



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPRIMIDOS DE
AZITROMICINA 500 MG COMPARAÇÃO ENTRE REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

CASCADEL

2018

RAFAELA LUSITANI

**SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPRIMIDOS DE
AZITROMICINA 500 MG COMPARAÇÃO ENTRE REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para a conclusão da disciplina Trabalho de conclusão de curso II, Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, FAG.

Prof. Orientadora: Patricia Stadler Rosa Lucca.

CASCADEL

2018

RAFAELA LUSITANI

**SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPRIMIDOS DE AZITROMICINA
500 MG COMPARAÇÃO ENTRE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Patrícia Stadler Rosa Lucca.

BANCA EXAMINADORA

Patrícia Stadler Rosa Lucca
Mestrado

Giovane Zanin
Mestrado

Suzana Bender
Mestrado

Cascavel, 19 de Novembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Quero Agradecer primeiramente a Deus por ter guiado e iluminado meus passos durante toda minha jornada.

Aos meus pais que nunca duvidaram da minha capacidade e tornaram possível a realização do meu grande sonho. Ao meu irmão que mesmo estando longe me deu todo o apoio e força para não desistir. A toda minha família pelo carinho e atenção. A minha amiga e parceira Gabriela Fontana, a você minha eterna gratidão. E a todos os outros amigos que de uma forma ou outra sempre me apoiaram.

A minha professora Patrícia Stadler Rosa Lucca pela orientação, apoio e confiança. E a todos os professores do curso de farmácia, que me proporcionaram conhecimento com muita paciência e sabedoria, para evoluir um pouco mais todos os dias.

Agradeço a todos que de alguma maneira fizeram parte desta caminhada ao meu lado, foi um caminho difícil, mas finalmente consegui chegar ao final, e sei que nada disso seria possível sem vocês.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	06
REFERÊNCIAS.....	22
2. ARTIGO.....	29
ANEXO I – NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	49

1. REVISÃO DA LITERATURA

ANTIMICROBIANOS (HISTÓRICO)

O homem e os micróbios dividem uma vida em comum desde a pré história, sendo os micróbios portadores de doença no homem. Contudo, as causas destas doenças só começaram a ser descobertas no século XIX, a partir de 1878, graças aos trabalhos de Pasteur e Koch, e de seus contemporâneos, que demonstraram a origem infecciosa de varias enfermidades do homem (TAVERES, 2009).

O desenvolvimento de antimicrobianos no uso médico precede a descoberta das espécies microbianas, visto que Hipócrates utilizava vinho para a lavagem de ferimentos impedindo o processo infeccioso. Existem dados documentados de 2.500 a 3.000 anos atrás, que povos chineses e indianos, ou até os mais primitivos, utilizavam mofo, pão mofado, papa de soja e produtos similares para o tratamento de lesões infectadas e processos inflamatórios (ROBERTS et al., 1997).

A história dos antibióticos ocorreu por volta de 1930, com a demonstração da atividade terapêutica das sulfonamidas contra infecções bacterianas sistêmica. Gerhard Domagk que fez as sulfas ganharem o destaque como drogas medicamentosas. A segunda guerra mundial provocou um grande desenvolvimento da indústria química farmacêutica de síntese, originando-se daí inúmeros novos quimioterápicos (TAVARES, 2009). Em 1928 Fleming deu inicio a era moderna dos antibióticos, quando notou que uma placa de ágar contendo *Staphylococcus aureus*, havia sido contaminada com um fungo, indicando a inibição do fungo por alguma substância, então ele destinou-se a pesquisas para identificação do fungo e sua ação, descobrindo posteriormente que se tratava de *Penicillium* e desta forma ele denominou, a substância antimicrobiana produzida pelo fungo, de penicilina (PITTA & PEREIRA, 2002).

O termo antibiose introduzido por Vuillemin, em 1889, significando o processo natural de seleção pelo qual um ser vivo destrói outro para assegurar sua própria sobrevivência. Mas , em 1942, surgiu a definição mais elaborada de antibiótico, por Waksman, que considerava as substâncias químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos (TAVARES, 2009).

Os antimicrobianos foram primeiro obtidos a partir de certos microrganismos e, também, de alguns vegetais. Em seguida, com o conhecimento da sua estrutura química,

alguns passaram a ser sintetizados em laboratórios, enquanto de outros foram obtidos derivados semissintéticos que podem apresentar propriedades diferentes da substância original (TAVARES, 2009).

Grande número de antibióticos utilizados na prática médica, são ainda hoje, obtidos a partir de microrganismos, sendo a maioria originados de fungos pertencentes aos gêneros *Penicillium*, *Cephalosporium* e *Micromonospora*, e de bactérias dos gêneros *Bacillus* e *Streptomyces*. Os antibióticos semissintéticos atualmente mais desenvolvidos são derivados da penicilina, da cefalosporina, da tetraciclina e da eritromicina (TAVARES, 2009).

No mundo atual, a pesquisa, a descoberta e a produção de novos agentes antimicrobianos revelam-se necessárias, principalmente para combater os microrganismos resistentes aos antibióticos mais antigos (TAVARES, 2009).

CLASSIFICAÇÃO

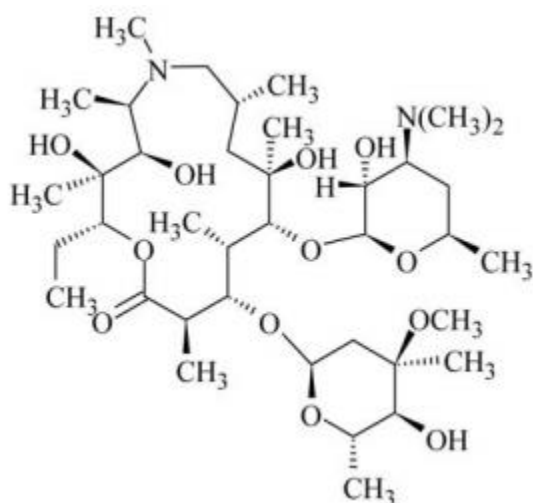
Os antibióticos podem ser constituídos de produtos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou provocar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano ou bactericidas, quando causam a morte da bactéria (WALSH C, 2003).

Os antibióticos podem ser classificados devido sua estrutura química, espectro de ação e efeitos sobre determinados microrganismos. Portanto são divididos em 4 grupos de classe diferente, dentre eles os aminoglicosídeos agem com efeito bactericida, atuam principalmente sobre bacilos gram-negativos, os poliênicos agem sobre os fungos pelo mecanismo fungicida, as distintas tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos, agindo com espectro de ação, os macrolídeos tem efeito bacteriostático sobre os mesmos microrganismos. Em relação às penicilinas e às cefalosporinas, o espectro de ação é diferente entre o grupo, embora todas sejam bactericidas sobre microrganismos sensíveis (GOODMAN & GILMAN, 2006).

O mecanismo de ação dos antibióticos é efetuado por interferência na síntese da parede celular, alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática, alterações da síntese proteica, interferência em processos metabólicos, interferência na replicação cromossômica e inibição da síntese de ácidos nucleicos (GOODMAN & GILMAN, 2006).

AZITROMICINA

Figura1. Fórmula estrutural da Azitromicina.



Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2010).

A azitromicina pertence à classe dos macrolídeos, constitui o protótipo da subclasse dos azalídeos. Foi introduzida para uso clínico em 1986 e diferencia-se da eritromicina por seu espectro de ação mais amplo, capaz de agir contra microrganismos gram-negativos, e por sua farmacocinética mais favorável e mais tolerante (TAVARES, 2009).

A classe dos macrolídeos compõem um grupo de antibióticos formados quimicamente por heterosídeos, contendo um anel lactona macrocíclico. É uma das classes mais antigas e por ter fórmula química de difícil manipulação, permaneceu ao longo do tempo somente com drogas naturais (TAVARES, 2009).

Essa classe inibe a síntese protéica bacteriana por um efeito de translocação. Tem ação bactericida ou bacteriostático, com efeito dependendo da concentração e do tipo de microrganismo (RANG e DALE, 2007).

Segundo Rang e Dale (2007), por 40 anos a eritromicina foi o único macrolídeo em uso clínico geral. Mais recentemente a tecnologia farmacêutica e a química possibilitou a realização da modificação no núcleo da eritromicina, surgindo antibióticos semissintéticos com propriedades químicas, antimicrobianas e farmacocinéticas deferentes da droga mãe (TAVARES, 2009).

Os macrolídeos e derivados disponíveis no Brasil são: eritromicina, espiramicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina, telitromicina e a azitromicina (TAVARES, 2009).

A azitromicina, pertencendo à essa classe é ativa contra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, *S. epidermidis*, entre outros. Tendo ação também contra microrganismos gram-negativos como *Neisseria gonorrhoeae*, espécies de *Campylobacter* e *Legionella*. Mostra-se eficaz contra a maioria das estirpes de

Salmonella, *Shigella* e *Yersinia* e pode também agir contra *Escherichia coli*. É um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da eritromicina, pois inibe a síntese de proteínas por ligar-se à fração 50S do ribossoma. Sendo assim impede a fixação do ARN de transporte, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas (TAVARES, 2009).

Essa droga é utilizada no tratamento de infecções respiratórias e dermatologias causadas por estreptococos e estafilococos e as infecções respiratórias provocadas por *Haemophilus influenzae* e *Bordetella pertussis*, também é eficaz no tratamento de infecções urogenitais, na terapêutica da sífilis primária e na doença de Lyme, em seu início. É habitualmente bem tolerada, efeitos colaterais tem sido referidos em até 8% dos pacientes. A azitromicina já foi utilizada em gestantes, não sendo observada qualquer alteração nos recém-nascidos (TAVARES, 2009).

A azitromicina é comercializada no Brasil em apresentação genérica, na especialidade farmacêutica de referência e também em vários medicamentos similares (TAVARES, 2009).

