

A importância da equivalência farmacêutica para os medicamentos genéricos e similares

The importance of pharmaceutical equivalence for generic and similar drugs

Mônica Winkler de Oliveira Namiuti^a, Ana Cláudia Gavazzi Morais^a, Eliana Araujo^b,
Sheila Rodrigues^c, Priscila Alves Balista^b

a: Graduada do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

b: Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

c: Farmacêutica, Coordenadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

RESUMO

A inserção dos medicamentos genéricos no final da década de 90 veio com o intuito de estimular a concorrência comercial, facilitar o acesso da população e melhorar a qualidade dos medicamentos, porém isso trouxe a necessidade de implementação de uma política para registro de medicamentos como, por exemplo, a equivalência farmacêutica. Os medicamentos genéricos e similares possuem insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) idênticos aos de referência e são confirmados por meio de testes enviados Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comprovação. Atualmente a legislação brasileira exige que os mesmos passem por rigorosos processos de qualidade chamados de equivalência farmacêutica e bioequivalência utilizando métodos farmacopeicos e validados para serem classificados como intercambiáveis. Portanto todo medicamento genérico/similar é considerado seguro e pode ser adquirido pelo consumidor com a total confiança e eficácia de um produto farmacêutico com alto padrão de qualidade.

Descritores: equivalência farmacêutica, genéricos, similares

ABSTRACT

The insertion of generic drugs in the late 1990s came with the aim of stimulating commercial competition, facilitating the population's access and improving the quality of medicines, but this brought the need to implement a medicine registration policy, such as, example, pharmaceutical equivalence. Generic and similar drugs have active(s) pharmaceutical(s) ingredient(s) identical to the brand drugs and are confirmed through tests sent to the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) for proof. Currently the Brazilian legislation requires to go through rigorous quality processes as pharmaceutical equivalence tests and bioequivalence assay using pharmacopoeial method and validated procedure to be classified as interchangeable drugs. Therefore, every generic/similar medicine is considered safe and can be purchased by the consumer with the complete confidence and efficacy of a pharmaceutical product with a high standard of quality.

Descriptors: pharmaceutical equivalence, generics, similar

INTRODUÇÃO

No Brasil, até o final da década de 90, havia somente dois tipos de medicamentos: os de marca, lançados pela indústria mundial, também chamados “inovadores” ou “referência” e registrados junto agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados cientificamente; e os similares no qual a estratégia era

praticar a engenharia reversa, ou seja, copiar os medicamentos fabricados pela indústria dos medicamentos “de marca”, mas que não garantia a qualidade dos mesmos¹. Os similares que surgiram motivados pela falta de lei de patente trouxeram consigo a base do crescimento dos laboratórios nacionais que remetiam a estrutura química e terapêutica serem iguais aos produtos farmacêuticos inovadores, porém com marca própria e certas inovações incrementais². No início de sua comercialização não havia um controle efetivo sobre a qualidade e segurança desses medicamentos similares que eram comercializados, além de casos de falsificação de medicamentos no mercado nacional, entre 1998 e 1999, o que gerou um clamor pela segurança e qualidade de produtos relacionados à saúde³.

Dessa forma, a ANVISA criada em 26 de janeiro 1999, por meio da Lei nº 9.782, surgiu como uma autarquia sob regime especial, com a missão de proteger e promover a saúde da população. Uma de suas primeiras ações foi a criação da “Lei dos Genéricos” (nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999)⁴, como parte da Política Nacional de Medicamentos, voltada ao estímulo da concorrência e da variedade de oferta de medicamentos no mercado, à melhoria da qualidade de todos os medicamentos, à redução dos preços e, especialmente, à facilitação do acesso aos tratamentos terapêuticos por parte da população⁵.

Conforme a Lei dos Genéricos, medicamento genérico é um medicamento cópia de um produto de referência ou inovador, o qual se pretende intercambiar. Geralmente este produto é produzido após a queda da patente, é designado pela sua denominação comum brasileira (DCB) ou, pela sua denominação comum internacional (DCI) se a DCB não estiver disponível. Ser intercambiável significa ser equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados os mesmos efeitos de eficácia e segurança⁴.

A criação da “Lei dos Genéricos” passou a obrigar que as aquisições de medicamentos e as prescrições médicas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), adotassem a denominação do princípio ativo e que, nas compras do SUS, se desse preferência ao medicamento genérico quando houvesse igualdade de preço e demais condições de aquisição; obrigação da ANVISA a editar, periodicamente, a relação dos genéricos já registrados no país.⁴

Com a lei, o direito de exclusividade do medicamento referência (patente) dura 20 anos, de forma que após esse prazo, a fórmula passa a ser de domínio público e qualquer laboratório pode desenvolver um medicamento genérico. Essa quebra da patente possibilita a redução do preço dos medicamentos por meio da concorrência no mercado. O aumento da concorrência também significa ampliação do número de indústrias nacionais que reduz a dependência do país na importação de medicamentos, além da comprovação de compatibilidade terapêutica entre medicamentos genéricos e de referência.^{4,6}

Ainda dentro da Lei dos Genéricos há menção ao medicamento similar que é “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação do medicamento de referência registrado, podendo diferir somente em características como tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca”⁴.

