

ANÁLISE DO PERFIL DE QUALIDADE DO MEDICAMENTO CAPTOPRIL NAS APRESENTAÇÕES REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR: uma revisão da literatura

Monik Ellen Lopes¹

Lívia Gontijo Loura²

RESUMO

No mercado farmacêutico, os medicamentos são classificados como medicamentos de referência, genéricos e similares, os quais devem ter a eficácia e segurança comprovadas para obtenção do registro junto à agência reguladora. No entanto, há muitos questionamentos por parte dos pacientes sobre a qualidade e efetividade dos medicamentos genéricos e similares. Dessa forma, este estudo teve como questão norteadora: Quais as contribuições dos ensaios de controle de qualidade de medicamentos na análise do perfil de qualidade do medicamento captopril nas apresentações referência, genérico e similar? Esse estudo se justifica pela necessidade de se avaliar a qualidade de medicamentos comercializados no Brasil, e assim contribuir com o uso de medicamentos que sejam seguros e eficazes para a população. Teve por objetivo geral revisar a literatura acerca da qualidade do medicamento captopril nas apresentações referência, genérico e similar. Foi conduzida uma revisão bibliográfica, narrativa, de natureza descritiva e abordagem qualitativa que se realizou através de revisão da literatura dos últimos cinco anos, acerca do controle de qualidade do medicamento captopril nas diferentes apresentações. Os resultados dessa revisão apontaram algumas não conformidades em dois medicamentos testados. No entanto, os demais medicamentos avaliados se apresentaram dentro dos padrões exigidos pelas literaturas oficiais, possuindo no geral o mesmo padrão de qualidade.

Descritores: Controle de qualidade. Captopril. Medicamentos genéricos. Medicamentos similares.

ABSTRACT

In the pharmaceutical market, drugs are classified as reference drugs, generic and similar, which must have proven efficacy and safety to obtain registration with the regulatory agency. However, there are many questions from patients about the quality and effectiveness of generic and similar drugs. Thus, this study had the guiding question: What are the contributions of drug quality control tests in the analysis of the captopril drug quality profile in reference, generic and similar presentations? This study is justified by the need to evaluate the quality of medicines sold in Brazil, and thus contribute to the use of medicines that are safe and effective for the population. The general objective was to review the literature on the quality of the captopril drug in reference, generic and similar presentations. A bibliographic, narrative, descriptive review and qualitative approach was carried out through literature review of the last five years, about the quality control of captopril medicine in its different presentations. The results of this review pointed out some non-conformities in two drugs tested. However, the other medications evaluated were within the standards required by official literature, having in general the same quality standard.

Descriptors: Quality control. Captopril. Generic drugs. Similar drugs.

¹ Discente do curso de Farmácia na Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas, MG. E-mail: monik.ellen.52@hotmail.com

² Farmacêutica, mestre docente na Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas, MG. E-mail: livialoura@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2016), a hipertensão arterial (HA) é definida como uma doença multifatorial crônica, responsável por altos índices de morbimortalidade no país. A HA é caracterizada pela elevação e sustentação dos níveis pressóricos, na qual a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) mostram valores iguais ou maiores a 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente. Apesar de grave, a HA é uma condição clínica tratável e, quando corretamente controlada, pode prevenir não só o agravamento da doença, mas também a ocorrência de episódios cardiovasculares mais graves, tais como: insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), entre outros. Dessa forma, o acesso aos medicamentos de qualidade configura papel relevante nos cuidados com o paciente hipertenso (MENGUE *et al.*, 2016; SBC, 2016).

O tema controle de qualidade de medicamentos já foi abordado em estudos de Costa e Gomes (2017), Rodrigues e Alvares (2017), bem como Damasceno *et al.* (2019). Entretanto, não foi encontrado nenhum estudo que reunisse e sintetizasse os dados a partir da descrição de vários trabalhos. Dessa forma, este estudo se justifica pelo fato da avaliação da qualidade de medicamentos ser uma iniciativa relevante, tendo em vista que muito se discute em relação à qualidade e aos efeitos produzidos pelos medicamentos genéricos e similares. Sendo assim, pretende-se contribuir com o uso de medicamentos que apresentem perfil de qualidade comprovado, sejam seguros, eficazes, com menor custo, e que atendam as necessidades de saúde da população, a fim de influenciar a adesão do paciente ao tratamento.

Dentre os diferentes tipos de medicamentos, optou-se por revisar a literatura acerca da avaliação da qualidade do medicamento captopril, por ser amplamente utilizado no Brasil e ser o primeiro representante da classe dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) (BARREIRO; FRAGA, 2014; FERREIRA, 2018). Para garantir seu efeito farmacológico, bem como de outros medicamentos, é fundamental que o controle de qualidade verifique o cumprimento dos critérios de segurança e eficácia terapêutica para se obter comprimidos com biodisponibilidade e concentração apropriada do princípio ativo (COSTA; GOMES, 2017; SILVA; OLIVEIRA, 2017; ANVISA, 2019a).

Ante o exposto, o estudo buscou entender a seguinte questão norteadora: Quais as contribuições dos ensaios de controle de qualidade de medicamentos na análise do perfil de

qualidade do medicamento captopril, nas apresentações referência, genérico e similar? Para responder a esta questão levantou-se a hipótese de que os medicamentos de referência, genérico e similar cumprem com todos os requisitos de qualidade (BRASIL, 1999). O estudo teve como objetivo geral revisar a literatura acerca da qualidade do medicamento captopril nas apresentações referência, genérico e similar. Já os objetivos específicos foram: esclarecer as diferenças entre medicamentos referência, genérico e similar, apresentar o histórico sobre a intercambialidade de medicamentos, além de descrever os testes utilizados para comprovação de qualidade desses.

Este estudo utilizou-se de uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva e qualitativa, procedendo-se através de pesquisa na produção científica em português, sobre a qualidade do medicamento captopril em diferentes apresentações (referência, genérico e similar). Para a análise dos dados foi utilizado a análise de conteúdo conforme proposta de Bardin (2016).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº60/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define os medicamentos como produtos farmacêuticos tecnicamente elaborados, com fins curativos, paliativos, profiláticos ou fins de diagnóstico, sendo importantes para a melhoria e a manutenção da saúde da população (ANVISA, 2009). No mercado farmacêutico os medicamentos são classificados em três categorias distintas: medicamento de referência, medicamento genérico e medicamento similar (MEDEIROS; MOTA; ALVIM, 2019).

Os medicamentos de referência são definidos na Lei 9.787/1999 como medicamentos inovadores, comercializados no país com sua própria marca comercial, que tiveram sua biodisponibilidade definida durante seu desenvolvimento e com qualidade, eficácia e segurança comprovadas cientificamente, por meio de ensaios clínicos (BRASIL, 1999). O processo de descoberta de um novo fármaco e de produção do medicamento, somado aos

testes pré-clínicos e clínicos, *marketing* e divulgação do produto inovador, exigem alto investimento por parte da indústria. Todo capital investido reflete nos altos preços do produto final, que é conseqüentemente, repassado ao consumidor (MACHADO, 2018). De acordo com a Lei das patentes, nº 9.279/1996, o medicamento inovador se enquadra nos critérios de classificação como patente de inovação (BRASIL, 1996). Dessa forma, a indústria detentora do registro é assegurada quanto à proteção patentária por 20 anos, obtendo o ressarcimento dos gastos com pesquisas e demais testes que levaram a descoberta e desenvolvimento do novo medicamento (RIBEIRO, 2017; MACHADO, 2018).

A Lei 9.787 de fevereiro de 1999 definiu o medicamento genérico como similar ao medicamento de referência, que pode ser intercambiável, e que conte com a eficácia, qualidade e segurança confirmadas nos testes de bioequivalência (BRASIL, 1999). Portanto, a substância ativa responsável pelo efeito terapêutico, sua dosagem, forma farmacêutica, posologia, via de administração e indicação terapêutica são iguais a do medicamento de referência registrado na ANVISA (SILVA *et al.*, 2019). O medicamento genérico passa a ser desenvolvido somente após expiração da patente do medicamento inovador ou término de outros direitos de exclusividade, sendo registrado e comercializado com a designação do respectivo princípio ativo (MACHADO; MESQUITA, 2016).

O medicamento similar também possui a mesma substância ativa, concentração, posologia, indicação e forma farmacêutica do medicamento de referência. Entretanto, podem existir diferenças em relação à forma e ao tamanho do comprimido, excipientes que compõe a formulação, prazo de validade, embalagem e veículo, podendo ser comercializado com nome comercial ou de marca (BRASIL, 1999).

O termo intercambialidade se refere à troca do medicamento de referência pelo medicamento capaz de manter a eficácia e segurança terapêutica, as quais devem ser comprovadas pelos testes de equivalência terapêutica (SILVA *et al.*, 2019). Segundo Tigre, Nascimento e Costa (2016), a proposta desta substituição pode ser recomendada pelo profissional farmacêutico no momento da dispensação do medicamento ao paciente. Para ser intercambiável, o medicamento deve possuir a mesma forma farmacêutica e concentração do medicamento de referência, comprovar que contém o mesmo princípio ativo e, demonstrar através de testes a equivalência farmacêutica e a biodisponibilidade relativa. É importante que as características relacionadas à liberação do fármaco, qualidade, eficácia e segurança no organismo sejam as mesmas estabelecidas para o medicamento de referência. Sendo assim, dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando não apresentam grandes

diferenças em relação à velocidade e quantidade do fármaco a ser absorvido. Obrigatoriamente todos os medicamentos genéricos devem passar por tais testes para obtenção do registro (SILVA *et al.*, 2016).

No entanto, as especificações para adequação dos medicamentos similares foram publicadas em 2003 pela ANVISA, através das RDC n°133 e na RDC n°134 (ANVISA, 2003a; 2003b). No intuito de assegurar que os medicamentos similares apresentem as mesmas características, segurança, eficácia e qualidade do medicamento referência, foi definido que eles também deveriam ser submetidos aos ensaios que avaliam a equivalência e biodisponibilidade relativa (ANVISA, 2003a; 2003b; MAGALHÃES; ROCHA, 2016). Em 2014 foi publicada a RDC n°58, que legitimou a intercambialidade do medicamento similar com o de referência, desde que sua equivalência farmacêutica fosse comprovada (ANVISA, 2014).

Em virtude do baixo investimento em pesquisas, *marketing* e publicidade, os medicamentos genéricos e similares apresentam preços menores quando comparado ao medicamento de referência, ampliando, portanto, o acesso da população a alternativas terapêuticas mais baratas (BARATA-SILVA *et al.*, 2017; TAVARES; CARVALHO, 2018). No que diz respeito à qualidade dos medicamentos genéricos e similares, há relatos de surgimento de reações adversas e ineficácia terapêutica com o uso dos mesmos, citadas tanto pela classe médica, quanto por pacientes (MACHADO, 2018).

Contudo, para assegurar a qualidade dos medicamentos, a ANVISA, por meio da RDC n°301 de 21 de agosto de 2019 (ANVISA, 2019a), determinou um conjunto de práticas para assegurar que os medicamentos produzidos estejam em conformidade à finalidade pretendida. Os pacientes, portanto, não são colocados em risco em relação à qualidade, segurança ou eficácia dos fármacos. As Boas Práticas de Fabricação (BPF), determinadas pela RDC n° 301, abordam o controle de qualidade de todos os processos que fazem parte da produção do medicamento, desde o recebimento das matérias primas, processamento, obtenção do produto acabado e embalagem (ANVISA, 2019a). Todo este controle certifica a qualidade dos medicamentos que serão comercializados.

A ANVISA, por meio da publicação da Farmacopeia Brasileira (ANVISA 2019b), define todos os requisitos de controle de qualidade de produção de um medicamento, além de determinar todos os testes e equipamentos necessários para garantir o cumprimento das BPF de medicamentos (COSTA; GOMES, 2017).

2.2 CAPTOPRIL

Pertencente à classe dos anti-hipertensivos, o medicamento captopril suprime o sistema renina-angiotensina e inibe de maneira reversível a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), responsável por hidrolisar a Angiotensina I em Angiotensina II, um potente vasoconstritor. A redução de seus níveis circulantes leva à diminuição da resistência vascular periférica e, portanto, da pressão arterial (LIMA; NUNES, 2019). Foi o primeiro medicamento da classe dos IECA a ser desenvolvido com base em estudos que demonstraram a relação do veneno da jararaca, *Bothrops jararacae*, com efeitos hipotensores (BARREIRO; FRAGA, 2014).

O Captopril é apontado como o mais favorável à qualidade de vida e tem um menor custo quando comparado aos outros representantes da classe (KAZMIRCZAK, 2016). No mercado farmacêutico brasileiro o captopril é registrado com o nome Capoten[®], sendo este o medicamento de referência. Entretanto, o mesmo também está disponível no mercado nas apresentações genérico e similar. Representando os similares, há disponível no mercado farmacêutico os medicamentos Captosen, Cabtolab, Captotec, Teusil, entre outros, comercializados pelos laboratórios Pharlab, Multilab, Sandoz e Teuto, respectivamente (ANVISA, 2019b).

2.3 UTILIZAÇÃO DE TESTES NA COMPROVAÇÃO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos são importantes instrumentos de saúde e sua qualidade está condicionada a ação farmacológica eficaz e perfil toxicológico seguro. Por várias razões, a qualidade de um medicamento pode ser comprometida, como o emprego de matérias primas de má-qualidade, o uso de processos de fabricação inapropriados, o descumprimento das BPF, bem como outros fatores que prejudicam sua estabilidade. Desse modo, o não cumprimento dos requisitos de qualidade considerados fundamentais pode gerar várias implicações, como dano à segurança ou eficácia do medicamento, pondo em risco a saúde e qualidade de vida do paciente (LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

A qualidade de um medicamento é resultante do cumprimento de vários procedimentos descritos na 6^o edição da Farmacopeia Brasileira. A determinação de características físico-químicas como: doseamento, peso, resistência mecânica e tempo de desintegração são testes considerados de grande importância, uma vez que asseguram a disponibilidade de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes ao longo do prazo de validade (ANVISA, 2019a).

O teste de doseamento do princípio ativo busca determinar o teor do princípio ativo contido no comprimido e, dessa forma, é possível avaliar a dosagem que será administrada ao paciente. Medicamentos com teor de princípio ativo menor que o especificado na embalagem e bula podem gerar ineficácia terapêutica, enquanto aqueles que possuem valores acima do explicitado podem levar a efeitos adversos ou tóxicos (RODRIGUES; ALVARES, 2017). A Farmacopeia Brasileira especifica que o teor de princípio ativo deve estar entre 90,0% e 110,0% da quantidade declarada (ANVISA, 2019a). Para realização deste teste, podem ser utilizados métodos cromatográficos, espectrofotometria ou titulação clássica de neutralização (SILVEIRA; GINDRI, 2016).

Já a determinação do peso possibilita verificar se há uniformidade de dose nos comprimidos do lote do medicamento. A concentração do princípio ativo pode tornar-se inadequada se a uniformidade de dose se mostrar incorreta (COSTA; GOMES, 2017). Segundo a Farmacopeia Brasileira, no máximo duas unidades podem estar fora do limite especificado de $\pm 10,0\%$ para comprimidos que apresentam 80mg ou menos. Para comprimidos que contêm peso médio de 80mg a 250mg, o limite especificado é de $\pm 7,5\%$ e, para aqueles que contêm peso maior ou igual a 250mg, a variação permitida é de $\pm 5,0\%$ (ANVISA, 2019a).

A avaliação da resistência mecânica de comprimidos se baseia na realização dos ensaios de friabilidade e dureza. No teste de friabilidade os comprimidos são submetidos à aparelhagem específica para determinar a resistência ao atrito, sendo apontada como imprópria quando o comprimido possui, ao final do teste, alguma alteração como quebras, rachaduras ou partições. Ao final do experimento, comprimidos que apresentarem perda de até 1,5% do seu peso inicial são considerados aceitáveis (ANVISA, 2019a; SILVEIRA; GINDRI, 2016). A dureza é baseada na resistência do comprimido a ruptura ou esmagamento, após ser submetido à força de aparelhagem específica. Segundo a Farmacopeia Brasileira, a dureza mínima aceitável é de 30 newtons (N). A determinação da dureza é útil na avaliação da

resistência dos medicamentos ao manuseio, acondicionamento e transporte (ANVISA, 2019a; SILVEIRA; GINDRI, 2016).

A determinação do tempo de desintegração é outro ensaio relevante, usado para avaliar se o comprimido se desintegra no prazo estabelecido de até 30 minutos. Dessa forma, neste tempo nenhum resíduo do comprimido pode permanecer na aparelhagem de desintegração (BRASIL, 2019a). A desintegração de um comprimido tem correlação com sua absorção e biodisponibilidade e, conseqüentemente, influencia a sua ação farmacológica. Ao se desintegrar em partículas menores, há o aumento da superfície de contato com o meio, o que viabiliza a absorção e biodisponibilidade do fármaco no sistema biológico (MATSUTANI; MITRAUD, 2017).

3 METODOLOGIA

O presente estudo constituiu uma revisão narrativa de literatura, de abordagem descritiva, com o objetivo de revisar trabalhos em português acerca do controle de qualidade do medicamento captopril nas apresentações referência, genérica e similar. Segundo Zanette (2017), o estudo de natureza descritiva pretende descrever fatos e informações para entendimento do objeto de estudo. Para Both *et al.* (2016), uma revisão narrativa da literatura objetiva descrever o desenvolvimento de certo tema perante uma perspectiva teórica ou conceitual, através da análise e interpretação da produção científica existente.

Em relação ao tipo, este trabalho utilizou a metodologia qualitativa para aprofundar conhecimento sobre o tema de estudo. Ainda segundo Zanette (2017), a pesquisa qualitativa emprega uma análise mais profunda do objeto de estudo, pois permite analisar, descrever e compreender a complexidade do problema. Nesse sentido, esse tipo de trabalho traz informações que permitem construir e sistematizar os dados, além de contribuir para a compreensão dos objetivos propostos.

A coleta de dados foi realizada nos meses de abril e maio de 2020, a partir de um levantamento nas bases de dados presentes no Google Acadêmico. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: “controle de qualidade”; “captopril”; “medicamentos Genéricos” e “medicamentos Similares”. Além disso, foram utilizados como critérios de inclusão artigos e dissertações publicadas na faixa temporal de 2016 a 2020 e que estavam

disponíveis para leitura (resumo e texto completo) na internet. Para serem selecionados, os trabalhos deveriam apresentar como objetivo a análise laboratorial do medicamento captopril nas apresentações referência, genérica ou similar, por meio dos testes preconizados pela legislação, como doseamento de princípio ativo, peso, dureza, friabilidade e/ou tempo de desintegração. Não foram excluídos trabalhos que não apresentavam todos esses testes ou outros testes além desses. Como critérios de exclusão foram retirados os trabalhos que apresentavam o controle de qualidade de outro medicamento que não o captopril. As buscas iniciaram com a leitura do título e resumos dos textos. Após avaliação da compatibilidade com o objetivo proposto procedeu-se a leitura dos textos na íntegra.

Para análise dos dados foi utilizado a Análise de Conteúdo de Bardin (2016), com a leitura criteriosa do material coletado e posterior elaboração de categorias de análise (BARDIN, 2016). A análise dos artigos se estruturou a partir de cinco categorias: a) caracterização dos trabalhos; b) os objetivos do trabalho; c) tipo de delineamento da pesquisa; d) os instrumentos para a avaliação da qualidade; e) resultados encontrados. As características dos artigos em cada uma das seis categorias foram apresentadas e discutidas a seguir.

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A busca inicial pelos artigos, de acordo com os descritores citados acima, suscitou em vários trabalhos encontrados através da leitura dos títulos, mas que a partir da leitura dos resumos, foram descartados por não atenderem ao objetivo dessa revisão. Dessa forma, foram selecionados quatro trabalhos que atendiam à proposta da presente pesquisa.

Os dados coletados estão dispostos no Quadro 1, em quatro colunas. A primeira contém os autores e ano de publicação, a segunda aponta uma breve descrição da amostra, a terceira coluna contém os aspectos metodológicos principais (tipo de delineamento, objetivos e os procedimentos experimentais para avaliação da qualidade de medicamentos utilizados), enquanto na quarta coluna foram sintetizados os resultados dos estudos.

Sob os aspectos da caracterização das amostras, todas foram compostas de duas a três categorias para experimentação. Nos estudos realizados por Luz *et al.* (2016) e por Ferreira (2018) foram testados apenas medicamentos genéricos e similares, enquanto nos estudos feitos por Sanches e Pereira (2017) e Medeiros, Mota e Alvim (2019), os ensaios foram realizados com amostras do medicamento nas apresentações referência, genérico e similar. A seleção dos laboratórios dos medicamentos a serem testados foi aleatória para Ferreira (2018) e para Medeiros, Mota e Alvim (2019). Enquanto que Luz *et al.* (2016) e Sanches e Pereira (2017) não citaram como realizaram tal escolha.

AUTOR (ANO)	AMOSTRA	ASPECTOS METODOLÓGICOS	RESULTADOS
Ferreira (2018)	Dois (n=2) medicamentos genéricos, dois (n=2) medicamentos similares.	Delineamento: laboratorial; Objetivo geral: Avaliar a qualidade de comprimidos de captopril 25mg genérico e similar e demonstrar a importância do cumprimento do controle de qualidade; Procedimentos experimentais: peso médio, desintegração, friabilidade, dureza, dissolução e análise do rótulo e embalagem dos medicamentos.	Os resultados demonstram que todos os medicamentos testados estavam em conformidade quanto às especificações.
Luz et al. (2016)	Dois (n=2) medicamentos genéricos, dois (n=2) medicamentos similares.	Delineamento: laboratorial; Objetivo geral: Avaliar a qualidade do medicamento captopril 25mg em sua forma genérica e similar; Procedimentos experimentais: peso médio, friabilidade, tempo de desintegração, espessura e dureza.	Foi possível encontrar algumas variações, no entanto, todos estavam dentro dos padrões exigidos pela literatura.
Medeiros, Mota e Alvim (2019)	Um (n=1) medicamento referência, um (n=1) medicamento genérico, um (n=1) medicamento similar.	Delineamento: laboratorial; Objetivo geral: Analisar a qualidade de comprimidos de Captopril e Enalapril, sendo eles medicamentos de referência, genérico e similar; Procedimentos experimentais: peso individual, peso médio, friabilidade, dureza e desintegração.	Os resultados foram satisfatórios em todos os testes, assegurando a qualidade dos medicamentos.
Sanches e Pereira (2017)	Um (n=1) medicamento referência, um (n=1) medicamento genérico, um (n=1) medicamento similar.	Delineamento: laboratorial; Objetivo geral: analisar alguns parâmetros de qualidade do medicamento captopril referência, genérico e similar; Procedimentos experimentais: friabilidade, peso médio, doseamento por titulometria e desintegração.	Os resultados mostraram que as três apresentações analisadas foram aprovadas nos testes realizados, estando, dessa forma, em conformidade às especificações dos compêndios oficiais.

Quadro 1: Apresentação dos trabalhos selecionados.
Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Quanto aos objetivos do trabalho, todos os pesquisadores primaram por avaliar a qualidade de medicamentos que apresentam o captopril como princípio ativo. O estudo

realizado por Medeiros, Mota e Alvim (2019) tinha por objetivo analisar, além do medicamento captopril, o medicamento enalapril.

Em relação ao delineamento da pesquisa realizado nos trabalhos, todos utilizaram o método laboratorial. Quanto aos procedimentos experimentais, todos os autores realizaram os testes de determinação do peso médio, friabilidade e desintegração. O estudo feito por Sanches e Pereira (2017) foi o único a realizar o teste de doseamento do princípio ativo. No entanto, esses autores também foram os únicos a não fazer o teste que avalia a resistência do comprimido ao esmagamento. Alguns pesquisadores foram além desses ensaios e realizaram, ainda, outros testes, tais como: dissolução, análise do rótulo, embalagem e espessura dos comprimidos. No entanto, a presente revisão foi direcionada aos testes de doseamento do princípio ativo, peso, desintegração, dureza e friabilidade.

Quanto aos resultados, os estudos analisados demonstraram evidências favoráveis em relação à qualidade das três apresentações testadas. Em virtude desses resultados pode-se dizer que os medicamentos referência, genérico e similar apresentam a segurança e eficácia adequadas para o consumo.

4.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A partir dos dados obtidos nesta revisão, nota-se que a avaliação da qualidade não é apenas um fator comercial à medida que se torna imprescindível para garantir que os produtos comercializados estejam de acordo com as especificações dos compêndios e forneçam, dessa forma, eficácia e segurança terapêutica aos pacientes.

Ao realizar o doseamento do princípio ativo do medicamento captopril nas apresentações referência, genérica e similar, Sanches e Pereira (2017) descreveram em seus experimentos, que os resultados encontrados foram satisfatórios, visto que os valores encontrados foram de 97,94% para o medicamento na apresentação referência, 105,99% para o genérico e 103,34% para o medicamento similar. Portanto, estavam dentro do limite especificado na literatura oficial deste medicamento, que compreende valores entre 90% e 110% da quantidade declarada. Para chegar a este resultado, os autores utilizaram o método titulométrico, o qual consiste na capacidade do fármaco em reagir com uma solução de concentração conhecida. Os pesquisadores relatam que os medicamentos devem sempre

conter a concentração do fármaco adequada, uma vez que doses menores ou maiores geram ineficácia ou ainda, intoxicação.

Ao submeter amostras dos comprimidos à determinação do peso médio, verificou-se que todos os autores obtiveram resultados dentro dos valores aceitáveis, com visto que nenhuma amostra teve seu peso acima ou abaixo do limite de variação estabelecido por lei. Estes estudos evidenciaram a importância de monitorar o peso dos medicamentos, o qual é definido pela quantidade do pó ou granulado colocado na matriz no momento da compressão e produção do medicamento. Segundo Sanches e Pereira (2017) e Medeiros, Mota e Alvim (2019), esse processo tem relação direta com a concentração do princípio ativo de cada comprimido, importante para garantir a homogeneidade da concentração em cada unidade da amostra.

Ao realizar o experimento que avalia o tempo de desintegração dos comprimidos, todos os pesquisadores encontraram resultados satisfatórios, uma vez que as amostras dos medicamentos se desintegraram no limite de tempo preconizado de 30 minutos, com tempos que variaram de 15 segundos a 1 minuto e 78 segundos. Os pesquisadores realizaram a pesquisa submetendo seis amostras de cada medicamento à aparelhagem específica, capaz de simular os efeitos do comprimido ao ser ingerido, desde a passagem pelo trajeto da boca, do estômago, local onde é desintegrado em partículas menores, até chegar ao intestino, onde é absorvido.

Ferreira (2018) enfatiza que o comportamento acelerado de desintegração detectado nos testes é o que se espera de um medicamento, para que, dessa forma, a liberação do princípio ativo ocorra de maneira rápida, a fim de exercer o efeito terapêutico a que se destina. Os dados corroboram com os achados de Luz *et al.* (2016), que ressaltam que o processo de desintegração tem relação direta com o processo de absorção, biodisponibilidade e efeito terapêutico.

Por fim, os pesquisadores realizaram a determinação da resistência mecânica dos comprimidos, que compreende os testes de friabilidade e dureza. Para a determinação da friabilidade foi utilizado o friabilômetro, e constatado resultados condizentes com as especificações. Para a friabilidade ser adequada, a diferença entre o peso inicial e o peso final deve ser igual inferior a 1,5%. Os resultados mostraram perdas que variaram de 0,00% a 0,59% e nenhum comprimido apresentou quebras ou rachaduras.

Luz *et al.* (2016) e Ferreira (2018) versaram que esse teste se mostra importante visto que analisa a resistência dos comprimidos a desgastes que podem ocorrer durante a produção,

embalagem e transporte, ou manuseio do paciente. Além disso, para Sanches e Pereira (2017) e Medeiros, Mota e Alvim (2019), comprimidos que apresentam falhas como quebras, rachaduras ou farelos causam má impressão aos pacientes, que podem rejeitar e abandonar o tratamento, além de que as falhas causam perda do princípio ativo e, conseqüentemente, comprometem a eficácia do tratamento.

Já em relação ao teste que determina a dureza dos comprimidos, os pesquisadores que realizaram tal teste utilizaram 10 comprimidos e os submeteram à força do aparelho denominado durômetro. Segundo as especificações, os medicamentos devem romper em uma força acima de 30N. Na pesquisa feita por Luz *et al.* (2016) apenas duas amostras apresentaram um valor de dureza dentro do limite aceito pela farmacopeia, sendo essas amostras do medicamento na apresentação similar. Já para os medicamentos genéricos, uma amostra apresentou grandes variações, estando ora dentro do limite especificado e ora fora do limite. A outra amostra mostrou-se o tempo todo abaixo do limite especificado. No entanto, os estudos realizados por Ferreira (2018) e por Medeiros, Mota e Alvim (2019) evidenciaram que todas as amostras foram rompidas numa força superior a 30N.

Conforme Ferreira (2018), a análise da dureza de um comprimido permite avaliar, além de sua resistência, a sua biodisponibilidade no organismo. Os comprimidos devem ser resistentes a desgastes e ao mesmo tempo, tal resistência não pode prejudicar sua desintegração no organismo. Luz *et al.* (2016) enfatizam que esse teste é realizado também durante a produção de medicamentos, como forma de avaliar se é necessário ajustar as máquinas de compressão.

Os resultados encontrados nesta revisão possuem similaridade com os resultados encontrados por outros autores que testaram outros princípios ativos. Rodrigues e Alvares (2017) realizaram estudo comparativo com amostras do medicamento Metformina nas apresentações referência, genérica e similar, no qual foram realizados os testes de doseamento, determinação do peso, tempo de desintegração, dureza, além da avaliação do aspecto e dissolução do fármaco *in vitro*. Damasceno *et al.* (2019) também realizaram os testes de doseamento, peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, comparando o medicamento furosemida referência com o genérico e similar. Os resultados encontrados em ambos os estudos apresentaram valores dentro dos parâmetros estabelecidos para as três apresentações testadas, e atendem, dessa forma, aos critérios de qualidade e às especificações farmacopéicas, mostrando-se adequadas ao consumo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de um medicamento é alcançada a partir de um conjunto de normas e procedimentos que o torna satisfatório para suprir as necessidades dos pacientes. Para os medicamentos genéricos e similares, a realização dos ensaios de qualidade garante o fornecimento de medicamentos que apresentam a mesma eficácia, segurança e qualidade apresentada pelo medicamento de referência.

Os resultados deste estudo apontam inconformidades no que diz respeito à resistência ao esmagamento em dois dos medicamentos testados. No entanto, os demais medicamentos estavam em conformidade aos limites farmacopéicos nos testes de doseamento, peso médio, desintegração, dureza e friabilidade. Ao analisar os trabalhos que compararam as três apresentações dos medicamentos, foi possível observar que não houve grandes flutuações nos resultados para o medicamento referência, genérico e similar. Dessa forma, pode-se considerar que, em geral, os medicamentos nas três apresentações possuem o mesmo padrão de qualidade. Com isso, o uso dos medicamentos genéricos e similares se torna uma opção frente às condições econômicas dos consumidores em geral, em razão dos altos custos do medicamento de referência.

Este estudo se limitou a pesquisar publicações científicas em português referente ao controle de qualidade do medicamento captopril nas apresentações referência, genérica e similar. Optou-se por uma revisão da bibliografia já existente a respeito do tema por não ser possível realizar os ensaios de qualidade descritos devido a pandemia presente na atualidade.

Este trabalho motiva estudos futuros, dentro da temática do acesso a alternativas mais baratas. Diante do exposto, sugere-se para futuros trabalhos a realização de uma pesquisa de campo, a fim de investigar de que forma a população pode ter conhecimento a respeito da qualidade dos medicamentos genéricos e similares.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada– RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**,

Brasília, Seção 1, n. 104, p. 252, jun. 2003a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_134_2003.pdf/6a92e720-cd6d-46f6-be4d-9379cee9cf15>. Acesso em: 27 out. 2019

_____. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, Seção 1, n. 104, p. 252, jun. 2003b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_134_2003.pdf/6a92e720-cd6d-46f6-be4d-9379cee9cf15>. Acesso em: 27 out. 2019.

_____. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009. Dispõe sobre a produção, dispensação e controle de amostras grátis de medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, Seção 1, 27. nov. 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_60_2009_COMP.pdf/0bcb63b0-bb24-4b90-b2d8-dcaa915e84c5?version=1.0>. Acesso em 27 out. 2019

_____. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, Seção 1, n. 197, 10. out. 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf>. Acesso em 27 out. 2019.

_____. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, Seção 1, n. 162, p. 659, 22. ago. 2019a. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>>. Acesso em 27 out. 2019.

_____. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>>. Acesso em 27 out. 2019.

BARATA-SILVA, Cristiane; HAUSER-DAVIS, Rachel Ann; SILVA, André Luiz Oliveira; MOREIRA, Josino Costa. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 362-370, jul. 2017. ISSN 2358-291X. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030075>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 27 out. 2019.

BARDIN, Laurence. **Análise de conteúdo**. Tradução (Luis Antero Reto; Augusto Pinehiro). São Paulo: Edições 70, 2016. ISBN: 978-85-62938-04-7.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química medicinal**: bases moleculares da ação dos fármacos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 608p. ISBN: 858-2711-1829-7885-8271-1187.

BOTH, Caroline Thaís; NUMER, Cristina; SILVA, Tauana Bueno de Quadros da; ROSA, Bruna; SPERLING, Andressa Ohse; CABRAL, Fernanda Beheregaray. Depressão pós-parto na produção científica da enfermagem brasileira: revisão narrativa. **Revista Espaço Ciência & Saúde**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 67-81, 2016. ISSN 2526-8546. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030075>. Acesso em 01 abr. 2020. Disponível em: <<http://revistaelectronica.unicruz.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/5251>>. Acesso em 27 out. 2019.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 15. mai. 1996. Seção 1, p. 8358. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9279-14-maio-1996-374644-norma-pl.html>>. Acesso em: 27 out. 2019.

_____. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, Seção 1, p. 1. 11. fev. 1999. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9787-10-fevereiro-1999-351613-publicacaooriginal-1-pl.html>>. Acesso em: 27 out. 2019

COSTA, Victor Antônio Murgu; GOMES, Willian Pereira. Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 102-111, 2017. ISSN 2316-6665. Disponível em: <<http://revistaconexao.aems.edu.br/wp-content/plugins/download-attachments/includes/download.php?id=69>>. Acesso em 15 out. 2019.

DAMASCENO Eurislene Moreira Antunes; SANTANA, Bianca Montalvão; SANTOS, Luana Gabriela de Jesus; ALVES, Ivangela Souza; THOMAZ, Denia Aparecida. Avaliação da qualidade físicoquímica de comprimidos de furosemida. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**. Juína, v. 2, n. 2, p. 1-12, jan./dez. 2019. ISSN: 2595-8615. Disponível em: <<http://www.revista.ajes.edu.br/revistas-noroeste/index.php/revisajes/article/view/12>>. Acesso em 15 out. 2019.

FERREIRA, Izabela Rodrigues Rios. **Avaliação da qualidade de comprimidos contendo captopril 25 mg comercializados no centro-oeste de Minas Gerais**. 2018. 53f. Monografia (Bacharelado em Engenharia Química) –Centro Universitário de Formiga, Minas Gerais. Disponível em: < <http://www.repositorioinstitucional.uniformg.edu.br> >. Acesso em 15 out. 2019.

KAZMIRCZAK, Paula Consul. **Aplicação da espectroscopia no infravermelho e ferramentas de análise multivariada na avaliação de formulações farmacêuticas comerciais de captopril**. 2016.f.45. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/153329/001014585.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 15 out. 2019.

LIMA, Manuela Machado; NUNES, Carlos Pereira. Eficácia do uso de IECA/BRA na diminuição da mortalidade pós-infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 46-55, 2019. ISSN: 2674-7219. Disponível em: <<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/1612/689>>. Acesso em 15 out. 2019.

LOMBARDO, Márcia; ESERIAN, Jaqueline Kalleian. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Revista de Administração em Saúde**, [S.l.], v. 17, n. 67, abr./jun. 2017. ISSN 2526-3528. DOI: <http://dx.doi.org/10.23973/ras.67.28>. Disponível em: <<http://www.cqh.org.br/ojs-2.4.8/index.php/ras/article/view/28/42>>. Acesso em 27 out. 2019.

LUZ, D.P.; MARTINS, C. B.; GEMEINDER, A. C. S.; GEMEINDER, J. L. P. Avaliação físico-química de comprimidos de captopril de 25mg: resultados parciais. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 15, 2016, Ourinhos. **Anais...2016**, Orinhos: Unifio, 2016. ISSN 2176-378-X. Disponível em: <https://cic.unifio.edu.br/anaisCIC/anais2016/pdf/09_03.pdf>. Acesso em 27 out. 2019.

MACHADO, Álvaro Dornelles Cordeiro Valadares; MESQUITA, José Marcos Carvalho de. Estudo sobre imagem dos medicamentos de referência, dos medicamentos similares e dos medicamentos genéricos na visão dos consumidores finais. **Marketing & Tourism Review**, Belo Horizonte, v. 1, n. 1, p. 1-26, 2016. ISSN 2525-8176. DOI: <https://doi.org/10.29149/mtr.v1i1.3718>. Disponível em: <<https://revistas.face.ufmg.br/index.php/mtr/article/view/3718>>. Acesso em 27 out. 2019.

