sistema sanitário brasileiro e, principalmente, para a harmonização dos procedimentos, pois dispunham de critérios de provas de biodisponibilidade; guias de validação de métodos analíticos e bioanalíticos; de estudos de equivalência farmacêutica; de perfil de dissolução comparativo, trazendo para o centro da discussão conceitos até então negligenciados na produção de insumos para fins farmacêuticos e de especialidades farmacêuticas. A indústria farmacêutica brasileira foi rápida na aceitação desses novos procedimentos e, por outro lado, as universidades voltaram seus conhecimentos para novas diretrizes na área da saúde pública.

O arcabouço das ações sanitárias para a garantia de medicamentos com qualidade, eficazes e seguros, mais humanista, passa pela legislação como princípio, mas deve também ter uma fiscalização sanitária de porte, para

evitar que em alguma situação essa premissa deixe de ser observada quer por quem pesquisa; produz; prescreve; dispensa e acompanha o paciente em suas necessidades primordiais que é o seu direito à saúde.

Em todas as áreas o conhecimento, a habilidade e a ética são qualidades inerentes à execução de qualquer tarefa direcionada à sociedade. No caso da saúde pública, a dimensão dessas qualidades nos profissionais que a exercem devem ser bem acentuadas, pois fazem parte de uma ação que lida com a vida e que exige o cumprimento de um juramento desses profissionais de adotarem uma responsabilidade incomensurável diante de seus deveres de cidadãos. Uma sociedade mais informada é uma ferramenta importante para o processo de qualidade de produtos a ela disponibilizada. Ainda que não muito clara as possibilidades individuais do cidadão buscar os seus direitos em relação a tratamentos nem sempre exitosos, passa pela presença do farmacêutico em farmácias comunitárias como elemento referencial para que notificações de não conformidades possam ser realizadas com sucesso.

Referências bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. El Uso Racional de Medicamentos Informe de la Conferência de Expertos. Genebra, OMS, 1985.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volumes 1 e 2. Brasília: Anvisa, 2010. 1448 p. 2v.
3. _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 37, de 6 de julho de 2009. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 8 de julho de 2009.
4. PIANETTI, G. A.; CÉSAR, I. C. NOGUEIRA, F. H. N. Compêndios Farmacopeicos. In: BELLAN, N. & PINTO, T.J.A. *Diretrizes do Processo de Regulamentação Sanitária dos Medicamentos no Brasil*. Barueri, SP: Manole, 2016.
5. MORAES, M. V. Sistemas de Gestão da Qualidade. In: BELLAN, N. & PINTO, T.J.A. *Diretrizes do Processo de Regulamentação Sanitária dos Medicamentos no Brasil*. Barueri, SP: Manole, 2016.
6. _____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 338, de 6 de maio de 2004. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 6 de maio de 2004.
7. _____. Ministério da Saúde. *Direito sanitário e saúde pública*. Brasília, DF, 2009. 2v (Série E. Legislação de Saúde).
8. BELLAN, N. & PINTO, T.J.A. *Diretrizes do Processo de Regulamentação Sanitária dos Medicamentos no Brasil*. Barueri, SP: Manole, 2016.
9. _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 17, de 16 de abril de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
10. _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
11. _____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 30, de 15 de maio de 2008. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 15 de maio de 2008.
12. _____. Ministério da Saúde. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 26 de janeiro de 1999.
13. _____. Ministério da Saúde. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 10 de fevereiro de 1999.
14. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 16 de 2 de março de 2007. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 2 de março de 2007.
15. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasília. Ministério da Saúde, 2010.

16. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 16 de 13 de abril de 2010. Altera e revoga textos normativos relacionados à apresentação prévia à Anvisa do protocolo de estudo de bioequivalência. Brasília. Ministério da Saúde, 2010.
17. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 60 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília. Ministério da Saúde, 2014.
18. BELLAN, N. & PINTO, T.J.A. *Principais diretrizes para o registro sanitário de medicamentos*. In: Diretrizes do Processo de Regulamentação Sanitária dos Medicamentos no Brasil. Barueri, SP: Manole, 2016.
19. _____. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. Brasília. Ministério da Saúde, 1998.
20. Congress of the United States, Office of Technology Assessment. *Assessing the efficacy and safety of medical technologies*. Washington, 1978.
21. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. *Segurança dos medicamentos. Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais da saúde precisam entrar em ação*. Brasília: OPAS/OMS, 2004.
22. _____. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251 de 7 de agosto de 1997. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília. Ministério da Saúde, 1997.
23. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília. Ministério da Saúde, 2013.
24. International Conference on Harmonization (ICH). M3 (R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Geneva, 2009.
25. World Health Organization (WHO). *Handbook – Non Clinical Safety Testing*. Geneva, TDR/WHO, 2004.
26. _____. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.
27. European Medicines Agency. *General Considerations for Clinical Trials*. London, 1998.
28. Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparoto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamento genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma (Brasília)*, v. 16, p. 51-56, 2004.
29. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 17 de 2 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Brasília. Ministério da Saúde, 2007.
30. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 31 de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília. Ministério da Saúde, 2010.
31. Pianetti GA, César IC, Nogueira FHA. Equivalência farmacêutica de medicamentos. In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. (Org.). *Biofarmacotécnica*. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 109-114.
32. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência*. Volume 1. Brasília. Ministério da Saúde, 2002.
33. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1170 de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Brasília. Ministério da Saúde, 2006.
34. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 27 de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Brasília. Ministério da Saúde, 2012.
35. Manfio JL. Etapa clínica dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. (Org.). *Biofarmacotécnica*. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 135-142.
36. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9 de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília. Ministério da Saúde, 2015.
37. Porta V, Kano EK. Etapa analítica dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN. (Org.). *Biofarmacotécnica*. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 143-150.
38. European Medicines Agency. *Science Medicines Health. Guideline on Bioanalytical Method Validation*. London, 2011.
39. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 48 de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Brasília. Ministério da Saúde, 2009.
40. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 18 de 4 de abril de 2014. Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências. Brasília. Ministério da Saúde, 2014.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Elaboração, distribuição e informações:

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

Coordenação editorial:

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

Revisão técnica:

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas