ESTUDO DA INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: DOSEAMENTO DE GENÉRICOS E SIMILARES INTERCAMBIÁVEIS DE CAPTOPRIL

Fernando Oliveira da Silva[1], Thainá de Oliveira Gonçalves[2], Gustavo Amaral Silva[2], José Eduardo Pandini Cardoso Filho[3], Valter Garcia Santos[3]

[1] Farmacêutico pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA).
[2] Alunos de Graduação do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA).
[3] Docente da Universidade Santa Cecília (UNISANTA).
Email: thainaa.og@gmail.com
Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Rua Oswaldo Cruz, 277, Santos – SP, Brasil

Resumo: Tendo em vista a disponibilidade de medicamentos genéricos e similares intercambiáveis no mercado, o objetivo desse estudo é avaliar a intercambialidade de medicamentos genéricos e similares no Brasil, através do doseamento de captopril. Para tanto, é necessária uma breve análise e discussão sobre os aspectos legais da intercambialidade de medicamentos no Brasil. Foram realizadas análises de teor de captopril em cinco marcas distintas de genéricos e similares (três genéricos e dois similares) de acordo com a metodologia preconizada pela Farmacopeia Brasileira (2019). O resultado do experimento demonstra que três dos medicamentos analisados (dois genéricos e um similar) atenderam aos padrões de massa, enquanto outros dois (um genérico e um similar) excederam o limite permitido preconizado pela Farmacopeia, entre 90 e 110%, o que impõe a constatação de que são necessários rigorosos controles para a garantir a qualidade dos medicamentos e, apesar da intercambialidade entre medicamentos genéricos e medicamentos de referência ser amplamente aceita, restam dúvidas e inconsistências na legislação e na prática clínica, especialmente em relação aos medicamentos similares intercambiáveis.

Palavras-chave: Medicamentos genéricos; Medicamentos similares; Intercambialidade.

STUDY OF INTERCHANGEABILITY OF MEDICATIONS IN BRAZIL: DOSAGE OF INTERCHANGEABLE GENERIC AND SIMILAR CAPTOPRIL

Abstract: Given the availability of interchangeable generic and similar medications on the market, the objective of this study is to evaluate the interchangeability of generic and similar medications in Brazil, through the measurement of captopril. To this end, a brief analysis and discussion of the legal aspects of drug interchangeability in Brazil is necessary. Captopril content analyzes were carried out in five different brands of generics and similar products (three generics and two similar ones) according to the methodology recommended by the Brazilian Pharmacopoeia (2019). The results of the experiment demonstrate that three of the medicines analyzed (two generics and one similar) met the mass standards, while two others (one generic and one similar) exceeded the permitted limit recommended by the Pharmacopoeia, between 90 and 110%. which imposes the realization that strict controls are necessary to guarantee the quality of medicines and, despite the interchangeability between generic medicines and reference medicines being widely accepted, doubts and inconsistencies remain in legislation and clinical practice, especially in relation to similar interchangeable medicines.

Keywords: Generic medicines; similar medicines; interchangeability.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos similares surgiram a partir de 1971, quando os medicamentos não possuíam patente reconhecida no Brasil. Portanto, as indústrias podiam criar cópias de medicamentos patenteados de outros países. Os medicamentos similares são cópias fiéis ao medicamento de referência. Assim como os genéricos, apresentam o mesmo princípio ativo, mesma concentração, via de administração, forma farmacêutica e indicação terapêutica.[1,2]

Em 1999, os medicamentos genéricos foram instituídos sob a Lei n° 9787 de 10 de fevereiro, que alterou a Lei 6360 de 1976. Portanto, um medicamento genérico é, por definição, um "*Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI)*". A partir disso, os conceitos de medicamentos de referência e genéricos foram estabelecidos. Os medicamentos de referência, são definidos como "*produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro*". Além disso, declarou que todos os medicamentos de referência e similar sejam identificados pelo nome de marca. Vale destacar que os medicamentos genéricos são comercializados a preços inferiores, devido às indústrias de medicamentos genéricos não terem despesas com estudos clínicos. A embalagem dos medicamentos genéricos traz uma faixa amarela com o símbolo "G" para melhor identificação.[3,4]