Vale ressaltar que entre 1976 e 1999 a legislação brasileira permitia ao fabricante de medicamento similar definir qual medicamento de referência seria utilizado para o seu registro. Atualmente a ANVISA mantém uma lista de medicamentos referência para realização de comparação com o medicamento intercambiável^{3,7}.

Até o ano de 2003, os testes de equivalência farmacêutica entre medicamento similar e medicamento referência não eram requisitados, além de ser permitido o registro de formas farmacêuticas e dosagens diferentes sem qualquer comparativo com o medicamento de marca³.

A equivalência farmacêutica provém de um conjunto de testes e ensaios analíticos farmacopeicos, ou não, validados, que comprovem a qualidade farmacotécnica comparada entre dois medicamentos sendo o medicamento teste e o referência/comparador. Tal resultado demonstra um estudo comparativo da qualidade entre medicamento genérico e de marca com o objetivo de fornecer subsídios para a determinação da intercambialidade que é aprovação de um medicamento prescrito por um profissional da saúde em ser substituído por outro¹.

Para determinação da intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência utiliza-se o conceito da equivalência terapêutica definida conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 135 de 29 de maio de 2003⁸: Os dois medicamentos devem ser equivalentes farmacêuticamente e na sua administração em questão de dose e efeitos, sendo que a equivalência terapêutica pode ser realizada das seguintes formas: ensaio clínico que comprove a eficácia do fármaco e que comprove a mensuração de uma propriedade farmacodinâmica; teste de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) quando ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não devem apresentar diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade e ainda os testes *in vitro* que comprovem a equivalência farmacêutica^{9,10}.

Segundo a ANVISA os medicamentos genéricos e similares podem ser considerados “cópias” do medicamento de referência, e para o registro de ambos os medicamentos, genérico e similar, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos que comprovem a sua equivalência. Para o medicamento genérico sempre foi obrigatório à apresentação dos testes de

bioequivalência, enquanto a obrigatoriedade de tais testes para medicamentos similares foi requisitado a partir de 2003, com a criação pela ANVISA da RDC nº 133 de 2003 e a RDC nº675 de 2022^{11,12}.

Com a criação e definitiva implementação da política de medicamentos genéricos, respeitando um rigoroso controle de qualidade, foi adquirido vantagens como medicamentos de melhor qualidade, mais seguros, eficazes e de menor preço^{13,14}.

METODOLOGIA

Realizar a revisão da legislação brasileira e artigos científicos relativos a medicamentos genéricos, similares e estudos de equivalência farmacêutica bem como a de validação parcial com objetivo de demonstrar a importância do estudo de equivalência farmacêutica para os medicamentos genéricos e similares.

Utilizando para tal o site da ANVISA e buscas nas bases de dados da Scielo, PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov>), Biblioteca Virtual em Saúde, e portal da Capes utilizando como palavras chave: bioequivalência; equivalência farmacêutica; validação; medicamentos genéricos e medicamentos similares.

Foram selecionados um total de 40 referências, sendo 19 artigos científicos, 18 textos de legislações brasileiras e 3 referências ao site da ANVISA, com publicações entre 1999 e 2022.

DESENVOLVIMENTO

A inserção dos medicamentos genéricos e similares no mercado

Os medicamentos genéricos surgiram com a expectativa de se obter medicamentos de baixo custo no mercado e assim suprir as necessidades da população de menor poder aquisitivo^{15,16}.

Já os medicamentos similares surgiram no mercado brasileiro após o ano de 1971, quando o Brasil decidiu não reconhecer patentes para os medicamentos, abrindo o mercado para produção de cópias de medicamentos patenteados em outros países^{2,6}.

Em 1976 foi instituída a Lei nº 6360¹⁷ que não exigia que os medicamentos similares fossem obrigados a comprovar a biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica, como é exigida para o registro dos medicamentos genéricos e referência criando certa desconfiança pela população, uma vez que, os medicamentos similares não teriam que passar pelos mesmos testes para registro como os demais medicamentos⁶.

Segundo a Lei nº 9.787 de 1999 medicamentos genéricos são aqueles que após a queda de patente, são produzidos de modo semelhantes a um produto inovador (medicamento referência) e que se pretende ser com este intercambiável. Ser intercambiável significa que os dois medicamentos diferentes podem ser usados alternadamente com o mesmo propósito sem que o resultado seja prejudicado, ou seja, a intercambialidade determina que um medicamento prescrito por um profissional da saúde pode ser substituído por outro. Para os genéricos e seus medicamentos de referência essa intercambialidade era prevista desde 1999, mas os medicamentos similares não eram inseridos na categoria de medicamentos intercambiáveis devido à ausência de testes que confirmassem a equivalência entre o medicamento similar e o medicamento referência¹.

A comparabilidade dos medicamentos genéricos, similares e referência

Os medicamentos genéricos são aqueles que possuem mesma dose, forma farmacêutica, via de administração e indicação do medicamento referência de mercado, sendo que a sua nomenclatura se dá pela (DCB), ou na sua ausência pela (DCI), isto é, a denominação do fármaco ou do princípio farmacologicamente ativo. Os genéricos também são identificados pela embalagem, que deve apresentar apenas o nome do princípio ativo e conter os dizeres: “Medicamento Genérico – Lei nº 9787/99” e uma tarja amarela, com um “G” em cor azul em destaque, conforme Resolução nº 47, de 28 de março de 2001¹⁸.

É considerado medicamento inovador/referência aquele que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro, ele é o medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e que é comercializado no país^{8,9}.

Dentro de todo este contexto os medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, no entanto, este pode diferir 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 marca¹⁹.

Para os medicamentos similares não era obrigatório à comprovação de sua eficácia por meio de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade, porém desde 2003 com a criação das resoluções RDCs nº 133/2003 e nº 675/2022, os medicamentos similares também devem apresentar os testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para comprovar que o medicamento similar possui o mesmo comportamento no organismo (*in vivo*), e as mesmas características (*in vitro*) do referência de mercado³.

A importância da equivalência farmacêutica, bioequivalência farmacêutica e a comprovação da intercambiabilidade

Segundo Barata-Silva, C. e colaboradores (2017)¹⁰, apesar de os medicamentos genéricos e similares serem entendidos pelos órgãos de registro como substitutos perfeitos aos medicamentos de referência devidos a pequenas modificações em suas formulações não são idênticos aos medicamentos 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) são semelhantes. Os estudos de equivalência farmacêutica são testes realizados *in vitro* que permitem demonstrar a intercambiabilidade entre o medicamento teste/genérico ou similar e o medicamento referência. Para realizar esses estudos foi criada uma rede de laboratórios habilitados pela ANVISA, denominados Centros de Equivalência Farmacêuticas cuja abreviação é EQFAR. Esses centros estão sujeitos à vigilância sanitária e demonstram competência técnica para realizar os estudos e análises a que se propõem e atendem aos princípios fundamentais da gestão da qualidade analítica e as boas práticas de laboratórios^{15,20}.

Algumas indústrias farmacêuticas por exemplo: Aché, Libbs, Eurofarma, EMS, possuem centros de equivalência farmacêutica (EQFAR) próprios. A indústria farmacêutica mantém um centro de equivalência farmacêutico próprio que muitas vezes agiliza o processo de registro, comparado a laboratórios terceiros cujos estudos de equivalência farmacêutica podem demorar até 90 dias para serem concluídos²¹.

Vale ressaltar que o EQFAR dentro da indústria deve possuir procedimentos específicos, auditorias internas, investigação e tratamento de não-conformidades e demais condutas que refletem um Sistema de Gestão da Qualidade robusto e atuante. É importante esclarecer que a atribuição do responsável da qualidade é incompatível e não pode ser realizada por pessoas envolvidas no processo produtivo, a fim de garantir isenção em suas atividades e avaliações²².

A indústria farmacêutica que tem interesse em ter seu próprio EQFAR deve solicitar habilitação de EQFAR conforme a RDC nº 67/ 2016. Neste caso o laboratório que será usado como EQFAR deve possuir equipamentos para um escopo mínimo a depender da forma farmacêutica, além de uma lista de ensaios incluídos no escopo mínimo das formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas que pode ser verificada na nota técnica nº 5/2014²³. A nota técnica traz não só o escopo mínimo para cada forma farmacêutica como também os equipamentos mínimos que o EQFAR deve possuir para os ensaios requeridos.

O Centro de equivalência farmacêutica pode ter sua habilitação cancelada ou suspensa se não cumprir com as Boas Práticas ou até por desvios de qualidade. O EQFAR fica obrigado

a prestar informações solicitadas pela ANVISA permitindo-lhe o acesso a toda documentação pertinente, além de assegurar o acesso de representantes da ANVISA às dependências de quaisquer unidades envolvidas nas etapas dos estudos de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativo ou bioisenção, a qualquer momento e sem prévia comunicação, para verificação, avaliação, inspeção, auditoria técnica ou qualquer outra forma de controle²².

Quando há o interesse em registrar um medicamento uma amostra (medicamento) teste é enviada ao EQFAR para ser comparado ao medicamento referência constante da lista da ANVISA, esse medicamento não pode ser enviado pelo patrocinador do estudo, que apoia financeiramente os estudos de equivalência farmacêutica²³.

O medicamento referência a ser utilizado pelo EQFAR deve ser adquirido pelo próprio EQFAR que irá executar os testes pertinentes a forma farmacêutica, deve ser adquirida quantidade de amostras que seja suficiente para executar todos os testes da monografia e manter uma retenção de amostras que seja suficiente para executar um reteste por até um ano após o vencimento do último medicamento do estudo a vencer. Quando todos os materiais (padrões analíticos, amostras teste e referência, reagentes) e documentos pertinentes ao estudo chegam ao EQFAR, é possível iniciar os testes²³.

Segundo a resolução RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da ANVISA o estudo de equivalência farmacêutica é composto de um conjunto de ensaios físico-químicos, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes.

Um dos testes mais importantes na forma sólida é o teste de dissolução e o perfil de dissolução, é um teste físico-químico utilizado para demonstrar *in vitro* o desempenho de medicamentos que necessitam de dissolução para absorção e ajuda na correlação *in vitro-in vivo*²⁵.

Segundo Oliveira, C (2019), a correlação *in vitro-in vivo* trata-se de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros produzidos por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas seu objetivo é fazer uma relação entre parâmetros biológicos e químicos, através da comparação do perfil de concentração plasmática (*in vivo*) e o perfil de dissolução (*in vitro*), oferecendo uma alternativa à utilização de testes em humanos, substituindo-os pelos estudos *in vitro*.

O teste de dissolução é realizado por meio de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas no compêndio oficial brasileiro cujo resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Na cuba é adicionado o meio de interesse, os mais utilizados são os meios de Ácido Clorídrico 0,1N (pH 1,2); Tampão de Acetato de Sódio (pH 4,5) e Tampão Fosfato (pH 6,8), simulando o pH fisiológico do organismo. Os

aparatos mais comuns para agitação são o cesto e a pá – aparatos 1 e 2 da farmacopeia, respectivamente²⁵.

Os dois medicamentos: teste (genérico ou similar) e referência, devem cumprir os mesmos requisitos de sua monografia individual, preferencialmente da Farmacopeia Brasileira, ou de outros compêndios oficiais (*USP: United States Pharmacopeia*, *Ph.Eur: European Pharmacopoeia*, *Japanese Pharmacopoeia*), normas ou regulamentos específicos aprovados pela ANVISA e/ou, na ausência desses outro padrão de qualidade que pode ser desenvolvido pelo próprio patrocinador²⁴.

No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopeicos da monografia devem ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopeia Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo²⁷.

Esses ensaios se referem à determinação de peso: importante já que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, e influenciam na concentração do princípio ativo. Assim, por exemplo, um comprimido com menor dosagem não produzirá o efeito terapêutico esperado e, por outro lado, com maior dosagem pode acelerar o aparecimento de efeitos colaterais²⁸.

Friabilidade e dureza: testes de resistência mecânica que são considerados oficiais dentro do contexto da farmacopeia brasileira e são elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos, visa demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção, desintegração: permite verificar se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado e verificar a maior ou menor capacidade dessas formas farmacêuticas de amolecerem ou se desagregarem em meio líquido no espaço de tempo prescrito²⁶.

Dissolução: o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob as condições experimentais descritas, resultado dado em porcentagem do valor declarado no rótulo, serve para demonstrar que o produto atende as exigências da monografia. O teste de dissolução deve ser discriminativo, ou seja, deve ser capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação²⁴.

Ser discriminativo é importante principalmente nos momentos de pós registro, onde em determinadas situações é necessário provar que a mudança no processo não afetou a performance do produto, mudanças como composição, aumento no tamanho do lote pode ser necessário o perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a

proposta²⁹.

Além do teste de dissolução em si, também deve ser realizado o teste de perfil de dissolução comparativo, o perfil de dissolução comparativo é realizado no comprimido ou cápsula em tempos pré-determinados ao longo da dissolução, diferente do teste de dissolução em que a coleta se faz apenas em um único ponto, o teste deve ser realizado em ambos os medicamentos e sob as mesmas condições analíticas²⁴.

A RDC nº 31 de 2010 determina que um número de no mínimo 5 pontos de coleta para um perfil de dissolução para que seja representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva.

Uniformidade de doses unitárias: permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas²⁶.

Para determinar a uniformidade de doses unitárias separa-se no mínimo, 30 unidades do medicamento a ser testado, o teste pode ser realizado por teste químico utilizando um HPLC ou espectrofotômetro ou por variação de peso, a depender da forma farmacêutica e do quantitativo de ativo presente, por exemplo, se o conteúdo de ativo for maior ou igual a 25 mg em um comprimido a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo, se menor que 25 mg deve ser realizado a análise química do comprimido individualmente conforme monografia utilizando técnicas analíticas como descrito acima²⁶. Após estimar as quantidades individuais, o valor do chamado valor de aceitação (VA) é calculado conforme equações descritas na farmacopeia brasileira, o esperado é que o VA seja menor ou igual a 15,0 nas primeiras 10 unidades testadas. O teste é realizado primeiramente nas 10 primeiras unidades separadas, se o resultado não estiver de acordo com o especificado, deve-se executar o teste nas próximas 20 unidades²⁶. O VA é calculado a partir dos resultados do teor obtido em cada unidade testada e considerando o desvio padrão relativo entre os resultados das unidades. Quanto menor o desvio, menor será o VA, quanto menor o VA mais homogêneo é o produto. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1. Se o Valor de aceitação for maior que L1, deve-se testar mais 20 unidades e calcular novamente o VA. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01) M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0 e L2 é 25,0²⁶.

Teste de gotejamento: destina-se a determinar a relação do número de gotas por mililitro, e a

quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas com dispositivo dosador integrado²⁴.

Todos os testes que são quantitativos, por exemplo, teor, impurezas orgânicas, entre outros devem ser realizados utilizando com uma substância química de referência estabelecidas e distribuídas por farmacopeias ou instituições públicas oficiais autorizadas e devem possuir grau de pureza. Na ausência deste tipo de material, é aceitável, o uso de substâncias química de trabalho caracterizada, que também deve possuir alto grau de pureza, e deve ser cuidadosamente analisada em sua identificação, caracterização, impurezas e análise quantitativa²⁴.

No entanto, nem todos os medicamentos possuem monografias descritas em compêndios oficiais, e neste caso o fabricante deve estabelecer os testes a serem realizados e validar os métodos⁹.

Sempre que um estudo de equivalência farmacêutica for realizado por método não oficial, o patrocinador do estudo, pessoa ou empresa que apoia financeiramente os Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, deverá enviar ao Centro (EQFAR) toda a documentação necessária para a transferência e validação total ou parcial do método validado pelo patrocinador²⁴.

Validação analítica

Validação do método analítico é a confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos, a escolha do método analítico adequado é muito importante no controle de qualidade de medicamentos e também na equivalência farmacêutica, a validação do método analítico deve ser toda documentada, a documentação consiste em documentos como protocolo, planilhas de cálculos e relatório³⁰.

A validação do método analítico permite demonstrar que o método é "adequado ao uso" pretendido, reprodutível e robusto e que não há interferentes nos analitos (ativo a ser analisado) de interesse. A validação dos métodos analíticos é realizada com base na resolução RDC nº 166 de 24 de julho de 2017 da ANVISA³¹, segundo esta resolução, alguns parâmetros como exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, intervalo de aceitação e robustez, a depender do tipo de metodologia a ser validada são necessários para garantir que o método atenda às exigências da aplicação analítica, e assegurar a confiabilidade dos resultados. Ao se iniciar o processo de validação é necessário encontrar um método que seja seletivo/específico para o analito em questão, uma forma de verificar a seletividade de um método no caso de medicamentos,

por exemplo, é a ausência de picos interferentes em uma amostra placebo. Além disso, deve ser avaliado a linearidade, parâmetro que consiste em avaliar capacidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais da concentração da substância em exame, dentro de uma determinada faixa de aplicação, a linearidade pode ser confirmada pelo método dos mínimos quadrados, uma boa correlação para uma curva analítica é de no mínimo 0,99, mediante a curva analítica obtém-se o intervalo, faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico³¹.

Deve ser realizada a precisão que é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra, esta é considerada em três níveis: repetibilidade (precisão intra-corrída), podendo ser de nove determinações, com três níveis de concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada, ou um mínimo de seis determinações a 100% da concentração do teste. Precisão intermediária (precisão intercorridas): concordância entre resultados do mesmo laboratório, mas com diferentes analistas e/ou diferentes equipamentos, é recomendado um mínimo de dois dias com analistas diferentes, a precisão é expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo entre as medidas, e ainda existe a reprodutibilidade mais comumente obtida por análises interlaboratoriais, e deve se avaliar o limite de quantificação definido como a menor quantidade do analito em uma amostra que se pode quantificar, este é um parâmetro importante quando se trata de analitos de baixas concentrações, como por exemplo, ensaios quantitativos de impurezas e produtos de degradação em fármacos, ainda para garantir um método eficaz tem-se a exatidão, este é um parâmetro que se refere ao grau de concordância entre os resultados individuais encontrados em um determinado ensaio e um valor de referência aceito como verdadeiro no caso de fármacos esse parâmetro pode ser pelo método da adição de padrão ao placebo³².

A robustez de um método também é um parâmetro que deve ser avaliado em caso de validação total, pois este permite avaliar pequenas variações dos parâmetros analíticos, e demonstra a confiança no uso do método durante a rotina, precauções a serem tomadas para o método devem ser incluídas no procedimento³¹.

No entanto, se o patrocinador enviar ao Centro toda a documentação comprovando a validação original e se for somente o caso de transferência analítica, se faz necessário somente à avaliação de alguns parâmetros como exatidão, precisão e seletividade/especificidade³¹.

Uma vez realizado todas essas etapas o método é considerado validado e pode ser utilizado pelo EQFAR para realização dos estudos de equivalência farmacêutica. Finalizado o estudo, o EQFAR emite um relatório final com o parecer e no qual constam todos os resultados

analíticos pertinentes à forma farmacêutica, com seus devidos métodos e especificações utilizados, ainda fazem parte deste relatório dados dos medicamentos e substâncias químicas de referência utilizados como, lote, dados do fabricante e validade²⁰.