Segundo Jales (2011) em seu estudo sobre avaliação das prescrições de antimicrobianos dispensados em um estabelecimento comercial farmacêuticos, relatou que de 216 prescrições analisadas, a azitromicina 500mg foi o antibiótico mais dispensado.

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Existem incontáveis microrganismos no ambiente. Dentro desse ambiente o homem encontra continuamente esses microrganismos, contudo nosso contato mais íntimo é com o grande número de microrganismos que vivem dentro e sobre nosso corpo, sendo esses microrganismos a maioria bactérias, que são denominados flora normal do corpo humano, esses microrganismos habitam a pele e algumas superfícies internas do corpo (PELCZAR, et al., 2005).

Passamos a vida toda em contato com os microrganismos, porém se os mecanismos de defesa do nosso corpo enfraquecem, alguns desse comensais podem tornar-se patógenos oportunistas e causar doenças, também pode ocorrer a invasão de outros microrganismos patogênicos e causar outras infecções. A ocorrência de uma doença depende do desequilíbrio na interação do micróbio parasita e de seu hospedeiro, quando um parasita tenta estabelecer uma infecção, o hospedeiro responde por meio da mobilização de um conjunto de

mecanismos de defesa, mais pode ocorrer a repeliar a doença por meio de seus mecanismos de defesa e causar a chamada resistência (PELCZAR, et al., 2005). A resistência pode ser natural, quando os genes fazem parte do código genético do microrganismo, ou adquirida quando os genes não estão presentes no código genético do germe e são a ele incorporados (TAVARES, 2009). A resistência natural inclui os mecanismos naturais de defesa que protegem o hospedeiro de qualquer tipo de parasita e a resistência adquirida refere-se aos mecanismos de defesa que se desenvolvem em resposta ao parasita específico (PELCZAR, et al., 2005).

Algumas bactérias normalmente são resistentes a determinado antibiótico, enquanto outras são sensíveis, mais pode surgir células mutantes nessas bactérias que deixam de ser inibidas pelo antibiótico. A bactéria pode ser capaz de produzir quantidades suficientes de uma enzima que destrói ou modifica a estrutura do antibiótico, ou os antibióticos pode ser incapazes de penetrar na superfície das células bacterianas, as bactérias também podem possuir uma via bioquímica alternativa que desvia a reação particular que é inibida pelo antibiótico e pode possuir enzimas, ribossomos ou outros componentes celulares que não são afetados pelo antimicrobiano (PELCZAR, et al., 2005).

A seleção de bactérias resistentes leva à diminuição de antibióticos disponíveis, pois se tornam ineficientes ao tratamento de infecções, no caso de uma reinfecção não serão mais controladas (SANTOS, 2004). Sendo possível, haver o risco de antibióticos eficazes contra agentes infecciosos se tornarem ultrapassados em consequência da resistência bacteriana (SILVEIRA, 2006).

A prática do uso incorreto de antibióticos para o tratamento de infecções causadas por vírus é muito comum em alguns países, devido a fatores como, dificuldade em diferenciar clinicamente infecções virais das bacterianas, a ilusão de que o uso preventivo de antibióticos evitaria a ocorrência de complicações no quadro clínico do paciente, falta de controle na venda desses medicamentos, e falta de informação sobre as consequências do uso inadequado de antibióticos, inclusive, o aumento da resistência bacteriana (BRICKS, 2003).

A falta de informações durante a consulta médica e a de orientações sobre a posologia do medicamento pode levá-lo a parar o tratamento logo de início, deixar de administrar o remédio nos intervalos corretos ou usá-lo de maneira inadequada (DEL FIOLE et al., 2010).

A resistência bacteriana a antibióticos tornou-se um problema de saúde mundial, sendo uma ameaça para a humanidade (SANTOS, 2004). As infecções provocam 25% das mortes no mundo e 45% nos países menos desenvolvidos, o que, em parte, deve estar refletindo a

inadequação das prescrições de antibióticos (NICOLINI et al., 2013). Deste modo, surge a necessidade de estratégias para monitorização do uso destes medicamentos, permitindo sua adequada racionalização.

No Brasil, os primeiros passos em busca de promover o uso racional de antimicrobianos encontra-se na publicação, em 26 de outubro de 2010, da resolução de diretoria colegiada (RDC) nº 44/10, que dispõe sobre o controle de dispensação destes medicamentos em estabelecimentos comerciais farmacêuticos. Portanto a resolução relata que os medicamentos passam a ser dispensados apenas com apresentação de receituário em duas vias, sendo uma delas retida no estabelecimento. Por conter dados relativos ao comprador, o receituário possibilita um rastreamento e controle do medicamento dispensado que, por sua vez deve ser aquele indicado pelo prescritor na quantidade indicada, respeitando-se a posologia e o tempo de duração do tratamento (ANVISA, 2010).

Segundo Jales (2011) em seu estudo sobre avaliação das prescrições de antimicrobianos dispensados em um estabelecimento comercial farmacêuticos, mostrou que 43% das prescrições avaliadas não havia a dosagem e duração do tratamento, sendo que esse tipo de erro leva a falha terapêutica e conseqüentemente contribui como fatores de não adesão aos protocolos de antibacteriano preconizados, gerando riscos como a seleção de cepas bacterianas resistentes.

A resistência entre bactérias causadoras de infecção humana era pouco freqüente ao início da era da antibioticoterapia. Nos dias atuais, o problema da resistência microbiana é particularmente preocupante com os estafilococos resistentes à oxacilina, aos glícipeptídeos e os enterococos resistentes à ampicilina, aos glícipeptídeos e os pneumococos resistentes a penicilinas, as *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* e *Klebsiella* multirresistentes a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas (TAVARES, 2009).

TESTES DE SENSIBILIDADE (ANTIBIOGRAMA)

A sensibilidade dos germes à ação dos antimicrobianos pode ser estabelecida in vitro através do antibiograma. O teste é feito para a verificação do efeito bactericida ou bacteriostático (TAVARES, 2009). Os laboratórios de microbiologia clínica podem escolher diversos métodos, desde os convencionais até os mais modernos, para a realização dos testes de sensibilidade (TRABULSI e ALTERTHUM, 2005).

Os testes de sensibilidade são indicados para qualquer organismo que cause um processo infeccioso que requeira terapia antimicrobiana, sempre que sua sensibilidade não

possa ser predita de maneira confiável com base na identificação do organismo. Esses testes são indicados, com maior frequência, quando se acredita que o organismo causador da infecção pertence a uma espécie capaz de demonstrar resistência aos agentes antimicrobianos normalmente usados. Os mecanismos de resistência envolvem a produção de enzimas que inativam a droga, a alteração dos alvos de ação da droga e alteração da permeabilidade da membrana externa da droga. Alguns organismos possuem sensibilidade esperada a agentes antimicrobianos, e a terapia imposto é amplamente reconhecida (NCCLS, 2003).

O antibiograma consiste no cultivo do germe, cuja sensibilidade se quer avaliar, em presença de um ou vários antibióticos, verificando-se a ausência de desenvolvimento do microrganismo no meio onde estão presentes as drogas ativas, ele está indicado para averiguação da sensibilidade de bactérias e fungos que apresentam variabilidade na sensibilidade/resistência. O antibiograma pode ser qualitativo ou quantitativo, sendo primeiro método o mais utilizado na prática (TAVARES, 2009).

Segundo Trabulsi e Alterthum (2005), os resultados dos testes de avaliação de sensibilidade aos antimicrobianos, podem ser divididos em três interpretações:

Sensível que significa que a infecção devida ao microrganismo estudado pode ser adequadamente tratada com a dosagem habitual do antimicrobiano testado e recomendado para essa infecção.

Intermediário significa que o microrganismo pode ser inibido por concentrações atingíveis de certas drogas se doses maiores puderem ser administradas ou se a infecção ocorre em local onde o antimicrobiano é fisiologicamente concentrado.

Resistente quando o isolado não é inibido pela concentração do antimicrobiano obtida no local da infecção ou quando o microrganismo patogênico apresenta mecanismos específicos de resistência.

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos é extremamente variável entre os países, regiões e a origem hospitalar ou comunitária das estirpes. Algumas espécies apresentam resistência amplamente difundida em todo o mundo, como é o caso do *Staphylococcus aureus*, enquanto que outras mantêm em todos os países notável sensibilidade às drogas ativas, como exemplificado pelo *Streptococcus pyogenes* e as penicilinas.

No Brasil, na atualidade, os estafilococos, tanto o *S. aureus* como o *S. epidermidis*, mostram-se resistentes à penicilina G, ampicilina e amoxicilina em mais de 70% das cepas isoladas, seja em ambiente hospitalar ou na comunidade, não sendo mais indicado o uso destes antimicrobianos para o tratamento de infecções estafilocócicas, mesmo que benignas e

mesmo que procedam do ambiente extra-hospitalar (DUARTE, et al., 1994; SADER, 1998). Além disto, estes germes vêm mostrando elevado índice de resistência à metilina no meio hospitalar no Brasil, repetindo-se o observado em outros países. Relatos de hospitais em diferentes regiões brasileiras encontram 30% a 100% do *S. aureus* resistentes à oxacilina (SADER, 1998;. COSTA,et al., 1994; SOUZA, et al., 1998). É necessário, porém, a contínua averiguação da sensibilidade destes patógenos, a fim de se determinar o aumento dos estafilococos metilina-resistentes também na comunidade, fato este já referido em outros países. Com freqüência, o isolamento de estafilococos metilina resistentes em pacientes no meio extra-hospitalar está relacionado ao uso prévio de antibióticos, internação recente, atendimento diário em centros médicos e uso de drogas ilícitas por via intravenosa (LAYTON, et al., 1995).

Palermo Neto (2001) diz que o uso de antimicrobianos, quer como medida terapêutica ou profilática, ter observação. Doses de antibióticos administradas por tempo prolongado podem desequilibrar a microbiota normal com repercussão no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas e na susceptibilidade a patógenos, como *Salmonella* sp. e *Escherichia coli*. Podem também, desenvolver pressão sobre a microbiota indígena do trato gastrointestinal favorecendo o aparecimento de cepas mutantes resistentes aos antibióticos e a possibilidade de transmitir resistência a outras bactérias.

Bahnson e Cray (1999), estudaram 2174 amostras de fezes de suínos, identificando 352 amostras de *Salmonella* sp. Estas bactérias foram submetidas ao teste de sensibilidade antimicrobiana e observouse resistência a vários antibióticos como amicacina, ciprofloxacina, ceftriaxone, trimetoprim/sulfametoxazole e, os com maiores índices de resistência observados foram para novobiocina (100%), tetraciclina (47,7%), sulfametoxazole (29,0%), neomicina(11,1%), ampicilina e ticarcilina, ambos (10,5%).

A emergência de organismos resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo *Salmonella* (FLUIT, 2005), constitui problema crescente para a saúde pública (KHAN, et al., 2007). A determinação do perfil de sensibilidade e resistência a antimicrobianos entre os sorovares de salmonelas isolados de alimentos em determinada região, além de ser importante como marcador epidemiológico, serve para orientar procedimentos terapêuticos em medicina humana e veterinária (BAÚ, et al., 2001).

O método de disco-difusão é um dos métodos mais utilizados para verificar a sensibilidade de uma determina bactéria nos laboratórios de microbiologia no Brasil, foi idealizado por Bauer *et al.* em 1966.

Este método proporciona a avaliação qualitativa da sensibilidade caracterizando os microrganismos testados em sensíveis, intermediários ou resistentes às drogas testadas. Para a realização destes testes, discos comerciais de papel filtro empregados com quantidades específicas das drogas testadas são aplicadas sobre uma superfície de uma placa de Agar, em geral, meio de Mueller Hinton, previamente semeado o inóculo padronizado do microrganismo a ser testado. A droga presente nos discos se difunde no meio de cultura, sendo que a concentração do antimicrobiano decresce à medida que se distancia do disco, formando assim uma espécie de gradiente de concentração da droga ao redor dos discos, assim o microrganismo inoculado na superfície que não é inibido pela concentração da droga continua a se multiplicar de modo que seu crescimento se torna visível. Nas áreas onde a concentração do antimicrobiano é inibitória, não ocorre o crescimento do microrganismo, formando-se uma zona de inibição ao redor do disco (TRABULSI e ALTERTHUM, 2005).

Esse método apresenta vantagem como: simplicidade na execução, boa reprodutibilidade, baixo custo, não necessita de equipamento especial, além de proporcionar resultados de fácil interpretação pelos clínicos e ótima flexibilidade para a seleção dos antimicrobianos a serem testados (TRABULSI e ALTERTHUM, 2005). O antibiograma de difusão pelo método do disco é o mais utilizado, não só pela facilidade como rapidez do resultado obtido, mais a fim de se obter um resultado ainda mais rápido, o teste pode ser realizado antes mesmo da completa identificação o germe (TAVARES, 2009).

MEDICAMENTO GENÉRICO, REFERÊNCIA E SIMILAR

O uso de medicamentos como recurso terapêutico evoluiu no decorrer da história da humanidade, e tornou-se o principal instrumento tecnológico do campo da saúde, cuja evolução maior deu-se a partir da Segunda Guerra Mundial, através da sua industrialização acompanhada de avanços na ciência, que permitiram a síntese de novos fármacos, bem como a utilização de recursos instrumentais que pudessem comprovar sua eficácia e segurança. O medicamento industrializado moderno é um objeto científico híbrido, que deve ser considerado tanto nas suas dimensões de instrumento terapêutico, como de bem de consumo. A caracterização do medicamento como bem de consumo é necessária para compreender de maneira crítica o conceito de uso racional (SEVALHO, 2003).

Em 1971, foi promulgada no Brasil a Lei nº 5772, que instituía o Código da Propriedade Industrial, e declarava que os medicamentos eram insumos não passíveis de

patenteamento. A partir disso, seja qual for a substância ativa descoberta podia ser copiada por similaridade. Sendo assim esse fato levou à inserção dos medicamentos similares no Brasil, satisfazendo a necessidade da população de medicamentos a preços mais baixos. Em 1976, com a Lei nº 6360 que assegurava o registro de medicamentos similares a outros já registrados desde que satisfizessem as exigências estabelecidas, sendo que o medicamento similar teria o mesmo princípio ativo, com a mesma indicação terapêutica, nas mesmas concentrações, forma farmacêutica e via de administração que o medicamento inovador, já que naquela época ainda não existia o conceito de medicamento referência (BRASIL, 1971, 1976; FERNANDES et al., 2011).

A Lei nº 9787 de 1999 instituiu o medicamento genérico e trouxe consigo os seguintes conceitos:

Medicamento de referência é conhecido como produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, sendo que sua eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro;

Medicamento genérico é o medicamento similar a um produto de referência, que se planeja ser com este intercambiável, normalmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional);

Medicamento Similar é aquele que contém o mesmo princípio ativo, apresentando a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999)

De acordo com dados divulgados pela Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da ANVISA, no ano 2000 existiam no mercado brasileiro 62 fármacos, 137 genéricos e 758 apresentações registradas. Em 2011 esses números saltaram para 390 fármacos, 3236 genéricos e 18562 apresentações (BARBANO, 2012). Após 12 anos da implantação dos genéricos no Brasil eles já respondem por mais de 20% das vendas em unidades. Desde a implantação dos medicamentos similares até a adoção do sistema de genéricos, o ponto central da questão sempre foi oferecer alternativas aos medicamentos de referência a custos

menores. O fato de genéricos e similares serem mais baratos deve-se à economia relacionada a não se ter de gastar com o desenvolvimento de uma nova molécula e com testes clínicos, já que essas etapas já foram realizadas pela empresa produtora do medicamento inovador (FERNANDES et al., 2011).

Tendo em vista que um medicamento de referência pode ter dezenas de genéricos e similares, a intercambialidade entre eles é um assunto de suma relevância, para que seja feita de forma segura e o tratamento leve aos resultados terapêuticos desejados (LOPES et al., 2010).

Com a Lei 9787/1999, o advento dos medicamentos genéricos no Brasil trouxe consigo uma legislação altamente exigente para garantir sua intercambialidade com o medicamento referência, garantindo assim a tríade segurança, eficácia e qualidade para a nova classe de medicamentos. Intercambialidade é um termo usado em engenharia para a troca de um produto original por outro fabricado por um concorrente, desde que atenda às mesmas especificações técnicas e tenha o mesmo desempenho. Em farmacologia, indica a possibilidade de substituição de um medicamento por outro, equivalente terapêutico ao receitado pelo prescritor (RUMEL, 2006). A intercambialidade inclui a escolha de um medicamento entre dois ou mais para os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos.

Para a prescrição racional de medicamentos e sua intercambialidade é necessário um método de seleção de medicamentos, como preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que o prescritor seja treinado a selecionar um conjunto de medicamentos necessários à sua prática clínica e mantenha-se fiel à sua lista, conhecendo bem o uso destes medicamentos entre seus pacientes (KOHLEER, et al., 2009; SILVA, 2008).

A intercambialidade entre um medicamento genérico de seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. Sendo assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos refere-se à comprovação que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (LINSBINSKI, et al., 2009; LIMA, et al., 2008).

Os testes de equivalência farmacêutica implicam na execução de testes físicos e físico químico comparativos entre o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência, onde comprovam se o medicamento contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica que o medicamento de referência. Já os testes de

bioequivalência resultam se o medicamento em teste e o medicamento de referência, forem administrados na mesma dose e nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade, avaliada a partir da velocidade e extensão de absorção do princípio ativo, a partir de sua circulação sistêmica ou excreção pela urina. Esses testes são realizados por laboratórios credenciados pela Anvisa (BRASIL, 1976).

Sabe-se que um mesmo medicamento produzido numa mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo. Os testes de bioequivalência e biodisponibilidade, por sua vez, independem destes fatores, pois consistem em: a) estudos comparativos de biodisponibilidade de produtos de diferentes formulações e que são administrados pela mesma via; e b) estudos da velocidade e extensão em que um fármaco é absorvido e se torna disponível no local de ação. Um medicamento genérico não necessita ser uma cópia totalmente fiel ao medicamento de referência (no que diz respeito aos tipos de adjuvantes utilizados e suas quantidades), desde que possuam perfis de bioequivalência e biodisponibilidade semelhantes ao medicamento de referência, comprovados por meio de estudos próprios (LINSBINSKI, et al., 2009).

Assim, para que o medicamento possa ser submetido ao estudo de biodisponibilidade relativa, que confirmará sua bioequivalência, este deve primeiro ser aprovado nos testes farmacopéicos utilizados na equivalência farmacêutica, ou seja, deve ter sua qualidade assegurada (STORPIRTI, 1999).

A Anvisa exige comprovação de equivalência terapêutica para todos os medicamentos de uso oral e venda sob prescrição médica, por meio de demonstração de bioequivalência por testes in vivo de biodisponibilidade relativa (KNAPPMANN e MELO, 2010).

Neste universo de competição, o setor farmacêutico busca, diante dos fabricantes, assegurar aos consumidores a confiabilidade e a qualidade dos medicamentos que produzem, pois medicamentos similares e genéricos ainda são alvos de questionamento, principalmente no que concerne a qualidade frente às marcas já consagradas (LIMA, et al., 2008).

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. No campo da saúde, o não cumprimento das exigências e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no

tratamento devido à sub-dosagem terapêutica e efeitos tóxicos provocados por superdoses terapêuticas (KOHLER, et al., 2009).