No ano de 2003, ocorre a criação das RDC (Resolução de Diretoria Colegiada) n° 133 e RDC n° 134. A partir disso, os medicamentos similares passaram a ser submetidos aos testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica. Essa adequação teve o intuito de comprovar que os medicamentos similares possuem as mesmas características do medicamento de referência, assegurando eficácia, segurança e qualidade. No entanto, foi apenas em 2014 que foi publicada a RDC n°58, legitimando a intercambialidade entre medicamentos similares com os de referência, desde que apresentassem dados que comprovassem sua equivalência farmacêutica.[5,6,7]

A respeito de intercambialidade, refere-se à troca de um medicamento de

referência por outro capaz de manter a eficácia e segurança terapêutica, tais quais devem ser comprovadas mediante a testes de equivalência terapêutica. Dessa forma, é necessário comprovar que o medicamento contém o mesmo princípio ativo, mesma forma farmacêutica e a mesma concentração que o medicamento de referência, além de, por meio de testes, apresentar dados que comprovem sua equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa.[7,8]

Entretanto, características relacionadas às propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, segurança, eficácia e qualidade devem constar igualmente ao estabelecido para o medicamento de referência. Assim, consideram-se medicamentos bioequivalentes quando não apresentam grande diferença em relação à quantidade e velocidade do fármaco absorvido. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob a RDC n° 58/2014, disponibiliza uma lista de medicamentos similares e medicamentos de referência que podem ser intercambiáveis. Além disso, os medicamentos similares presentes na lista devem apresentar em sua bula a seguinte frase: "MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA", alertando que o medicamento é intercambiável.[7,8]

Ao serem registrados na ANVISA, o medicamento genérico e o medicamento similar intercambiável passam por testes que comprovam sua bioequivalência em comparação com o medicamento de referência. Com isso, é possível realizar a intercambialidade apenas entre o genérico e o de referência (e o de referência pelo genérico) bem como entre o similar intercambiável e o de referência (e o de referência pelo similar intercambiável). No entanto, a intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares não é permitida devido à ausência de testes comparativos realizados pela ANVISA.[8,9]

Em julho de 2024, a ANVISA divulgou novas orientações para a consulta de medicamentos intercambiáveis aos de referência. Segundo a agência, as informações do sistema de consulta serão atualizadas diariamente, garantindo dados mais recentes.[10]

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortes no Brasil e no mundo, sendo a hipertensão arterial (HA) altamente prevalente, acometendo mais de um terço da população mundial. A HA é uma doença crônica caracterizada pela elevação dos níveis de pressão arterial (≥ 140 mmHg e/ou ≥ 90 mmHg) que se mantém por um longo período. Por ser um mal silencioso, seu diagnóstico se torna difícil, e, quando há

sintomas, geralmente são tontura, falta de ar, palpitações, dor de cabeça frequente e alteração na visão, o que acaba confundido com outras patologias. A demora no tratamento adequado pode aumentar o risco de morbidade e mortalidade. Além disso, a HA quando não tratada, pode ser o principal fator de risco para doenças coronárias, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência renal.[11]

O tratamento anti-hipertensivo tem como intuito a proteção cardiovascular (CV), e seu principal objetivo é a redução da pressão arterial, visando, assim, reduzir desfechos CVs e mortalidade associados à HA. Atualmente, existem cinco classes de fármacos anti-hipertensivos, sendo eles a classe dos diuréticos (DIU), bloqueadores de canais de cálcio (BCC), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), betabloqueadores (BB) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA),[12] tendo a última se beneficiado de estudos feitos por um cientista brasileiro que, ao continuar as pesquisas feitas com amostras de veneno de jararaca (Bothrops jararaca), inicialmente feita por Mauricio Oscar Rocha e Silva, o cientista Sérgio Henrique Ferreira, na época estudante da Universidade de São Paulo, de Ribeirão Preto, conseguiu demonstrar que a potente ação hipotensora no veneno da serpente era provocada por pepitídios, descritos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), que, após serem identificados, deram origem ao captopril.[13]

Diante das informações apresentadas, levantam-se questionamentos em relação a qualidade, segurança e efetividade dos medicamentos genéricos e similares em relação a intercambialidade entre si, já que cada um desses precisa comprovar a bioequivalência com o medicamento de referência.[8]

Segundo protocolo padronizado pela Farmacopeia Brasileira, o doseamento de comprimidos pode ser feito por dois métodos, a cromatografia líquida de alta eficiência ou titulação com iodo. O princípio do método consiste na oxidação do captopril pelo iodo.[14]

O objetivo deste trabalho é dosar a quantidade de captopril presente nos comprimidos dos principais medicamentos genéricos e similares intercambiáveis de captopril, disponíveis nas farmácias na região da Baixada Santista, através de testes experimentais de acordo com a Farmacopeia Brasileira e, também, discutir aspectos legais da intercambialidade de medicamentos no Brasil.

METODOLOGIA

Critério de escolha do medicamento

O captopril é um medicamento cujas apresentações genérico e similar intercambiável presentes na lista da ANVISA estavam disponíveis nas farmácias da Baixada Santista, é de uso contínuo e um dos principais medicamentos para o tratamento de hipertensão arterial.

Doseamento do captopril

A solução de iodo 0,05 *M* foi produzida pelo grupo e adaptada de Morita *et al*,[15] para uma solução de 100 mL. Dissolveram-se 3,6 g de iodeto de potássio puro em 20 mL de água, adicionam-se 1,28 g de Iodo pulverizado e diluiu-se com água até completar 100 mL.

O doseamento de captopril foi adaptado da Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição. Foram pesados e pulverizados 30 comprimidos, utilizando-se uma quantidade do pó equivalente a cerca de 0,25 g de captopril. O pó foi transferido para um Erlenmeyer de 125 mL e foram adicionados 50 mL de água. A mistura foi deixada em banho de ultrassom por 15 minutos e agitada mecanicamente por mais 15 minutos. Em seguida, adicionou-se 1 mL de amido SI. Por fim, titulou-se a solução com iodo 0,05 *M* SV, determinando o ponto de viragem ao mudar de cor, antes branca ou azul, tornando-se azul escuro. Cada mL de iodo 0,05 *M* SV equivale a 21,279 mg de $C_9H_{15}NO_3S$.

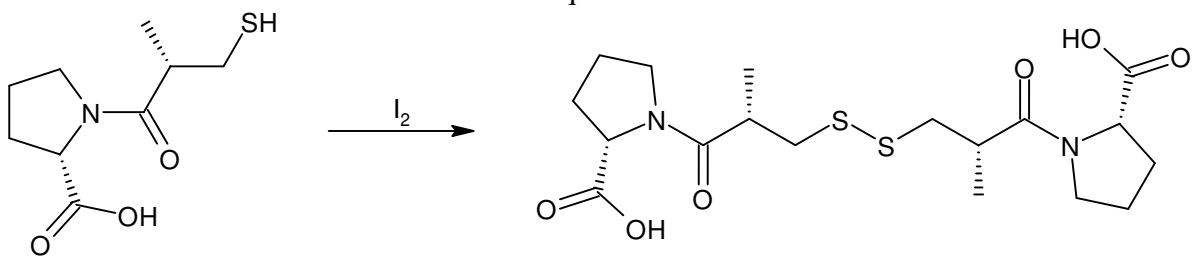
O doseamento foi quantificado por meio do seguinte cálculo:

$$\text{Massa obtida (mg de captopril)} = \frac{(\text{Volume de solução - prova em branco}) \times 21{,}729)}{10}$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), cada mL de iodo 0,05 *M* SV equivale a 21,729mg de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$). A reação entre o captopril e o iodo está mostrada no Esquema 1.[14]

Esquema 1



captopril dissulfeto de captopril

A reação que ocorre no método volumétrico entre captopril e iodo baseia-se na oxidação do captopril pelo I_2, onde o captopril é transformado em dissulfeto de captopril, considerado a principal impureza gerada. No entanto, essa impureza não interfere no método, pois o dissulfeto de captopril não reage com o iodo, apenas o captopril.[16]

A análise do teor de captopril teve como objetivo verificar se os medicamentos genéricos e similares intercambiáveis estavam dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia.

Os resultados do teor de captopril de 3 marcas genéricas e 2 marcas similares estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados obtidos a partir do método iodométrico de captopril.