Estudos de bioequivalência versus biodisponibilidade

Após a etapa da equivalência farmacêutica (testes *in vitro*) temos a bioequivalência – testes *in vivo*, que devem ser realizados somente após os testes de equivalência farmacêutica, e também deve ser realizada por EQFAR autorizados pela ANVISA, a bioequivalência geralmente se faz necessária em determinadas formas farmacêuticas, como por exemplo, formas sólidas, visto que nessas formas existem fatores como excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução comprometendo a performance do fármaco, por isso formas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são as mais prováveis de apresentarem problemas de biodisponibilidade e bioequivalência⁹.

O estudo de bioequivalência consiste na comparação entre as biodisponibilidades de formulações farmacêuticas. A Resolução RDC nº 135, de 2 de junho de 2003, define medicamentos bioequivalentes como equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade⁸.

Alguns medicamentos podem ser isentos de testes de bioequivalência por serem de liberação imediata, são considerados de liberação imediata aqueles que possuem dissolução de mínimo de 85% em até 30 minutos, o que deve ser comprovado através de estudos de dissolução conforme a resolução RDC nº 37 de 11 de agosto de 2011³³, e ainda aqueles em que o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada, implicando em 100% de biodisponibilidade na corrente sanguínea, são por exemplo, os injetáveis, pós para reconstituição ou soluções aquosas^{24,33}.

Assim como na equivalência farmacêutica, a determinação da bioequivalência deve ser realizada utilizando o medicamento teste e referência e devem ser obrigatoriamente do mesmo lote utilizado no teste de equivalência farmacêutica⁸.

O teste de bioequivalência é um estudo comparativo da biodisponibilidade dos dois medicamentos: (genérico ou similar) e referência que possuem o mesmo fármaco.⁹

O termo biodisponibilidade descreve a velocidade e a quantidade que determinada substância farmacêutica é absorvida assim que chega no seu local de ação refere-se à extensão de absorção do fármaco nela contido e a velocidade que esta absorção ocorre, pode ser realizada de diversas maneiras, entretanto o *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a quantificação do fármaco e/ou metabolitos nos fluídos corporais em função do tempo^{34,35}.

O teste de bioequivalência deve ser planejado em todas as etapas sendo elas etapa clínica, analítica e estatística, durante a etapa clínica se planeja e executa o cronograma de coleta, meia vida de eliminação e os voluntários a serem utilizados. Na etapa analítica se quantifica as amostras, deve ser planejado o analito que será quantificado se o fármaco ou metabólito, em qual matriz, se em plasma, sangue, soro ou urina e por qual método^{1,9}.

Da mesma forma que citado anteriormente o método analítico a ser utilizado deverá ser devidamente validado segundo a ANVISA por meio da Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003 para métodos bioanalíticos³⁶.

Finalmente a etapa estatística que começa, na realidade, antes do início do estudo, com o cálculo de número de voluntários para o fármaco em questão e a elaboração da lista de aleatorização, além de, em conjunto com a clínica, estabelecer o cronograma de coleta das amostras. Também faz parte da etapa estatística a aleatorização dos voluntários, a análise das medidas farmacocinéticas e a comparação das biodisponibilidades do medicamento referência com o medicamento que está sendo testado¹.

Para realizar o estudo de bioequivalência são coletadas amostras de sangue e determinadas as concentrações do fármaco no plasma para gerar as seguintes medidas farmacocinéticas: área sob a curva de concentração plasmática (ASC) versus tempo, o pico de concentração plasmática (C_{max}) e o tempo no qual a concentração máxima foi alcançada (T_{max})³. Quando os resultados dos testes de bioequivalência não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros ASC e C_{max} para ambos os medicamentos comparados, ou seja, diferenças em relação a extensão e velocidade de absorção obtidos a partir da administração de cada produto nos indivíduos participantes do estudo, sob condições idênticas, então os dois produtos são considerados bioequivalentes³.

Uma vez que o medicamento genérico ou similar demonstra equivalência farmacêutica e bioequivalência tendo passado por todos os testes de forma satisfatória, é possível afirmar que o mesmo é intercambiável ao medicamento referência disponível no mercado³.

E assim, 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 referência.

A confiabilidade do medicamento genérico e similar e o processo de registro

A empresa interessada em obter o registro de um medicamento genérico/similar necessita cumprir algumas etapas e reunir vários documentos e informações técnicas científicas detalhadas que comprovem a sua segurança e eficácia compondo um “dossiê” – o dossiê é o termo utilizado para referenciar o conjunto de documentos necessários para um processo de

registro de medicamentos³⁶

Após a elaboração e organização dos documentos que compõe o processo de registro de medicamentos (dossiê), os mesmos são submetidos a ANVISA que possui um setor específico voltado para medicamentos chamado Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED). A GGMED é dividida em setores que cuidam de registros e pós-registros de medicamentos novos (GQMED), fitoterápicos (GMESP), biológicos (GPBIO), homeopáticos (GMESP) etc. Por sua vez, o processo é encaminhado a Gerência específica na GGMED e então analisado por um técnico da ANVISA³⁸

A avaliação do dossiê de registro costuma ser dividida em três partes: Análise farmacotécnica: onde todas as etapas de fabricação do medicamento, aquisição dos materiais, produção controle de qualidade, estocagem expedição do produto terminado e as análises de eficácia e de segurança: onde são avaliados os estudos pré-clínicos e clínicos, subdivididos em fases I, II, III e às vezes IV, no caso de medicamento registrado em outro país e que já possuem dados de farmacovigilância³⁷.

