

# Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos

## Autores:

### Luciana Ferreira Mattos Colli

Docente do curso de Pós-Graduação do Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ)

### Ismael Aureliano Rosa Júnior

Docente do curso de Pós-Graduação do Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ)

### Ananza Ferreira Abreu

Discente do Curso de Farmácia do Instituto Federal do Paraná

DOI: 10.58203/Licuri.21268

## Como citar este capítulo:

COLLI, Luciana Ferreira Mattos; ROSA JÚNIOR, Ismael Aureliano; ABREU, Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos. In: SILVA, Taísa Kelly Pereira (Org.). **Mente e corpo: uma jornada interdisciplinar em Ciências da Saúde**. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 86-97.

ISBN: 978-65-85562-12-6

## Resumo

A comprovação de segurança e eficácia de medicamentos novos, genéricos e similares e a regulamentação destes perante a ANVISA é extensa e regulamenta uma importante etapa no processo de regularização de um medicamento. Foi realizada uma análise das principais legislações da ANVISA e revisão da literatura e apontamento dos principais critérios exigidos para a submissão de um processo de registro para o órgão regulador. A discussão é baseada nos estudos clínicos, que são realizados para os medicamentos novos, e os estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica, que são realizados para os medicamentos genéricos e similares, e que se trata de estudos comparativos com o medicamento referência a fim de se garantir a equivalência terapêutica e, conseqüentemente a intercambialidade. Os estudos necessários a comprovação de segurança e eficácia são de custo elevado, porém sua necessidade é indiscutível a regularização sanitária de um medicamento e sua posterior comercialização, não havendo alternativa que garanta a segurança no uso.

**Palavras-chave:** Bioequivalência. Bioisenção. Equivalência farmacêutica. vigilância sanitária.

## INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada em 1999 pela lei nº 9.782, é responsável pelo controle do risco sanitário dos bens e serviços sob sua responsabilidade de atuação. Dentre os principais produtos que estão sob controle da ANVISA tem-se os medicamentos e, dentre estes, os que têm o uso mais difundido na sociedade são os que são compostos de princípios ativos sintéticos e semissintéticos (ANVISAa; BRASIL, 1999a).

As categorias regulatórias de medicamentos que envolvem os com princípios ativos sintéticos e semissintéticos são os novos, genéricos e similares. Os medicamentos novos são aqueles que geralmente possuem um princípio ativo inédito no país e estão sob proteção patentária. O medicamento genérico é produzido após a expiração da patente do medicamento inovador, é designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum internacional (DCI), possui a mesma substância ativa, na mesma concentração e forma farmacêutica, possuindo a mesma indicação terapêutica e posologia do medicamento inovador, permitindo ser com este intercambiável. O medicamento similar é designado pelo nome comercial ou marca e contém a mesma substância ativa, concentração, forma farmacêutica, indicação terapêutica, posologia e via de administração a um medicamento registrado na vigilância sanitária (ANVISAb).

Para toda e qualquer categoria de medicamento a ser registrado na ANVISA, é necessário a comprovação da qualidade, segurança e eficácia do produto. A comprovação da segurança e eficácia, que garante que o medicamento terá o efeito terapêutico pretendido para o tratamento do paciente, pode ser comprovada através de pesquisas clínicas através de estudos *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos pré-clínicos e clínicos são geralmente realizados para os medicamentos novos e constitui uma das etapas mais morosas do desenvolvimento de um novo produto. Os estudos pré-clínicos são realizados em animais e consiste na primeira avaliação do medicamento em um organismo fisiológico, a fim de se conhecer os efeitos farmacológicos e toxicológicos e o perfil farmacocinético. Após a obtenção de resultados satisfatórios nos estudos com animais, o medicamento é submetido aos estudos clínicos, em que ele será avaliado em humanos, nas fases I, II, III e IV. A diferença entre as fases se dá com o número de voluntários e se os mesmos são sadios ou pacientes. Nesta etapa é avaliado o comportamento do medicamento no organismo humano, verificando a efetividade

terapêutica, os efeitos colaterais, determinando a dosagem e as características farmacocinéticas (JADERSON, S. L. et al., 2003; QUENTAL; SALLES, 2006).

Para os medicamentos genéricos e similares podem ser realizados os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência para garantir a intercambialidade. A equivalência farmacêutica consiste em estudo *in vitro* de natureza físico-química e/ou microbiológica entre dois medicamentos que possuem a mesma forma farmacêutica, a mesma via de administração e a mesma quantidade da substância ativa e cumprem com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela ANVISA ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho (BRASIL, 2010).

Os estudos de bioequivalência consistem em testes *in vivo* entre o medicamento referência e o medicamento genérico ou similar a fim de se avaliar a equivalência terapêutica e garantir a intercambialidade entre eles. Os dois medicamentos serão bioequivalentes se a dose administrada nos indivíduos saudáveis chegarem à corrente sanguínea com a mesma velocidade e extensão em ambos. O estudo é dividido em três etapas: clínica, analítica e estatística e obtêm-se parâmetros de  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  e área sob a curva (ASCT) (SAAVEDRA, 2012; UNTAMA, J. et al., 2012). Na RDC nº 749/22 a ANVISA regulamenta as situações em que não há necessidade da apresentação do estudo de bioequivalência. Nesses casos, a principal prova de comprovação de segurança e eficácia será o estudo de equivalência farmacêutica.

Este artigo se propõe a discutir sobre as principais provas de comprovação de segurança e eficácia para os principais medicamentos comercializados. Estes estudos são de suma importância para a concessão do registro dos medicamentos e é uma das maneiras pela qual a ANVISA verifica o risco sanitário do produto.

## METODOLOGIA

O estudo foi realizado com análise das legislações da ANVISA pertinentes a ensaios de segurança e eficácia de medicamentos e Revisão Bibliográfica de artigos científicos com as palavras-chave: bioequivalência, bioisenção, equivalência farmacêutica, vigilância sanitária. O idioma considerado foi o português. As legislações e artigos selecionados foram lidos para avaliação crítica e extração de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ANVISA possui poder de proibir a fabricação, importação, armazenamento, distribuição e comercialização de qualquer um dos bens ou produtos sujeitos ao seu controle, caso seja detectada alguma representação de risco sanitário para a população (BRASIL, 1999a).

A lei 6.360, 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 exige que sejam comprovadas a segurança e eficácia deles. De acordo com o art 16 da lei 6.360/1976, além de diversos requisitos, um produto sujeito à vigilância sanitária deve comprovar ser seguro e eficaz utilizando meios científicos para tal (BRASIL, 1976).

A ANVISA é dividida em diversas diretorias e gerências para atuação nos diversos escopos previstos pela lei nº 9782/1999 e cumprimento dos critérios estabelecidos pela lei nº 6.360/1976. Para a análise de segurança e eficácia, a agência possui a Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança de medicamentos sintéticos, que está subordinada a Gerência Geral de Registro de Medicamentos Sintéticos (GGMED), sendo esta última responsável por tratar de todos os assuntos relacionados a medicamentos (Figura 1) (CONDESSA, 2005).

Uma das atribuições da GGMED consiste na avaliação de registro de medicamentos, bem como as renovações de registro e alterações pós-registro desses medicamentos já registrados (CONDESSA, 2005).

A ANVISA publicou em 2018 o “Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético” com o intuito de harmonizar os critérios de análise técnica dos estudos de segurança e eficácia e conceder maior transparência para o setor regulado sobre o raciocínio adotado na avaliação dos processos (ANVISA, 2018).

A atual legislação para a concessão do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos classificados como novos, genéricos e similares é a RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022.

As documentações de segurança e eficácia exigidas pela RDC nº 753/2022 se dá de acordo com a categoria do medicamento. Na Tabela 1 são descritas as evidências solicitadas pela norma.



**Figura 1.** Localização da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança dentro do organograma da ANVISA. (Fonte: ANVISA).

A equivalência farmacêutica consiste em testes *in vitro* de naturezas física, físico-química e até mesmo microbiológica entre dois medicamentos, onde são comprovados que os mesmos possuem a mesma substância ativa (mesma base, sal ou éster), mesma quantidade, mesma forma farmacêutica e mesma via de administração (BRASIL, 2010; STORPIRTIS, S. et al., 2004). Desta forma, pode-se dizer que os dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos (BRASIL, 2010; STORPIRTIS, S. et al., 2004).

O estudo de equivalência farmacêutica tem que ser realizado por um Centro de Equivalência Farmacêutica que possua certificado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (REBLAS), e o mesmo tem que ser realizado previamente ao estudo de bioequivalência, principalmente para constatar que não haja uma diferença de teor entre o medicamento teste e o medicamento referência acima de 5% (BRASIL, 2010; STORPIRTIS, S. et al., 2004).

O estudo de bioequivalência mostra que os perfis farmacocinéticos da biodisponibilidade de um fármaco em uma forma farmacêutica são semelhantes entre o medicamento genérico ou similar e o medicamento referência, quando administrada uma dose única em indivíduos saudáveis (SAAVEDRA, 2012). Ou seja, dois medicamentos serão bioequivalentes se a substância ativa alcançar a corrente sanguínea de forma semelhante, com mesmas velocidades e extensões relativas (SAAVEDRA, 2012; UNTAMA, J. et al., 2012).

**Tabela 1.** Requisitos específicos para a solicitação de registro de medicamentos novos, genéricos e similares de acordo com a RDC nº 753/2022.

Categoria do medicamento	Documentação exigida
Medicamento novo	Art 26, Seção I, Capítulo IV I - de relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo: a) relatórios de ensaios não clínicos; b) relatórios de ensaios clínicos fase I, II e III; II - Plano de Farmacovigilância, de acordo com legislação específica vigente.
Medicamentos genérico e similar	Art 44, Seção I, Capítulo V Certificado de Equivalência Farmacêutica e certificado de perfil de dissolução e relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente. Art 45, Seção II, Capítulo V Protocolos dos estudos de bioequivalência de acordo com as orientações disponíveis na página eletrônica da ANVISA.

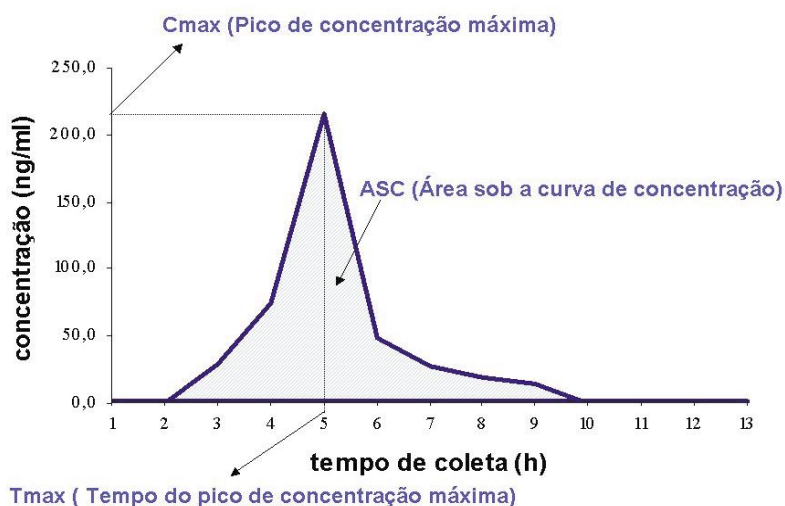
Durante o estudo, os voluntários em que foram administrados o medicamento referência e o medicamento genérico ou similar são monitorados através de coletas de amostras biológicas e quantificação da substância ativa a fim de se obter uma curva concentração x tempo (UNTAMA, J. et al., 2012). A lógica do estudo se baseia no fato de que a concentração plasmática dos fármacos é proporcional à concentração no receptor e que a passagem do sangue para os tecidos periféricos é diretamente proporcional à concentração plasmática (SAAVEDRA, 2012). Se houver uma concentração igual da droga do padrão ou similar no receptor, teremos o mesmo efeito farmacológico (SAAVEDRA, 2012). Os principais parâmetros farmacocinéticos utilizados para a avaliação da biodisponibilidade são: pico de concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ); tempo para ocorrer o pico ( $T_{m\acute{a}x}$ ) e área sob a curva (ASCT) (ANVISA, 2002).

O conceito de disponibilidade biológica surgiu em 1945, e somente a partir da década de 1960 houve o desenvolvimento de métodos analíticos com sensibilidade suficiente para a quantificação das substâncias ativos e/ou seus metabólitos nos líquidos biológicos, de modo a permitir a comparação da biodisponibilidade de diferentes formulações em voluntários. No Brasil, o marco da utilização rotineira dos estudos de bioequivalência se deu com a publicação da lei dos genéricos (lei nº 9.787) em 10 de fevereiro de 1999 (ANVISA, 2002). A lei dos genéricos exigiu provas de estudos de bioequivalência para ser avaliada a equivalência terapêutica e, dessa forma, garantir a

intercambialidade entre o medicamento referência e o medicamento genérico (BRASIL, 1999c).

O estudo de bioequivalência é dividido em três etapas: clínica, analítica e estatística. Após a realização destas é possível elaborar o relatório, que deve concluir se o produto é ou não bioequivalente.

No estudo de biodisponibilidade relativa, dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ referência}}$  e  $C_{max \text{ teste}}/C_{max \text{ referência}}$ ) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25. Outros limites de IC de 90% para  $C_{max}$ , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante,  $T_{max}$  deverá também ser considerado (figura 2) (BRASIL, 2006).



**Figura 2.** Curva da concentração plasmática de um fármaco e seus parâmetros farmacocinéticos. (Fonte: Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência, ANVISA, 2002.)

A apresentação dos estudos de bioequivalência pode ser isentada para algumas formas farmacêuticas, para algumas dosagens dos medicamentos que são comercializados em dosagens variadas e em razão do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). A bioisenção é regulamentada pela RDC nº 749/22.

A proporcionalidade entre as formulações e a linearidade da farmacocinética deverá ser comprovada. No caso de farmacocinética linear, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser realizado com a forma farmacêutica de maior

dosagem, devendo ser tecnicamente justificados os casos em que não for possível utilizar a maior dosagem no estudo (ANVISA, 2011).

Com relação à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) para medicamentos novos, genéricos e similares orais de liberação imediata, a RDC nº 749/22 preconiza os fármacos que estão listados na IN nº 183/2022 que sejam formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução *in vitro* (ANVISA, 2022). O medicamento teste e referência deverão ser submetidos ao estudo de dissolução seguindo a RDC nº 753/22 e deverá ser apresentados dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, ou seja, no mínimo 85% do fármaco deverão dissolver-se em até 30 minutos, em todas as condições testadas, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência (ANVISA, 2011).

Os estudos clínicos são ensaios realizados em humanos com o objetivo de verificar a segurança e eficácia de medicamentos novos. A avaliação envolve os efeitos clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos, efeitos adversos e a finalidade de obter informações sobre a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto em desenvolvimento (QUENTAL; SALLES, 2006). Os estudos clínicos são divididos nas fases I, II, III e IV:

- Fase I: envolve um número restrito de voluntários sadios, sendo de 20 a 80 indivíduos e busca-se a avaliação inicial da tolerabilidade do medicamento e de efeitos farmacocinéticos (JADERSON, S. L. et al., 2003; QUENTAL; SALLES, 2006);
- Fase II: avalia a segurança e eficácia terapêutica em pacientes com a doença em estudo e utiliza-se um número restrito de doentes. Permite-se prever curva dose-resposta, tipo de paciente, esquema posológico e toxicidade (JADERSON, S. L. et al., 2003; QUENTAL; SALLES, 2006);
- Fase III: avaliação comparativa da segurança, eficácia e benefício terapêutico do novo medicamento com um placebo e com a realização de estudos multicêntricos. Nesta etapa são recrutados milhares de pacientes em grupos-controles e com utilização de terapia-padrão (JADERSON, S. L. et al., 2003; QUENTAL; SALLES, 2006);
- Fase IV: é a pesquisa do medicamento pós-comercialização e permite avaliar os efeitos dos medicamentos em grupo maior de pacientes e por um período de tempo maior, envolvendo a farmacovigilância. Nesta fase também são avaliadas



interações medicamentosas e detecção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas nas etapas anteriores (JADERSON, S. L. et al., 2003; QUENTAL; SALLES, 2006).

A legislação atual da ANVISA que regulamenta os estudos clínicos no Brasil é a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Com relação à abrangência desta norma, a mesma é extensível a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro (BRASIL, 2015).

Para os medicamentos já registrados, a aplicabilidade dessa resolução se dá nos seguintes casos: nova indicação terapêutica; nova via de administração; nova concentração; nova forma farmacêutica; ampliação de uso; nova posologia; novas associações e qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro (BRASIL, 2015).

A principal documentação regimentada por esta resolução é o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), que é definido sendo o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental (BRASIL, 2015). Todos os resultados dos estudos das fases I, II e III têm que estarem descritos neste documento, seguindo os critérios exigidos na RDC nº 9/2015.

A RDC nº 9/2015 não se aplica aos estudos de fase IV, sendo que estes estão sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, devendo ser iniciados somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 2015). A Farmacovigilância é regulamentada pela RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, e no art 17 do capítulo 8 desta resolução é disposto sobre os estudos de fase IV:

Art. 17. As empresas e instituições responsáveis pela realização de pesquisas clínicas executadas no período pós-registro, consideradas estudos Fase IV, devem encaminhar para a área de pesquisa clínica, pelo sistema eletrônico de notificação do SNVS, as notificações de eventos adversos graves, ocorridas em território nacional, o mais breve possível, em até 15 dias corridos, a partir da data do conhecimento do evento adverso pelo patrocinador do estudo (ANVISA, 2009).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ANVISA vem regulamentando a segurança e eficácia dos medicamentos desde a sua criação, atualizando as normas e criando guias para orientar o setor regulado com as melhores estratégias para a condução dos estudos. Os estudos clínicos, de bioequivalência e equivalência farmacêutica constituem etapas críticas de um processo do registro do medicamento. Para as indústrias, os testes são de custo elevado e que demandam um tempo longo para a sua realização. Para o órgão regulador, a avaliação dos resultados obtidos nos testes é a garantia de segurança e eficácia terapêutica do produto a ser comercializado, sendo este um princípio básico de vigilância sanitária. A maior complexidade envolvida ainda é a realização dos estudos clínicos, já que se trata do primeiro contato do medicamento com o uso em seres humanos. A avaliação regulatória das normas vigentes no Brasil, demonstram uma estrutura robusta na avaliação dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade Bioequivalência - Volume I. Brasília, 1ª edição, 2002.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético. 06 jul. 2018. Disponível em: <[www.gov.br/anvisa/pt-br](http://www.gov.br/anvisa/pt-br)>. Acesso em: 09 de janeiro de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISAa. Institucional. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 09 de janeiro de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISAb. Conceitos e definições de medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 09 de janeiro de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coordenação de Medicamentos Específicos, Notificados e Gases Medicinais (COGEN), 2015. Disponível em: <<https://slideplayer.com.br/slide/8652038/>>. Acesso em: 09 de janeiro de 2019.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 jan. 1999a. Seção 1, p.1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 05 out. 2022. Seção 1, p. 166.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília, 03 mar. 2015. Seção 1, p. 69.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 13 out. 2014. Seção 1, p. 659.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 749, de 05 de outubro de 2022. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 08 set. 2022. Seção 1, p. 67.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN nº 183, de 5 de setembro de 2022. Institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção, conforme previsto no inciso VI do art. 7º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 749, 5 de setembro de 2022. Diário Oficial da União, Brasília, 8 set. 2022. Seção 1, p. 77.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 9.787, 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. Diário Oficial da União, Brasília, 11 fev. 1999c. Seção 1, p. 1.

Condessa, Mirta B. A política atual para a regulação de medicamentos no Brasil. *Cenarium Pharm*, 2005, p.1-34.

JADERSON, S. L. et al. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. *Revista da SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro*, v. 16, nº 4, p. 225 - 233, 2003.

QUENTAL, C.; SALLES, S. Ensaio clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.9, p. 408-424, 2006.

SAAVEDRA, I. Bioequivalencia. Revista chilena de neuro-psiquiatria, v. 50, p. 217-218, 2012.

STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Infarma, v.16, p. 51-56, 2004.

UNTAMA, J. et al. Bioequivalencia en medicamentos. Revista Medica Herediana, v. 23, p. 221-222, 2012.