MACHADO, Patrícia Magalhães de Oliveira. **Estudo sobre notificações de ineficácia terapêutica e reações adversas comparando medicamentos genéricos, similares e referência**. 2018. f.46. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/35028>>. Acesso em 15 out. 2019.

MAGALHÃES, Bruno Siqueira; ROCHA, Márcia Santos da. A presença do medicamento similar na intercambialidade. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, [S.l.], v. 3, n. 11, jul./set. 2016. ISSN 2357-8173. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_11_Magalhaes_Bruno_Siqueira.pdf>. Acesso em 27 out. 2019.

MATSUTANI, Guilherme Costa; MITRAUD, Carla Siqueira. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio. **Revista Científica UMC**, Mogi das Cruzes, v. 2, n. 2, ago. 2017. ISSN 2357-8173. Disponível em: <<http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/120>>. Acesso em 27 out. 2019.

MEDEIROS, Edson Ferreira Chaves; MOTA, Lucas Vargas da; ALVIM; HalineGérica de Oliveira. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 49-61, jan./mar. 2019. ISSN 2179-0981. Disponível em: <<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/346/252>>. Acesso em 27 out. 2019.

MENGUE, SoteroSerrate; BERTOLDI, Andréa Dâmaso; RAMOS, Luiz Roberto; FARIAS, Marení Rocha; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; TAVARES, NoemiaUrruthLeão; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado; LUIZA, Vera Lucia; DAL PIZZOL, Tatiane da Silva. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, supl. 2, 8s, 2016. ISSN 1518-8787. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006154>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300305&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 27 out. 2019.

RIBEIRO, Mariana Dias. Patente de medicamentos e saúde pública: o sistema patentário e o acesso a medicamentos por meio da licença compulsória. **Revista Interdisciplinar de Direito**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 277-294, out. 2017. ISSN 2447-4290. Disponível em: <<http://revistas.faa.edu.br/index.php/FDV/article/view/128>>. Acesso em: 27 out. 2019.

RODRIGUES, Tiago de Jesus; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. Estudo comparativo das propriedades físico-químicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no interior de Goiás. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 126-133, jul./dez. 2017. ISSN 2179-0981. Disponível em <<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/287>>. Acesso em: 19 out. 2019.

SANCHES, Ana Maria Bueno; PEREIRA, Gabriela Garrastazu. Análise de comprimidos de captopril de 25mg, nas apresentações referência, genérico e similar. **Revista da Mostra de Trabalhos de Conclusão de CursoURCAMP**, [S.l.], v. 1, n. 1, 2017. ISSN 2595-3605. Disponível em <<http://revista.urcamp.tche.br/index.php/rcmtcc/article/download/1605/1041>>. Acesso em: 19 out. 2019.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, set 2016. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019

SILVA, Anna Karla Oliveira; SILVA, Lidyane de Alcântara; ALMEIDA, Patrícia de Souza; KROURI, Adibe Georges; SANTOS, Sandra Oliveira; PAIVA, Cláudia Cristina Sousa; SILVEIRA, Alexander Augusto; SOUZA, Alvaro Paulo. A importância da intercambialidade e dos medicamentos genéricos e similares. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás**, Goiás, v. 2, n. 3, p. 8-21, ago./dez. 2019. ISSN 2596-3457. Disponível em: <<http://periodicos.estacio.br/index.php/rrefsfego/article/viewFile/7182/47966154>>. Acesso em: 27 out. 2019.

SILVA, Joel Rocha da; MARA, Jayce; VARGEM, Daiana da Silva; LEMES, Erick de Oliveira. Ensaio de Dissolução do Medicamento Metildopa Produzido pela Indústria Farmacêutica. **Uniciências**, [S.l.], v. 20, n. 1, 2016. ISSN 1415-5141. DOI: <https://doi.org/10.17921/1415-5141.2016v20n1p50-57>. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/uniciencias/article/view/4345>>. Acesso em: 27 out. 2019.

SILVA, Rafael Queiroz; OLIVEIRA, Caio Matheus da Rocha Couqueiro Monteiro. Determinação do teor de captopril 25mg por espectrofotometria de absorção molecular – UV, comercializado em farmácias de manipulação de Vitória da Conquista/BA. **Id onLine Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, [S.l.], v. 11, n. 38, 2017. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/952/1329>>. Acesso em 15 out. 2019.

SILVEIRA, Mariane Soares; GINDRI, Amanda Leitão. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico. **Multiciência Online**, Santiago, v. 2, n. 3, 2016. ISSN 2448-4148. Disponível em: <<http://urisantiago.br/multicienciaonline/adm/upload/v2/n3/14d6d6bdb4b9e8900d266ee4b408cbfa.pdf>>. Acesso em 27 out. 2019

TAVARES, Luana Fernandes; CARVALHO, Poliana Moreira de Medeiros. Uso dos medicamentos genéricos na população do município de Aurora-CE, no período de Janeiro de 2018. **Id onLine Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, [S.l.], v. 12, n. 42, supl. 1, p. 662-675, 2018. ISSN 1981-1179. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1481/2129>>. Acesso em 27 out. 2019.

TIGRE, Paulo Bastos; NASCIMENTO, Caio Victor Machado França do; COSTA, Laís Silveira. Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 2, e00103315, 2016. ISSN 1678-4464. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00103315>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001405009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 27 out. 2019.

ZANETTE, Marcos Suel. Pesquisa qualitativa no contexto da Educação no Brasil. **Educar em Revista**, Curitiba, n. 65, p. 149-166, set. 2017. ISSN 1984-0411. DOI: <https://doi.org/10.1590/0104-4060.47454>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-40602017000300149&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15 out. 2019.