Análise	G1	G2	G3	S1	S2
Massa da amostra de captopril	0,798 g	1,012 g	1,033 g	1,116 g	1,292 g
Volume gasto de solução de iodo	12,4 mL	12,4 mL	13,8 mL	13,4 mL	12,76 mL
Massa encontrada	26,72 mg	26,79 mg	29,02 mg	28,74 mg	27,11 mg
Teor de captopril	106,88%	107,16%	116,08%	114,96%	108,44%

Legenda: G: Genérico; S: Similar

Segundo a Farmacopeia Brasileira, o teor estabelecido de captopril deve estar entre 90 e 110% da massa declarada, sendo esperado que os resultados das análises de amostras de 25mg estejam entre 22,5 e 27,5mg/comprimido.[14]

Os resultados diferentes do esperado podem ter ocorrido por desvios de qualidade na fabricação do medicamento. Entretanto, frente aos resultados obtidos no experimento, nota-se que três medicamentos (G1, G2 e S2) estão aprovados de acordo com os parâmetros da

Farmacopeia, enquanto dois medicamentos analisados (G3 e S1), apresentaram teor variando entre 28,7 à 29 mg, ultrapassando a quantidade máxima de captopril segundo a Farmacopeia Brasileira de 27,5 mg. É digno de nota que existe o método de doseamento de captopril por cromatografia a líquido de alta eficiência descrito na Farmacopeia Brasileira, que pode ser mais exato. Este método de doseamento não é suficiente para comprovar a bioequivalência entre os medicamentos genéricos e similares. Porém, considerando que ambos apresentaram à ANVISA estudos de bioequivalência com o medicamento de referência, e foram aprovados, presume-se que são bioequivalentes.

Sendo assim, pode-se concluir que tanto os medicamentos genéricos quanto os medicamentos similares estão sujeitos a variações de qualidade, e essas variações não são exclusivas de um tipo de medicamento, podendo então ocorrer em ambos. Com as regulamentações atuais, é possível afirmar que ambos os tipos de medicamentos foram submetidos a testes de bioequivalência. Diante disso, diversos fatores podem influenciar no efeito proposto destes medicamentos, como a variabilidade biológica dos humanos e a não similaridade absoluta dos medicamentos.[17]

Outros exemplos apontam estudos realizados acerca da bioequivalência de dois diferentes medicamentos anti-hipertensivos, genéricos e similares. Os resultados demonstraram que um dos medicamentos estava em conformidade com os testes e era seguro para se intercambiável, enquanto o outro medicamento não atendia aos parâmetros da regulamentação nacional. Isso poderia gerar respostas farmacocinéticas diferentes, afetando a eficácia do medicamento, e consequentemente, os pacientes que utilizam diferentes marcas de medicamentos genéricos e similares.[18]

O farmacêutico é o profissional apto para realizar a intercambialidade entre medicamentos, dentro dos âmbitos ético e legal, seguindo a lista atualizada de medicamentos intercambiáveis fornecida pela ANVISA. Portanto, cabe a este profissional fornecer orientações de que a substituição possui a mesma segurança e eficácia do medicamento prescrito, visando a adesão ao tratamento farmacoterapêutico, respeitando a decisão do usuário.[19] É importante destacar que o preço é um dos fatores a serem consideradas pelos clientes no momento da intercambialidade.[20] Com base nisso, foi realizada uma breve pesquisa no sitio eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e em farmácias da região.[21] A CMED é um

site disponibilizado pelo governo federal para que os consumidores possam consultar os valores máximos dos medicamentos de acordo com o ICMS de cada região do país. A tabela 2 mostra a comparação de valores de medicamentos genéricos e similares em três redes de drogarias na região da baixada santista, em relação ao Preço Máximo ao Consumidor (PMC), considerando o valor do ICMS do estado de São Paulo. A escolha dos medicamentos para essa comparação foi baseada na lista dos genéricos mais vendidos no Brasil em 2023.[22]

Tabela 2 - Comparação de valores de medicamentos genéricos e similares.

Medicamentos	**PMC Genéricos**	**V.D. Genéricos**	**PMC Similares Intercambiáveis**	**V.D. Similares Intercambiáveis**
Losartana potássica	R$19,35	R$ 4,99 R$4,99 R$10,15	R$57,52	R$8,49 R$13,84 R$7,89
Dipirona sódica	R$20,84	R$12,49 R$15,96 -	R$15,35	R$14,19 R$14,59 R$15,19
Hidroclorotiazida	R$6,29	R$3,35 R$2,79 -	R$14,85	R$13,79 R$12,39 R$15,12
Nimesulida	R$40,05	R$7,35 R$7,29 R$14,99	R$23,34	R$9,59 R$12,69 -
Enalapril	R$23,50	R$10,99 R$4,99 -	R$62,11	R$13,29 R$13,99 R$11,78

Legenda: PMC: Preço Máximo para o Consumidor; V.D: Valor nas Drogarias

A intercambialidade gera dúvida entre os profissionais de saúde, pois, na rede pública, o prescritor deve utilizar a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou a Denominação Comum Internacional (DCI). Já na rede privada, além dessas denominações, o médico também pode prescrever pelo nome comercial, o que limita a autonomia do farmacêutico ao realizar a intercambialidade. [19]

A ANVISA disponibiliza a Lista de Medicamentos de Referência (MR), a Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência (MSEMR) e a Lista de Medicamentos Genéricos (MG). Nessas listas, há informações necessárias para que a intercambialidade seja feita de maneira correta e segura. No entanto, as listas podem gerar confusão, pois algumas estão atualizadas e outras não. Por exemplo, na Lista MR, o medicamento de referência do captopril é definido como CAPTOSEN (atualizada em 14/06/2024). Já na lista MSEMR, o medicamento definido como referência para substituição de similar seria o CAPOTEN (atualizada em 11/05/2020).[19,23,24]

A falta de informações sobre a intercambialidade pode gerar dúvidas nos pacientes, pois alguns médicos podem encorajá-los a comprar uma marca específica prescrita. Isso pode, em alguns casos, tornar difícil a obtenção do medicamento e também dificultar a orientação do farmacêutico sobre a troca por um genérico, por exemplo. Existe uma exceção, onde não é permitido realizar a intercambialidade, para isto, o prescritor deve escrever de próprio punho na receita de forma clara e inequívoca a não-intecambialidade.[19]

No dia 28 de março de 2024, foi enviado um e-mail a ANVISA questionando se havia ocorrido alguma alteração ou atualização na lista de medicamentos intercambiáveis, pois, em uma pesquisa, não foi encontrado o medicamento referência correspondente ao captopril. No entanto, infelizmente, não se obteve resposta da ANVISA. Em julho, a ANVISA publicou novas instruções para a consulta de medicamentos que podem substituir os de referência, informando e orientando sobre como realizar essa consulta. Porém, ao seguir estas orientações encontrou-se algumas dificuldades como, instabilidades no domínio eletrônico, o que impossibilitou a consulta, e a falta de atualização das informações. A título de exemplo, foi realizada a consulta seguindo a lista de medicamentos de referência atualizada em 05/07, pelos similares intercambiáveis de Captosen, mas nenhum dado foi encontrado.

Em 22 de julho de 2024, foi enviado um novo e-mail pedindo por novas orientações, de como realizar a consulta

de maneira correta, a resposta da agência foi: "Na página de consultas no site da Agência é possível pesquisar pelo medicamento e saber exatamente qual o seu referência. Caso o referência indicado na consulta, a troca pode ser realizada". Mesmo seguindo as orientações fornecidas, não obtivemos os resultados esperados. No entanto, ao realizar a pesquisa sobre o medicamento captopril, seguindo a lista desatualizada, na qual o medicamento referência indicado ao captopril seria o Capoten, foi encontrado a lista dos similares, demonstrando o Captosen como seu similar.

Como citado anteriormente, o Captosen, de acordo com a lista fornecida pela ANVISA, que era um medicamento similar, agora passa a ser reconhecido como um medicamento de referência. Apesar de se encontrar na lista, não se sabe quais sãos os critérios de elegibilidade para eleger este novo medicamento de referência pela falta de informações fornecidas pela ANVISA.

Sabe-se que os medicamentos genéricos são cópias dos medicamentos de referência, destinados a serem intercambiáveis. A ANVISA afirma que medicamentos similares e genéricos não são intercambiáveis pela falta de testes entre eles. Porém, o Captosen era anteriormente reconhecido como medicamento similar, o que revela uma inconsistência na legislação que proíbe a intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares. Isso gera ainda mais dúvidas em relação a intercambialidade, tanto para profissionais da saúde quanto para os consumidores.

A ANVISA esclarece que medicamentos genéricos e similares não podem ser trocados entre si, pois os testes de segurança e eficácia apresentados no momento do registro foram realizados em comparação ao medicamento de referência, e não entre genéricos e similares. Assim, é permitido substituir um medicamento genérico pelo seu de referência, e um similar pelo seu de referência, mas a troca direta entre genérico e um similar não é possível. Apesar desse argumento, na prática, a intercambialidade entre genéricos já ocorre, tendo em vista que se a prescrição apresenta o nome do princípio ativo, o consumidor consegue escolher a marca do genérico, mesmo sem a exigência de testes comparativos entre eles pela ANVISA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que, para garantir a segurança e a eficácia no uso de medicamentos intercambiáveis, é essencial que as legislações e regulamentações da ANVISA sejam claras e consistentes. A falta de atualização e clareza nas informações fornecidas pela agência dificulta a prática clínica e farmacêutica,

comprometendo a confiança dos consumidores e profissionais de saúde.