Os medicamentos genérico são uma realidade e uma opção no mercado, sendo necessário a qualidade total na produção, como forma de garantir o tratamento e a segurança do paciente seja qual for o tempo de uso, sendo que não se pode aceitar que existam diferenças entre tratamentos com medicamentos de referência, genéricos e similares (SOARES, SANTOS e LEITE, 2015).

No caso de antibióticos genéricos e similares, diferenças nas propriedades farmacêuticas podem resultar de mudanças no perfil farmacocinético, com consequência alteração da relação farmacocinética/farmacodinâmica, ocasionando variações em sua eficácia clínica em relação aos antibióticos de referência (SILVA, et al., 2010).

Outra consideração importante é a incerteza na qualidade do medicamento genérico e similar quando comparado ao seu equivalente inovador, no caso de pacientes com doenças infecciosas. Dessa forma, aumenta-se o uso de antibióticos inovadores, simplesmente por serem mais caros e de amplo espectro e, por sua vez, podem promover seleção de microrganismos resistentes. A eficácia e a segurança são qualidades vitais para manutenção da saúde do paciente, especialmente no caso de medicamentos antimicrobianos, sejam eles genéricos, similares ou de referência (CALDEIRA, et al., 2006)

Segundo Torres e Chinchila (2013) em um estudo realizado sobre Medicamentos Similares e Genéricos: Biodisponibilidade Relativa e Contexto Regulatório do Cenário Brasileiro Atual, revelou que 88% dos consumidores optam pelo preço mais baixo e 76% respeita a prescrição. Apenas 19% citaram o genérico como primeira escolha e 12% escolhem segundo a opção do balconista ou farmacêutico, ainda nesse contexto o estudo mediu tendências no comportamento de prescritores quando ocorriam mudanças clínicas ao se intercambiarem medicamentos, mais da metade dos prescritores se declarou contra os genéricos.

Segundo Soares, Santos e Leite (2015) em um estudo sobre intercambialidade de genéricos e referência com base na literatura, diz que a vinculação do conceito de equivalência terapêutica ao conceito de intercambialidade não tem impacto sobre a maioria dos consumidores, que optam pelo medicamento mais barato de mesmo princípio ativo, mostra que a intercambialidade impacta negativamente os prescritores, quando seus produtos são trocados na farmácia sem sua expressa autorização.

Jales (2011) em seu estudo sobre avaliação das prescrições de antimicrobianos dispensados em um estabelecimento comercial farmacêuticos, relata que apesar de 49% das prescrições constarem medicamentos de referência, em 70% das mesmas presenciou-se intercambialidade com medicamentos genéricos, escolha feita pelos pacientes principalmente devido ao custo reduzido da aquisição dos mesmos.

Lima e Abreu (2017) em seu estudo sobre RDC 20/2011: análise de prescrições médica de antimicrobianos em uma drogaria do distrito federal, mostrou o percentual de prescrição de medicamentos antibacterianos pela denominação genérica com 53,14%.

Segundo Bariani e Mimica (2010) sobre a comparação entre os métodos direto e tradicional para avaliação de susceptibilidade antimicrobiana em amostras de secreção respiratória, obtiveram o seguinte resultado para as três bactérias analisadas frente aos antibióticos, em relação ao *Acinetobacter baumannii*, este apresenta 98% de resistência à ceftazidima e ciprofloxacina, apresentaram alguma sensibilidade à amicacina e imipenem. Em relação ao *Staphylococcus aureus*, 71% das cepas foram oxacilina-resistentes, apresentando também resistência de 79% à eritromicina, e mantendo sensibilidade de 97% à vancomicina, de 97% à moxifloxacina e de 100% à teicoplanina. Já as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram perfil de susceptibilidade aos antibióticos variável, predominando a sensibilidade de 85% à amicacina, seguido de cerca de 50% de sensibilidade à ceftazidima e imipenem e 35% de sensibilidade à ciprofloxacina.

Chaves et al (2013) em seu estudo comparativo da atividade antibacteriana de azitromicina em medicamentos de referência, genérico e similar, revelou que os medicamentos de referência e genéricos, foram mais eficientes em reduzir o crescimento de *S. aureus*, comparado ao medicamento similar que não obteve o resultado esperado para o microrganismo analisado, sendo que os medicamentos similares contêm o mesmo princípio ativo, concentração e indicação terapêutica do medicamento de referência. Porém desde 2003 a realização de testes de equivalência e bioequivalência farmacêutica tornou-se obrigatória para registro de novos medicamentos similares, conforme a RDC da ANVISA 134/03. No caso dos medicamentos similares já registrados, as indústrias tiveram até o final de 2014 para se ajustarem às normas, sendo que o medicamento similar avaliado neste estudo ainda não havia se adequado à Resolução em 2013, esse achado demonstra a importância dos testes de bioequivalência, uma vez um menor efeito *in vitro* pode refletir na eficácia do tratamento *in vivo*, além de contribuir com as complicações da farmacoterapia de doenças infecciosas. Já Farago et al (2006), em seu estudo sobre método microbiológico para o doseamento da

potência da amoxicilina em suspensões orais, utilizando método microbiológico de cilindros em placas revelou que as potências determinadas, tanto para o medicamento de referência, como para o similar e o genérico, estavam dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira frente a bactéria analisada.

Genaro e Lopes (2013) em estudo comparativo da atividade antimicrobiana da ceftriaxona, ciprofloxacina e ampicilina nas formas comerciais de medicamento genérico e de marca frente a linhagens de *Escherichia coli* isoladas de infecção urinária, permitiram observar a excelente atividade da ceftriaxona e da ciprofloxacina, resultados estes confirmados também pela determinação da concentração inibitória mínima, porém a ampicilina foi caracterizada com elevado nível de resistência para as 79 linhagens de *E. coli*, sendo assim a partir dos resultados alcançados, consideram importante ressaltar a necessidade de novas investigações a respeito da resistência aos antimicrobianos, e assim um controle mais efetivo no uso desses fármacos.

Segundo Rodrigues e Pimentel (2013), em estudo comparativo entre antibióticos de origem natural e semissintética da família das penicilinas em bactérias gram positivo, mostraram resultados que o *E. faecalis* apresentou uma taxa de sensibilidade de 66,5% para a ampicilina e também para a penicilina G e uma taxa de resistência de 33,5% para a ampicilina e para a penicilina G. Em relação ao *E. faecium*, este apresentou uma taxa de sensibilidade de 10,5% para a ampicilina e de 8,8% para a penicilina G, sendo resistentes 89,5% à ampicilina e 91,2% à penicilina G. Os dados demonstram a semelhança que existiu no efeito igualmente para a resistência e para a sensibilidade dos dois antibióticos em estudo para ambos os *Enterococcus*.

FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA (COMPRIMIDOS)

Os medicamentos são produtos elaborados com a função de prevenir, curar ou aliviar sintomas compostos por um ou mais princípios ativos ou fármacos e excipientes, dispostos em diferentes formas farmacêuticas no mercado (ANVISA, 2010).

As formas farmacêuticas são desenvolvidas no intuito de promover a liberação de um fármaco de acordo com a via de administração escolhida (AULTON, 2005). Esta via de administração pode ser: oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, ocular, nasal, transdérmica ou tópica e deve ser escolhida segundo a finalidade do produto (ANSEL et al., 2007). A via de administração oral é a mais comumente utilizada e é planejada para promover

um efeito sistêmico através da absorção do fármaco pelas diferentes mucosas e epitélios do trato gastrointestinal (AULTON, 2005).

Comprimidos são apresentados na forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não, sendo a forma farmacêutica mais desejada, pois é a forma preferida de consumo dos pacientes e de menor custo para a indústria (BRASIL, 2010; VILLANOVA et al., 2011). Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL et al., 2000).

As formas farmacêuticas sólidas orais, como cápsulas e comprimidos, constituem em mais de 80% das formulações encontradas no mercado mundial (GHOROI et al., 2013). Isto pode ser explicado pela melhor estabilidade desses produtos, maior facilidade de produção em larga escala e melhores formas de apresentação para o paciente, pois permitem a administração de dose única exata do fármaco, facilitando sua administração e adesão ao tratamento (ANGIOLUCCI et al., 2012).

REFERÊNCIAS

ANGIOLUCCI, T.; JUNIOR, J. M. O.; CHAUD, M. V.; ARANHA, N.; FILHO, N. A. **Estudos de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de compactação de uma formulação experimental contendo zidovudina.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada v. 33, n. 2, p. 233-243, 2012.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** Trad. Terezinha Oppido; Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castilho Benedetti. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**, 8ª Ed., São Paulo, Artmed, 2007.

ANVISA, Agência de Vigilância Sanitária; Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. **Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde.** Brasília, 2016.

ANVISA, Agência de Vigilância Sanitária; **Resolução RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010.** Disponível em: <
<http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/RDC%20ANVISA%20N%C2%BA%20%2044%20DE%2026%20DE%20OUTUBRO%20DE%202%20010%20CONTROLE%20DE%20ANTIMICROBIANOS.pdf>>. Acesso em 28 de maio de 2018.

ANVISA. **O que devemos saber sobre medicamentos**, Brasília, 2010.

AQUINO, D. S. **Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade?** *Ciência & saúde coletiva*, [S.l.], v. 13, n. p. 733-736, 2008.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2ª Ed., São Paulo, Artmed, 2005.

BARBANO, Dirceu. Seminário **Saúde e Desenvolvimento - Paineis Saúde Não tem Preço e a Nova Realidade dos Genéricos no País.** ANVISA. Rio de Janeiro, 29 de junho de 2012.

Disponível em: <<http://www.saudeedesenvolvimento.com.br/pdf/DirceuBarbano.pdf>>. Acesso em 14 de abril de 2018.

BARIANI D. B, MIMICA L. M. J. **Comparação entre os métodos direto e tradicional para avaliação de susceptibilidade antimicrobiana em amostras de secreção respiratória.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo, 2010.

BAÚ, A.C.; CARVALHAL, J.B.; ALEIXO, J.A.G. **Prevalência de Salmonella em produtos de frangos e ovos de galinha comercializados em Pelotas, RS, Brasil.** Ciência Rural, v. 31, n.2, p. 303-307, 2001.

BAUER, A.W. et al. **Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method.** Am. J. Clin. Microbiol., 40: 2413-5, 1966.

BRASIL. Lei nº 5772, de 21 de dezembro de 1971. **Institui o Código da Propriedade Industrial e dá outras providências.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5772.htm> Acesso em: 26 de março de 2018.

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.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm> Acesso em: 26 de março de 2018.

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. **Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.** Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm Acesso em 28 de março de 2018.

BRASIL. **Resolução RDC 17/2007, de 03 de março de 2007b.** Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. Disponível em: <http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/bra225a2_t.pdf>. Acesso em 28 de março de 2018.

BRICKS, Lucia Ferro. **Uso judicioso de medicamentos em crianças.** J. Pediatra. (Rio J.), Porto Alegre, v. 79, supl. 1, Junho 2003

CALDEIRA L. et al. **Monitorização do consumo de antibióticos nos serviços de cirurgia e de ortopedia de seis hospitais SA.** Acta Med Port; 19: 55-66, 2006.

CHAVES A. C. T. et al. **Estudo comparativo da atividade antibacteriana de Azitromicina em medicamentos de referência, genérico e similar.** Faculdade Independente do Nordeste. Bahia, 2013.

COSTA JM, RAMOS IB, CARVALHO DG, JÚNIOR RD. **Análise da sensibilidade do Staphylococcus aureus hospitalar aos antimicrobianos no período 1988-1993.** In: Programa Oficial e Resumos de Trabalhos do VIII Congresso Brasileiro de Infectologia, Porto Alegre. Resumo nº 111, p. 87, 1994

DEL FIOL, Fernando de Sá; LOPES, Luciane Cruz; TOLEDO, Maria Inês de; Filho, Silvio Barberato. **Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 43, n. 1, Fev. 2010.

DUARTE D, VERAS MA, MARTINS JA. **Perfil evolutivo da resistência do Staphylococcus aureus – experiência do Hospital Adventista Silvestre.** In: Programa Oficial e Resumo de Trabalhos do VIII Congresso Brasileiro de Infectologia, Porto Alegre. Resumo nº 91, p. 82, 1994.

FARAGO V. P. et al. **Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Oraís.** Universidade Estadual De Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa, 2006.

FERNANDES, Eduardo Agostinho Freitas et al. **Facetas da prescrição de medicamentos do Brasil: genérico, similar, referência e intercambialidade.** Brasília Médica, Brasília, v. 48, n. 2, p.188-194, jun. 2011.

FLUIT, A.C. **Towards more virulent and antibiotic-resistant Salmonella?** FEMS Immunology and Medical Microbiology, v. 43, n. 1, p. 1-11, 2005.

GENARO A; LOPES C. A. M. **Estudo comparativo da atividade antimicrobiana da Ceftriaxona, Ciprofloxacina e Ampicilina nas formas comerciais de medicamento genérico e de marca frente a linhagens de *Escherichia coli* isoladas de infecção urinária.** Sociedade, saúde e inovação, v.1, n.1, jul/dez, 2013.

GHOROI, C. GURUMURTHY, L.; McDANIEL, D. J.; JALLO, L. J.; DAVÉ, R. N. **Multifaceted characterization of pharmaceutical powders to discern the influence of surface modification.** Powder Technology v. 236, p. 63-74, 2013.

GOODMAN & GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica** – Rio de Janeiro: McGraw- Hill Interamericana do Brasil, 2006.

JALES, DFA. **Avaliação Das Prescrições De Antimicrobiano Dispensados E Umm Estabelecimento Comercial Farmaceutico. Campina Grande-PB, 2011.** Disponível em: <<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/389/1/PDF%20-%20David%20Filgueiras%20de%20Almeida%20Jales.pdf>>. Acesso em 28 de maio de 2018.

KHAN, A.A.; MELVIN, C.D.; DAGDAG, E.B. **Identification and molecular characterization of Salmonella spp. from unpasteurized orange juices and identification of new serotype Salmonella strain S. enterica serovar Tempe.** Food Microbiology, v. 24, n. 5, p. 539-543, 2007.

KNAPPMANN AL; MELO EB. **Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipironas comercializadas em uma drogaria de Cascavel –PR, 2010.**

KOHLER LF; NASCIMENTO HD; SCHWENGBER EDL; BANDEIRA,ZMP. **Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares.** Rev. Bras. Farm, 2009.

LAYTON MC, HIERHOLZER JR. WJ, PATTERSON JE. **The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a University Hospital.** Infection Control and Hospital Epidemiology 16:12-17, 1995.

LIMA DM.; SANTOS LD; LIMA EM.. **Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: Possible therapeutic implications.** Journal Pharmaceut Biomed, 2008.

LIMA MCS, ABREU BS. **RDC 20/2011: análise de prescrições médica de antimicrobianos em uma drogaria do distrito federal.** Rev. Cient. Sena Aires. 2017; 6(2): 103-8.

LINSBINSKI LM; MUSIS CR, MACHADO SRP. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril.** Rev. Bras. Farm, 2009.

LOPES, Renato Almeida; NEVES, Francisco de Assis Rocha. **Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, Brasília, v. 32, n. 2, p.173-181, 2010.

NCCLS. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition.** NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NICOLINI, Paola; NASCIMENTO, Jorge William Leandro; GRECO, KARIN Vicente; MENEZES, Fabiana Gatti de. **Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, 2013.

PALERMO NETO, J. **Resíduos de antimicrobiano em alimentos.** Revista CFMV, n.22, p.65-71, 2001.

PELCZAR, Michael. J.; CHAN, E. C. S.; KRIEG, Noel. R.; **Microbiologia conceitos e aplicações**, 2º ed. São Paulo: Editora Pearson, 2005.

PEREIRA, M.A.; PEREIRA, J.L.; SERRANO, A.M.; BERGDOLL, M.S. **Estafilococos: Até onde sua importância em alimentos? Higiene Alimentar**, v.14, n.68, p.32-39, 2000.

PITA, J. R.; PEREIRA, A. L., 2002 - **A Europa científica e a farmácia portuguesa na época contemporânea. “Estudos do Século XX”**, Vol. 2, p. 231-265.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; **Rang & Dale – Farmacologia**, 6º edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2007.

ROBERTS J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V.E. **Farmacognosia e Farmacobiotechnologia**. São Paulo: Editorial Premier, 1997.

RODRIGUES J. P. A; PIMENTEL M. H. **Estudo comparativo entre antibióticos de origem natural e semissintética da família das penicilinas em bactérias Gram positivo**. Universidade de Salamonca. Bragança, 2013.

RUMEL, Davi; NISHIOKA, Sérgio De Andrade; SANTOS, Adélia Aparecida Marçal Dos. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor**. Revista Saúde Pública, Brasília, v. 40, n. 5, p.921-927, 2006.

SADER H. **Resistência bacteriana. Fascículo 1**. Laboratórios Pfizer, São Paulo, 1998.

SANTOS, A.L. et al. **Staphylococcus aureus: visando uma cepa de importância hospitalar**. **Revista Brasileira de Patologia Médica**. Rio de Janeiro, v. 43, n.6, p. 413-423, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n6/v43n6a05.pdf>>. Acesso em: 27 de maio de 2018.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar**. Texto contexto - enferm., Florianópolis, v. 13, n. spe, 2004 .

SEVALHO, G. **O medicamento percebido como objeto híbrido: uma visão crítica do uso racional**. In: Acurcio, F.A. **Medicamentos e Assistência farmacêutica**. Belo Horizonte: Editora Coopmed, 2003, p.1-8. 27.

SILVA E, Díaz JA, ARIAS MJ, HERNÁNDEZ AP, DE LA TORRE A. **Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products for intravenous administration.** BMC Clinical Pharmacology; 10:3, 2010.

SILVA RF; PIMENTA PS, FUTURO DO. **Utilização de ferramentas de análise e controle no desenvolvimento e produção de cápsulas em farmácias de manipulação.** Rio de Janeiro – RJ, 2008.

SOARES, Elaine; SANTOS, Eliane A,J; LEITE, Raquel A. **Intercambialidade de genéricos e referência com base na literatura.** Pindamonhangaba-SP, 2015.

SOUZA KMC, OLIVEIRA LA, RIBEIRO EL. **Susceptibilidade antimicrobiana em um Hospital Universitário.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1998.

STORPIRTI S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: Guanabara Koogan, 1999.

TAVARES, Walter. **Antibióticos e quimioterápicos para uso clínico/ Walter Tavares., 2ª ed. rev. e atual.** São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

TORRES, NPB; CHINCHILA, IN. **Medicamentos Similares E GENERICOS: Biodisponibilidade Relativa E Contexto Regulatório Do Cenário Brasileiro Atual.** Minas Gerais, 2013.

TRABULSI, Luiz. Rachid; ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia, 4º ed. rev. e atual.** São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

VILLANOVA, J. C. O.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. **Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics v. 79, p. 664-673, 2011.

WALSH, C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance,** ASM Press: Washington, 2003.

**Sensibilidade antimicrobiana de comprimidos de azitromicina 500 mg
comparação entre referência, genérico e similar**

Rafaela Lusitani*¹ & Patrícia Stadler Rosa Lucca²

¹Acadêmica do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG),
Cascavel – PR.

²Docente do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG),
Cascavel – PR.

*E-mail: rafaela_lusitani@hotmail.com, rua. Aurora, nº 1338, bairro loteamento cidade das
flores, Corbélia, PR ,Brasil, CEP 85420000; TEL. (45)99814-7217.

RESUMO

A intercambialidade entre um medicamento genérico e similar de seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos refere-se à comprovação que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo-se diferir somente em características relativas. Além disso, devem cumprir com os padrões de qualidade, eficácia e segurança do paciente. O trabalho em questão teve o objetivo de avaliar a sensibilidade do antimicrobiano azitromicina 500 mg referência na forma de comprimidos em relação aos genéricos e similares disponíveis no mercado farmacêutico, e assim verificar se a efetividade antimicrobiana dos mesmos é equivalente frente às espécies de bactérias analisadas. A atividade antibacteriana foi avaliada pelo método de difusão em discos em duplicata frente às cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Salmonella typhi*. Através da análise estatística verificou-se que não houve diferença significativa nos halos de inibição para todas as amostras, desta maneira, demonstrou-se a equivalência farmacêutica, fato de grande relevância, visto que a qualidade de um medicamento é atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral.

PALAVRAS-CHAVE: Antibiótico, Equivalência, Azitromicina, Sensibilidade.

ABSTRACT

The interchangeability between a generic and similar drug of its respective reference medicine is based on the concept of therapeutic equivalence between them. Pharmaceutical equivalence between two medicinal products refers to the fact that both contain the same drug, in the same quantity and pharmaceutical form, being able to differ only in relative characteristics. In addition, they must meet patient quality, efficacy, and safety standards. The objective of this work is to evaluate the sensitivity of the antimicrobial azithromycin 500 mg reference in the form of tablets in relation to generics and the like available in the pharmaceutical market, and thus to verify if the antimicrobial effectiveness of the same is equivalent to the species of bacteria analyzed. The antibacterial activity was evaluated by the disc diffusion method in duplicate against the strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Salmonella typhi*. Through the statistical analysis it was verified that there was no significant difference in the inhibition halos for all the samples, in this way, the pharmaceutical equivalence was demonstrated, fact of great relevance, since the quality of a medicine is attribute of not only commercial character , but also legal and moral

KEYWORDS:Antibiotic, Equivalence, Azithromycin, Sensitivity.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos como recurso terapêutico evoluiu no decorrer da história da humanidade, e tornou-se o principal instrumento tecnológico do campo da saúde, cuja evolução maior deu-se a partir da Segunda Guerra Mundial, através da sua industrialização acompanhada de avanços na ciência, que permitiram a síntese de novos fármacos, bem como a utilização de recursos para assim comprovar sua eficácia e segurança (Sevalho, 2003).

Os antibióticos são fármacos que revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e reduziram mundialmente as taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas, sendo listada como a segunda classe de medicamentos mais utilizada em hospitais, além de serem também prescritos em larga escala em nível ambulatorial. Entretanto o uso indiscriminado e incorreto desses fármacos, trás prejuízos como a resistência bacteriana (Anvisa, 2016).

A pesquisa e a produção de novos agentes antimicrobianos revelam-se necessárias para combater os microrganismos resistentes. Por conta destas pesquisas, hoje encontramos na indústria farmacêutica a azitromicina, um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade, sendo comercializada no Brasil em apresentação genérica, na especialidade farmacêutica de referência e também em vários medicamentos similares (Tavares, 2009).

Os medicamentos genéricos, similares e de referência são constituídos com o mesmo princípio ativo, podendo diferir dos medicamentos de referência somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial no caso de similares ou composto ativo quando genéricos. Além disso, devem cumprir com os padrões de qualidade, eficácia e confiabilidade (García & Gordon, 2012).

Os medicamentos genéricos e similares têm apresentado um aumento considerável no uso clínico desde 1980, de acordo com dados divulgados pela Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da ANVISA. No ano 2000 existiam no mercado brasileiro 62 fármacos, 137 genéricos e 758 apresentações registradas. Em 2011 esses números saltaram para 390 fármacos, 3236 genéricos e 18562 apresentações. Após 12 anos da implantação dos genéricos e similares no Brasil, os mesmos já respondem por mais de 20% das vendas em unidades (Barbano, 2012; Fernandes et al., 2011).

Tendo em vista que um medicamento de referência pode ter dezenas de genéricos e similares, a intercambialidade entre eles é um assunto de suma relevância, para que seja feita de forma segura e o tratamento leve aos resultados terapêuticos desejados. A intercambialidade entre um medicamento genérico ou similar de seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos refere-se à comprovação que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (Lopes et al., 2010; Linsbinski, Munis & Machado, 2008; Lima et al., 2008).

Portanto, esses medicamentos são uma realidade e uma opção no mercado farmacêutico, sendo necessária a qualidade total na produção para que os mesmos apresentem a mesma equivalência farmacêutica, como forma de garantir o tratamento seguro e eficaz ao paciente (Lima, et al., 2008).

Diante do exposto, o trabalho em questão teve o objetivo de avaliar a sensibilidade do antimicrobiano azitromicina 500 MG referência na forma de comprimidos em relação aos genéricos e similares disponíveis no mercado farmacêutico, e assim comparar se a efetividade antimicrobiana dos mesmos é equivalente frente às espécies de bactérias analisadas.

METODOLOGIA

A pesquisa para avaliação da sensibilidade de comprimidos de azitromicina 500 MG genérico, referência e similar, frente a algumas estirpes bacterianas foi realizada no laboratório de microbiologia do campus do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG da cidade de Cascavel – Paraná.

MÉTODO DA ANÁLISE

Os ensaios da atividade antibacteriana foram realizados pelo método de difusão em meio sólido, por disco-difusão.

CEPAS

As bactérias analisadas foram adquiridas de laboratório de análises clínicas da cidade de Cascavel – PR, sendo duas cepas padrão: *Staphylococcus aureus* (+) ATCC 25923 e *Salmonella typhi* (-) ATCC 19430 e uma cepa interna do laboratório que foi *Staphylococcus epidermidis*.

PREPARO DO INÓCULO

O inóculo foi preparado segundo Manual do NCCLS (2003). Foram tocadas superfícies das colônias com uma alça de platina flambada, e os microorganismos foram transferidos para um tubo contendo 10 mL de meio de cultura Brain Heart Infusion (BHI). Incubou-se a cultura em estufa, a 35° C, até turvação. Após esse procedimento ajustou-se a turbidez da cultura em crescimento com solução salina estéril a 0,9%, de modo a obter uma turbidez óptica comparável à da solução padrão de McFarland a 0,5, resultando de uma suspensão contendo aproximadamente de $1 \pm 2 \times 10^8$ UFC/mL.

SELEÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras de comprimidos de azitromicina 500 mg foram adquiridas em farmácia comercial da cidade de Corbélia – PR. Sendo 1 amostra genérica, 1 amostra similar e 1 amostra referência.

PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras foram preparadas conforme metodologia adaptada da Farmacopéia Brasileira 5ª edição, sendo diluídas até obtenção da concentração de 1mg/ml ou 1000 µg/ml.

PREPARAÇÃO DOS DISCOS ANTIMICROBIANOS

Foram esterilizados papéis filtro e confeccionados discos com diâmetro de 5 mm. Após adicionou-se 200 µl da solução das amostras já preparadas.

CONTROLE POSITIVO E CONTROLE NEGATIVO

Para controle positivo utilizou-se discos comprados de azitromicina 15 µg e para controle negativo utilizou-se o diluente da amostra que foi etanol absoluto em discos confeccionados, isso para todas as cepas analisadas.

MEIO DE CULTURA

O meio de cultura utilizado na realização dos testes de sensibilidade das bactérias a azitromicina 500 mg foi o Ágar Mueller Hinton, adquirido da empresa Labingá localizada na cidade de Maringá – PR.

INOCULAÇÃO DAS PLACAS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A inoculação das placas e a interpretação dos resultados foram realizadas como preconizado pelo Manual para Antibiógrama: difusão em Disco (Kirby& Bauer, 2017). Com o auxílio de swab estéril, o inóculo bacteriano com turvação de 0,5 da escala McFarland, foi semeado sobre a superfície do ágar. Em seguida os discos de papel de 5 mm de diâmetro impregnados com a amostra foram inseridos sobre o meio de cultura, adicionando-se também controle positivo e o controle negativo. Estes discos foram dispostos sobre o ágar Mueller Hinton previamente inoculado com as cepas bacterianas, com o auxílio de pinça flambada e fria, pressionando cuidadosamente os discos para maior aderência ao meio, mantendo-os a distância suficiente para que não se sobreponham os halos de inibição. Após foram incubados em estufa à 36° C, por 18 á 24 horas.

Os testes foram realizados em duplicata. Após o termino do período de incubação a leitura dos testes procedeu-se medindo em milímetros o diâmetro dos halos de inibição ao redor dos discos, com auxílio de uma régua.

ANÁLISES DOS DADOS

Os resultados foram expressos em milímetros (mm) pela média aritmética do diâmetro dos halos de inibição formados ao redor dos discos e seu respectivo desvio padrão. A leitura dos diâmetros dos halos de inibição foi interpretada de acordo com os critérios de interpretação preconizados pelo Manual para Antibiógrama: difusão em Disco (Kirby& Bauer, 2017).

Realizou-se análise de variância através do programa Minitab 14, a 95% de confiança, para avaliarem-se os resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os comprimidos de azitromicina 500 mg, nas condições do presente estudo, apresentaram halos de inibição sobre todas as espécies de bactérias analisadas, sendo elas gram-negativas e gram-positivas, tanto para amostra genérica, referência e similar.

Para o controle positivo todas as cepas apresentaram halos mostrando-se sensíveis ao antimicrobiano testado, enquanto que para com etanol absoluto, utilizado como controle negativo, estas não apresentaram halos.

Na tabela 1 encontram-se os resultados obtidos nos testes de avaliação da atividade antimicrobiana dos comprimidos de azitromicina 500 mg, sobre as espécies de bactérias gram positivas e negativas.

Tabela 1. Valores dos halos de inibição obtidos na determinação da atividade antimicrobiana dos comprimidos de azitromicina 500 mg.

HALO DE INIBIÇÃO (mm)				
Bactérias	Antibiótico G	Antibiótico R	Antibiótico S	Controle positivo
<i>S. aureus</i>	26 mm $\pm$ 1,41	24 mm $\pm$ 1,41	26 mm $\pm$ 0,71	26 mm $\pm$ 0,71
<i>S. epidermidis</i>	27 mm $\pm$ 1,41	26 mm $\pm$ 2,83	23 mm $\pm$ 4,24	24 mm $\pm$ 1,41
<i>S. typhi</i>	27 mm $\pm$ 2,83	26 mm $\pm$ 0,71	28 mm $\pm$ 2,83	29 mm $\pm$ 1,41
$\pm$ - Desvio padrão				

Fonte: Os Autores (2018)

Como pode-se observar na tabela 1, para *S. aureus*, tanto o antibiótico G, o antibiótico S e o controle positivo apresentaram halos de inibição de 26 mm; o antibiótico R apresentou halo de 24 mm.

Quando observam-se os halos do *S. epidermidis*, o antibiótico G apresentou halo de 27 mm, o antibiótico R 26 mm, o antibiótico S 23 mm e o controle positivo 24 mm.

Já para *S. typhi* o antibiótico G apresentou halo de 27 mm, o antibiótico R 26 mm, o antibiótico S 28 mm e o controle positivo 29 mm.

Através da análise estatística verificou-se que não houve diferença significativa nos halos de inibição, quando se compararam genérico, similar e referência frente ao *S. aureus* (p valor = 0,364). O mesmo ocorreu com *S. epidermidis* (p valor = 0,356) e para *S. typhi* (p valor = 0,614). Tal resultado demonstra a existência de equivalência do medicamento genérico, similar e referência, frente às bactérias em estudo.

Diferente de Chaves et al., (2017), que em seu estudo comparativo da atividade antibacteriana de azitromicina em medicamentos de referência, genérico e similar, verificou que os medicamentos de referência e genéricos, foram mais eficientes em reduzir o crescimento de *S. aureus*, comparado ao medicamento similar.

Brum et al. (2012), em seu estudo sobre equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol, revelou que duas das amostras analisadas foram reprovadas, uma para o teste de doseamento e outra na dissolução, fato esse que pode interferir na intercambialidade desses produtos, pois revela que os mesmos não demonstraram a mesma equivalência quando comparados ao referência.

De acordo com Kohler et al (2009), em sua pesquisa sobre a equivalência de comprimidos de dipirona entre referência, genéricos e similares, pode-se constatar que embora os produtos analisados estivessem em conformidade em relação aos ensaios farmacopéicos realizados, demonstraram perfis de dissolução *in vitro* estatisticamente diferentes em medicamentos similares e genéricos comparados com referência, desta maneira não apresentando a mesma equivalência.

Já Farago et al (2006), em seu estudo sobre método microbiológico para o doseamento da potência da amoxicilina em suspensões orais, utilizando método microbiológico de

cilindros em placas, revelou que as potências determinadas, tanto para o medicamento de referência, como para o similar e o genérico, apresentaram resultados estatisticamente semelhantes, revelando-se assim a equivalência farmacêutica entre os medicamentos analisados.

Semelhante a Pugens et al (2008), que em seu estudo sobre equivalência farmacêutica entre comprimidos de captopril, demonstrou a equivalência farmacêutica para as três amostras analisadas.

Sendo que Rodrigues et al (2006), em sua pesquisa sobre a equivalência entre comprimidos de propranolol, constatou que apenas uma amostra mostrou-se ser intercambiável ao medicamento de referência, o restante demonstrou a não intercambialidade, fato esse que revela resultado de ordem legal, uma vez que este tipo de medicamento é amparado por lei, garantindo sua intercambialidade.

Na tabela 2 encontram-se resultados da literatura sobre azitromicina, caracterizando os microrganismos testados, em sensíveis, intermediários ou resistentes.

Tabela 2. Valores de halos esperados para azitromicina frente à literatura.

HALOS DE INIBIÇÃO (MM)			
Bactérias:	Resistente	Intermediário	Sensível
<i>S. aureus</i>	≤13	14 – 17	≥18
<i>S. epidermidis</i>	≤13	14 – 17	≥18
<i>S. typhi</i>	≤12	-	≤13

Fonte: Kirby & Bauer (2017)

Comparando-se os resultados da tabela 2 com os da tabela 1, pode-se constatar que as bactérias mostraram-se sensíveis em todas as amostras de azitromicina analisadas. Tal fato é

de grande relevância, visto que a resistência microbiana é um problema de saúde pública associada a diversos fatores e fasciculado entre os sistemas de saúde de todo o mundo, segundo a World Economic Forum Global Risksé, sendo listada como uma das grandes ameaças à saúde humana (Blair, et al., 2015).

Segundo Buriol (2012), esse assunto vem sendo bastante abordado nos últimos anos, devido ao uso indiscriminado de medicamentos com propriedade antimicrobiana, que pode levar a seleção de cepas resistentes. Uma das medidas para retardar este processo foi à publicação da RDC 20/2011, que inviabiliza a venda de antibióticos com a prescrição médica, porém torna-se de importância fundamental que os profissionais prescritores revejam o hábito prescritivo e os vícios de receita, de forma a somar esforços rumo à diminuição do processo de perda da eficácia terapêutica por parte desses medicamentos.

Segundo Moura et al (2010), apesar de quase meio século de concentração de esforços, infecções associadas à assistência em saúde permanecem ainda como a principal causa de morbidade e mortalidade e incremento de custos. O tratamento destas infecções vem se tornando mais complexo em virtude do crescimento alarmante da resistência aos antimicrobianos.

A literatura tem mostrado que a azitromicina é um antibiótico macrolídeo com amplo espectro de ação, ativo contra várias espécies de bactérias como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, *S. epidermidis*, entre outros. Possui ação também contra microrganismos gram-negativos como *Neisseria gonorrhoeae*, espécies de *Campylobacter* e *Legionella*. Mostra-se eficaz contra a maioria das estirpes de *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* e pode também agir contra *Escherichia coli*. (Tavares, 2009).

É um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da eritromicina, pois inibe a síntese de proteínas por ligar-se á fração 50S do ribossoma. Sendo

assim impede a fixação do ARN de transporte, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas (Tavares, 2009).

Os antibióticos são uma classe de fármacos muito utilizada, principalmente para o tratamento de doenças infecciosas, são substâncias que possuem a capacidade de interagir com microrganismos, ou seja, a capacidade de eliminar ou inibir a multiplicação de bactérias, que diferem uns dos outros quanto as suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismo de ação. Com a introdução de fármacos eficientes no combate às infecções, melhoras significantes no tratamento médico das doenças infecciosas foram obtidas, ocasionando em uma considerável redução das taxas de morbidade e mortalidade, permitindo grandes progressos na medicina (Baptista, 2013; Costa et al., 2012).

Hoje no mercado farmacêutico encontramos vários antibióticos, tanto na especialidade referência, mas também genérica e similar. Porém com a Lei 9787/1999, o advento dos medicamentos genéricos e similares no Brasil trouxe consigo uma legislação altamente exigente para garantir sua intercambialidade com o medicamento referência, garantindo assim a total segurança, eficácia e qualidade para a nova classe de medicamentos. A intercambialidade entre um medicamento genérico e similar de seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. A Legislação brasileira denomina que, para o medicamento ser registrado como similar ou genérico, é necessário que se comprove a sua equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos refere-se à comprovação que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (Brasil, 2010; Linsbinski, Munis & Machado, 2008; Lima et al., 2008).

Neste universo de competição, o setor farmacêutico busca, diante dos fabricantes, assegurar aos consumidores a confiabilidade e a qualidade dos medicamentos que produzem,

pois medicamentos similares e genéricos ainda são alvos de questionamento, principalmente no que concerne a qualidade frente às marcas já consagradas (Lima et al., 2008).

A produção de medicamentos trata-se da fabricação de produtos com fins terapêuticos, por meio de processos tecnológicos bem estabelecidos, atualizados e controlados de transformação de substâncias, cumprindo requisitos de qualidade. No caso de antibióticos genéricos e similares, diferenças nas propriedades farmacêuticas podem resultar em mudanças no perfil farmacocinético, com consequência alteração da relação farmacocinética e farmacodinâmica, ocasionando variações em sua eficácia clínica em relação aos de referência. (Silva et al., 2010).

A produção de antibióticos com erros na concentração ocasionam risco inaceitável e consequentemente falha terapêutica, pois em doses baixas o microrganismo vai se acumular e se disseminar, porém em concentrações com doses maiores podem levar ao efeito tóxico da droga e assim acarretar danos ao paciente. Dessa forma, é muito importante que a concentração dos antimicrobianos esteja correta nas apresentações farmacêuticas, para que o fármaco após ser administrado tenha a capacidade de eliminar ou inibir a multiplicação de bactérias (Gurgel & Carvalho, 2008)

Diante disto, nota-se que a qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. No campo da saúde o não cumprimento das boas práticas de fabricação dos antimicrobianos pode acarretar sérias complicações, como a falta de segurança e eficácia no tratamento (Kohler et al., 2009).

Desta maneira, medicamentos genéricos e similares são uma realidade e uma opção no mercado, sendo necessária a qualidade total na produção, como forma de garantir o tratamento seguro e eficaz ao paciente, especialmente no caso de antimicrobianos, visto que são fármacos valiosos na terapia de doenças infecciosas (Soares, Santos & Leite, 2015).

CONCLUSÃO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos refere-se à comprovação que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo-se diferir somente em características relativas.

Desta maneira, a partir da comparação da atividade antibacteriana de comprimidos de azitromicina 500 mg referência, genérico e similar, foi possível concluir que os medicamentos analisados apresentaram resultados equivalentes, fato de grande relevância, visto que, a qualidade de um medicamento é um atributo de extrema relevância, sendo que o cumprimento dos padrões de qualidade garantem o tratamento seguro e eficaz ao paciente.

Portanto, é importante que novas pesquisas sejam desenvolvidas, com outras classes de medicamentos, pois é um tema que ainda gera muito questionamentos para os consumidores e prescritores, especialmente quando se fala em antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

Anvisa, Agência de Vigilância Sanitária; Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Brasília, DF, 2016. 90 p.

Baptista MGFM. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. Lisboa. 42 p. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. Lisboa.

Barbano D. Seminário Saúde e Desenvolvimento - Painel Saúde Não tem Preço e a Nova Realidade dos Genéricos no País. ANVISA. Rio de Janeiro, 29 de junho de 2012. Disponível em: <<http://www.saudeedesenvolvimento.com.br/pdf/DirceuBarbano.pdf>>. Acesso em 10 de outubro de 2018.

Blair JM. et al. *Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance*. Nature, v. 13, p. 42-51, 2015.

Brasil, Agência de Vigilância Sanitária; Farmacopéia brasileira volume 2 - monografias, 5º ed. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/Volume2.pdf>. Acesso em 14 de outubro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, DF, 2010. 9 P. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8. Acesso em: 10 de novembro de 2018.

Brum TF, Laporta LV, Júnior FRP, Gonçalves CA, Santos MR. *Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol*. Rev. Cien. Farm. Básica Apl, v. 33(3): 373-378, 2012.

Buriol ACS. Perfil de sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos em amostras de uroculturas analisadas pelo método automatizado de um hospital do Vale do Sinos/RS. 2012.

Vale dos Sinos. 38 p. Trabalho de conclusão para obtenção do grau de Especialista em Microbiologia Clínica, pela Universidade Freevale. Vale dos Sinos.

Caldeira L. et al. *Monitorizaçãodo consumo de antibióticos nos serviços de cirurgia e de ortopedia de seis hospitais SA*. Acta MedPort; 19: 55-66, 2006.

Chaves ACT. et al. *Estudo comparativo da atividade antibacteriana de Azitromicina em medicamentos de referência, genérico e similar*. Rev. Saúde.Com, v. 13(2): 842-849, 2017.

Costa ALP., et al. *Analise qualitativa fotoquímica e do potencial antimicrobiano do extrato bruto de casca de bertholletiaexcel-sahumb. &bomple (lecytidaceae) frente a microrganismos gram-positivos*. Ciência Equatorial, v.22, p. 26-34, 2012.

Duarte MW, et al. *Atividade Antimicrobiana e Produção e Enzimas Extracelulares por Actinomicetos Isolados de Solo*. 2009. Porto Alegre. 33 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas), Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Básicas e da Saúde, UFRGS. Porto Alegre.

Farago VP. et al. *Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Orais*. Universidade Estadual De Ponta Grossa (UEPG). Acta Farm. Bonaerense v. 25 (1): 112-6, 2006.

Fernandes EAF. et al. *Facetas da prescrição de medicamentos do Brasil: genérico, similar, referência e intercambialidade*. Brasília Médica, Brasília, v. 48, n. 2, p.188-194, 2011.

García A, Gordon J. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS J* 2012; 14(10): 738–48.

Guimarães DO; Momesso LS.; Pupo MT. *Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta de Novos Agentes*. Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

Gurgel TC; Carvalho WS. *A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos*. Lat. Am. J. Pharm. 27 (1): 118-23, 2008.

Kirby & Bauer. Manual de antibiograma. Trabalho elaborado pela equipe do Setor Técnico da Laborclin destinado à orientação para execução do antibiograma pela técnica de difusão em disco, segundo o CLSI. Revisão 12, 2017. 41 p.

Köhler LF. et al. *Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares*. Rev. Bras. Farm, 90 (4): 309-315, 2009.

Lima DM, Santos LD, Lima EM. *Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: Possible therapeutic implications*. Journal Pharmaceut Biomed, v. 6 (2): 103-108, 2008.

Linsbinski LM, Muis CR, Machado SRP. *Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril*. Rev. Bras. Farm, v.89 (3); 214 –m219, 2008.

Lopes RA, Neves FAR. *Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril*. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Brasília, v. 32, n. 2, p.173-181, 2010.

Moura PM. et al. *Resistência à mupirocina entre isolados de Staphylococcus aureus de profissionais de enfermagem*. *Acta Pau-lista Enfermagem*, v. 23, n. 3, p. 399-403, 2010.

Pugens AM, Donaduzzi CM, MeloEB. *Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril*. *Revista eletrônica de farmácia*, 5 (1); 32 – 45, 2008.

Rodrigues PO, Stulzer HC, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. *Equivalência farmacêutica de comprimidos de propranolol comercializadas no mercado nacional*. *Ifarma*, v. 18, n 5, 18-21, 2006.

Sevalho G. O medicamento percebido como objeto híbrido: uma visão crítica do uso racional. In: Acurcio, F.A. *Medicamentos e Assistência farmacêutica*. Belo Horizonte: Editora Coopmed, 2003. 27 p.

Silva E, Diaz JA, Arias MJ, Hernandez AP, De La Torre A. *Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products for intravenous administration*. *BMCClinicalPharmacology*; 10:3- 14, 2010.

Soares E, Santos EAJ, Leite RA. Intercambialidade de genéricos e referência com base na literatura. 2015. Pindamonhangaba. 27 p. Monografia (Graduação em Farmácia) FAPI-SP. Pindamonhangaba.

Tavares, Walter. Antibióticose quimioterápicos para uso clínico/ Walter Tavares., 2ª ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. 599 p.

ANEXO I – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA (RBF)

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o Microsoft Word. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas a partir do Título até a página final.

Deve-se adotar no texto apenas as abreviações padronizadas. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

O recurso de itálico deverá ser adotado apenas para realmente destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e apresentadas em arquivo separado.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

TÍTULO: deverá ser conciso e não ultrapassar 30 palavras, informativo, digitado em negrito com letras minúsculas utilizando a fonte *Times New Roman* (tamanho 14), com exceção da primeira letra, dos nomes próprios ou científicos.

AUTORES: deverão ser adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados, separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso). Inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira letra de cada nome.

AFILIAÇÃO DO AUTOR: cada nome de autor deverá receber um número arábico sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá

aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

RESUMO (ABSTRACT): deverá ser escrito na segunda página do manuscrito, não deverá exceder 200 palavras, deverá conter informações sucintas que descrevam objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão. Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter um Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na terceira página do manuscrito e deve ser revisado por um profissional de edição de língua inglesa. Os manuscritos em inglês deverão apresentar um Resumo em português.

PALAVRAS-CHAVE (KEYWORDS): são fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por vírgula e primeira letra de cada palavra-chave deverá maiúscula.

INTRODUÇÃO: Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

METODOLOGIA OU PERCURSO METODOLÓGICO: Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados.

Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados cabe informar a técnica ou

programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais cabe informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Quanto ao estudo de espécies vegetais deve ter a indicação do seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

CONCLUSÕES: apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

AGRADECIMENTOS: opcional e deverá aparecer antes das referências.

FIGURAS, QUADRO/TABELAS OU GRÁFICOS: Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior e numerada consecutivamente com algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito e a legenda com fonte em Times New Roman, tamanho 12, justificado e com largura máxima de 18,25 cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com os seus respectivos símbolos. Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela. Não é permitida a utilização de Figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico sem antes pedir autorização prévia dos autores e/ou da revista.

Qualquer uma dessas ilustrações com baixa resolução poderá ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito.

As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os

autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.

REFERÊNCIAS:

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.* (Wayner *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor. A citação de mais que uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica e cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

A) ARTIGOS DE PERIÓDICOS:

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando JournalsDatabase. Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo. Autor (es)*. *Título do periódico em itálico*, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): páginas inicial - final do artigo, ano de publicação.

Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

B) LIVROS:**Com 1 autor:**

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas.

Casciato DA. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p.

Com 2 autores:

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

Com autoria corporativa:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):

Autor (es) da obra. Título do capítulo. *In:* _____. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Rang HP, Dale MM & Ritter JM. *In:* Quimioterapia do câncer. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In:* Autor (es) da obra (ou editor) Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In*: Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

Citação indireta:

Utiliza-se *apud* (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor.

Helper CD & Strant LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 533-543, 1990. *Apud* Bisson MP. Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

C) TESES, DISSERTAÇÕES E DEMAIS TRABALHOS ACADÊMICOS:

Autor. *Título* (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida.

Sampaio IR. *Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae*. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

D) EVENTOS CIENTÍFICOS (CONGRESSOS, SEMINÁRIOS, SIMPÓSIOS E OUTROS):

Autor (es). Título do trabalho. *Nome do evento*, nº do evento. Página. Cidade. País. Ano.

Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaia. *Reunião anual da SBPC*, 54, Goiânia, Brasil, 2002.

E) PATENTES:

Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoepinnatum*. *Jpn.KokaiTokkyoKoho JP 61,118,396*, *apud Chemical Abstracts* 105: 178423q.

F) LEIS, RESOLUÇÕES E DEMAIS DOCUMENTOS:

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n o 44, de 17 de agosto de 2009.

G) BANCO/BASE DE DADOS:

Conforme o modelo:

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Acesso em:
<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

H) HOMEPAGE/WEBSITE:

Conforme o modelo:

WHO *Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses*. 91 p. Disponível em:
<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2009.