É no momento do registro do medicamento que os órgãos reguladores procedem à avaliação dos aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade. Dentro da ANVISA há setores que avaliam documentos, conforme sua competência, neste caso: Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), para análise de qualidade, quer seja para fins de registro ou pós-registro de medicamentos sintéticos.³⁹

- Subordinação das áreas transversais da GGMED diretamente à Gerência-Geral:
- Coordenação de Equivalência Terapêutica - CETER
- Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial - CBRES (anteriormente denominada Coordenação de Registro de Medicamentos de Menor Complexidade, Bula e Rotulagem - CRMEC)³⁹.

Quando um peticionamento de registro é realizado, os dossiês são ordenados em “filas” de acordo com sua categoria (novos, similares, genéricos, isentos de prescrição, fitoterápicos e homeopáticos e biológicos e hemoderivados)⁴⁰.

É por meio dessa atividade que as autoridades sanitárias atuam como mediadoras entre os interesses dos fabricantes de medicamentos e as necessidades da saúde pública, visando sobretudo o dever de proteção da saúde. É possível considerar que o registro de medicamentos se mostra como um registro de nascimento e sua essencialidade se deve a própria importância dos medicamentos, pois é a partir desse momento que a empresa possui autorização de comercialização e é sempre nessa data/mês de aniversário do medicamento

que a detentora do registro necessita enviar a ANVISA os chamados Histórico de Mudanças do Produto (HMP), relatando todo o histórico do último um ano de vida do medicamento²⁹.

Quando os dossiês são analisados, a ANVISA, em caso de eventuais dúvidas, ou quando uma determinada documentação não atende completamente a necessidade, emite uma exigência à empresa interessada no registro do seu produto. Neste caso a empresa possui um prazo de até 120 dias para atender as solicitações da agência regulatória sob o risco de ter o processo indeferido³⁷.

O processo de registro só é deferido quando todas as documentações, dossiês de fabricação, incluindo ordem de produção, análise de controle de qualidade das matérias primas, rota de síntese do insumo farmacêutico ativo (IFA), controle de qualidade do produto acabado, validações de processo, de método, estudos de estabilidade para a zona climática brasileira, equivalência e bioequivalência farmacêutica em caso de genéricos e similares, além de estudos de segurança e eficácia de impurezas, do IFA e respostas de todas e quaisquer exigências por parte da ANVISA estiverem de acordo com todas as legislações vigentes. Assim uma publicação no Diário Oficial da União (DOU) é realizada confirmando que o medicamento foi analisado e está em conformidade perante a agência³⁷.

No caso de medicamentos genéricos, a lei que regulamenta o seu registro é a resolução RDC nº 200 de 26 de dezembro de 2017. Para a obtenção do registro, se faz a pré-submissão do projeto com todos os documentos exigidos nessa resolução, contendo inclusive o protocolo de estudo de equivalência farmacêutica, a solicitação do registro com o relatório técnico contendo todas as características técnicas pertinentes e a equivalência farmacêutica comprovada e por fim no pós-registro, onde a empresa deverá fazer todo o acompanhamento e notificação dos primeiros lotes, resultados e avaliação final da estabilidade, além do prazo de validade e condições de armazenamento, eventos adversos e quaisquer modificações realizadas³⁷.

Mesmo para medicamentos já registrados, pode haver a necessidade de se fazer uma nova equivalência farmacêutica, casos como alteração de tamanho de lote, alteração ou inclusão de local de fabricação, e até mesmo alteração do prazo de validade conforme a resolução RDC nº 73 de 7 de abril de 2016 da ANVISA.

Pelo descritivo apresentado, percebe-se a importância da equivalência farmacêutica e da bioequivalência para o registro dos medicamentos genéricos e renovação do registro para os similares, garantindo a confiabilidade, eficácia terapêutica, segurança e intercambialidade dos mesmos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nas legislações e artigos apresentados no presente trabalho entende-se que as legislações brasileiras regem a qualidade dos medicamentos genéricos e similares comercializados no país, assim a ANVISA tem trabalhado cada vez mais para garantir a credibilidade no uso desses medicamentos (genéricos e similares). A obrigatoriedade da equivalência farmacêutica e a bioequivalência garantem a confiabilidade e eficácia terapêutica destes medicamentos com rígidos critérios para o registro e manutenção no mercado, consolidando-os como substitutos de baixo custo se comparados a medicamentos de referência. O medicamento genérico e similar veio para facilitar o acesso a população por medicamentos com menor custo, garantia de qualidade, eficácia e intercambialidade. Sem falar que o medicamento genérico possui excelente qualidade, garantida por executáveis em laboratórios de alta credibilidade e confiança, monitorados constantemente pela ANVISA. O consumidor tem direito a conhecer os medicamentos genéricos similares e ter acesso a eles com a certeza de que adquirirá um produto com alto padrão de qualidade.

REFERÊNCIAS

- 1- Neto L de SL et. al. Processo de intercambialidade entre o medicamentos de referência e o medicamento similar. Braz. J. of Develop, Curitiba, v. 6, n.12, p.95754-95762 dec. 2020.
- 2- Prado A. A indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos 1990: a Lei dos Genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. Leituras de Economia Política, Campinas, (19): 111-145, dez. 2011.
- 3 - Araújo LU et. al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6): 480-92.
- 4 - Brasil. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 10 fev. 1999.
- 5 - Brasil. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jan.1999.
- 6- Nishijima M. Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro. RBE, Rio de Janeiro v. 62 n. 2 / p. 189–206 Abr-Jun 2008.
- 7- Brasil, Lista de medicamentos de referência 2021a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>> Acessado em 08/08/2021.
- 8 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genérico. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003.
- 9 - Storpirtis S et.al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos de referência: bases técnicas e científicas. Infarma v.16, nº 9-10, 2004.

- 10 - Barata-Silva C et.al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. Cadernos de Saúde Coletiva, 25 (3), July-Sept 2017.
- 11 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.133, de 29 de maio de 2003. Registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003.
- 12 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.675, de 30 de março de 2022. Adequação dos medicamentos já registrados. Diário Oficial da União, Brasília, 30 mar.2022.
- 13 - Freitas MST. Intercambialidade de medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência. 2016. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos). 196 f. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- 14 - Monteiro W et. al. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 41, n. 3, jul./set., 2005.
- 15 - Quental C et.al. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. Ciência & Saúde Coletiva, vol. 13, núm. Sup, abril, 2008, pp. 619-628.
- 16 - Bermudez J. Medicamentos Genéricos: Uma Alternativa para o Mercado Brasileiro. Cad. Saúde Públ, Rio de Janeiro, 10 (3): 368-378, Jul/Sep, 1994.
- 17 - Brasil. Lei nº 6360 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 União, Brasília, DF, 24 set. 1976.
- 18 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 47, de 28 de março de 2001. Dispõe sobre as embalagens de Medicamentos Genéricos. O uso de faixa amarela para genéricos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 5 abril de 2001.
- 19 - Melo E et.al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. Acta Farm. Bonaerense 25 (3): 344-50 (2006).
- 20 - Pinheiro M do CG. Equivalência Farmacêutica proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. Fortaleza, CE. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, 2004.
- 21 - Brasil, Centros de Equivalência Farmacêutica 2021b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/equivalencia-farmaceutica/equivalencia-farmaceutca>> Acessado em 17/08/2021.
- 22 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 67, de 23 de março de 2016. Dispõe sobre as petições de solicitação de habilitação, renovação de habilitação, modificações pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica e dá outras providências. 2016
- 23 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 5, de 18 de agosto de 2014. Orientações sobre terceirização de ensaios no estudo de equivalência farmacêutica e alterações de equipamentos e instrumentos em Centros de Equivalência Farmacêutica habilitados. 2014
- 24 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 31, de 11 de agosto de 2010. Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 ago. 2010

- 25 - Oliveira C de L. Teste de Dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. TCC– São Paulo, 2019. 32 f. il.
- 26 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª Edição – Volume 1, 2019
- 27 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização de estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 30 de agosto de 2004
- 28 - Ribeiro RS. Práticas de controle de qualidade de medicamentos. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007
- 29 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. 2016
- 30 - Valentini R et. al. Validação de métodos analíticos. Arq Mudi. 2007;11(2):26-31
- 31 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. 2017
- 32- Ribani M. Validação em método cromatográficos e eletroforéticos. Química Nova, Vol. 27, No. 5, 771-780.
- 33 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 37, de 11 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.
- 34 - Rolim CMB. Bioequivalência de comprimidos de nimesulida do mercado nacional. São Paulo – SP. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2001.
- 35 - Sampaio MRM Rocha. Avaliação da bioequivalência de formulações contendo lorazepam através de método bioanalítico utilizando a cromatografia líquida acoplada ao sistema de detecção por espectrofotometria de massas. São Paulo – SP. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2007
- 36 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.
- 37 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. 2017
- 38 - Piovesan MF. A Construção política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2002. 108 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.
- 39 - Brasil, Reestruturação da GGMed 2019b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/informes/medicamentos-geral/reestruturacao-da-ggmed>> Acessado em 08/08/2021.
- 40 - Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 176, de 15 de setembro de 2017. Altera a RDC n. 61 de 3 de fevereiro de 2016, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.2017

CONTATO:

Priscila Alves Balista: priscila.balista@fmu.br