Além disso, a variação observada na massa de captopril em alguns medicamentos reflete a necessidade de controles de qualidade mais rigorosos na produção e comercialização de medicamentos genéricos e similares. Embora os medicamentos aprovados pela ANVISA passem por testes de bioequivalência, os resultados do estudo indicam que variações na massa ainda ocorrem, o que pode impactar a segurança do tratamento.

Por fim, as regras impostas sobre a intercambialidade influenciam diretamente o custo dos medicamentos para os pacientes, principalmente a população de baixa renda. A falta de clareza na intercambialidade pode levar a desinformação, comprometendo a adesão ao tratamento e o uso seguro dos medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Lei n° 5772, de 21 de dezembro de 1971. Institui o Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5772.htm;

2. BRASIL. Lei n° 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. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm;

3. BRASIL. 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 União**. 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;

4.BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 2020. **Medicamentos genéricos**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/genericos;

5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC n° 133/2003. **Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0133_29_05_2003.html;

6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC n° 134/2003. **Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0134_29_05_2003.html;

7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2014). 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**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf;

8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2021. **Medicamentos Similares**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/similares;

9. Paumgartten FJR, Oliveira ACAX de. **Intercambialidade de medicamentos prescritos não bioequivalentes, preocupações com segurança do paciente e dinâmica do mercado de medicamentos no Brasil**. Ciência saúde coletiva [Internet]. 2017agosto;22(8):2549–58. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.04352017;

10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Saiba como consultar medicamentos similares intercambiáveis**. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/saiba-como-consultar-medicamentos-similares-intercambiaveis

11. Feitosa AD de M, Barroso WKS, Mion Júnior D, Nobre F, Mota-Gomes MA, Jardim PCBV, et al. **Brazilian Guidelines for in-office and Out-of-office Blood Pressure Measurement** – 2023 [Internet]. SciELO Preprints. 2023 [cited 2024 Jun. 1]. Available from: https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/7057

12. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial** – 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(3):516-658.

13. BARREIRO, EJ; FRAGA, CAM. Química medicinal. **As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: ARTMED; 2015.

14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. Vol. 2.

15. MORITA, Tokio; ASSUMPÇÃO, Rosely MV. **Manual de Soluções, Reagentes & Solventes, padronização - preparação - purificação** - 2ª Edição – 1972.

16. Nora FMD, Oliveira AS, Lucas BN, Ferreira DF, Duarte FA, Costa AB, et al. **A Novel Thermal Infrared Enthalpimetric Method for Fast, High-Throughput Determination of the Content Uniformity of Captopril Tablets.** J Braz Chem Soc [Internet]. 2019May;30(5):1082–8. Available from: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180240

17. Rumel D, Nishioka S de A, Santos AAM dos**. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor**. Rev Saúde Pública [Internet]. 2006Oct;40(5):921–7. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000600024;

18. Lopes RA, Neves F de AR. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. Braz J Nephrol [Internet]. 2010Apr;32(2):173–81. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000200006;

19. Zaros, KJB. INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS. CIMFORMANDO - Boletim do Centro de Informações sobre Medicamentos, 3ª Edição. CRF-PR. Paraná, 2022. Disponível em: https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/13810/3ljwdohrWJCug7D751WL-WKY2ss-EPOM.pdf

20. Sousa CV e, Mesquita JMC de, Lara JE. Análise da decisão de compra de medicamentos frente à existência de produtos substitutos: um estudo no município de Belo Horizonte, Brasil. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2013Nov;18(11):3311–20. Disponível em:

https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001100021

21. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de preços de medicamentos – PMC. Ministério da Saúde, 2024, Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

22. Brasil: Losartana, dipirona, sildenafila e tadalafila na lista dos genéricos mais vendidos em 2023. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. 15/02/2024. Disponível em: https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/15/02/2024/brasil-losartana-dipirona-sildenafila-e-tadalafila-nas-lista-dos-genericos-mais-vendidos-em-2023

23. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Medicamentos de Referência (LISTA A 14/06/2024). Ministério da Saúde, 2024, Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia

24. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde, 2020, Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia