

ESTUDO COMPARATIVO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE AZITROMICINA EM MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

COMPARATIVE STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AZITHROMYCIN IN REFERENCE DRUGS, GENERIC AND SIMILAR

Anny Carolinny Tigre Chaves¹, Gleiza Moreira Costa², Raphael Ferreira Queiroz²

Faculdade Independente do Nordeste – Fainor¹; Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB²

Abstract

*The objective of this study was to compare the antibacterial activity of the reference drugs, generic and similar containing azithromycin, as this is the most antibacterial sold in a private pharmacy in the city of Jequié, Bahia, Brazil. During the year 2013 were analyzed 720 prescriptions and the data on antibacterials dispensed were tabulated. The antibacterial activity of the three drugs reference, generic and similar containing azithromycin was evaluated by the diffusion method on plates, against the bacteria *Staphylococcus aureus* and *Proteus mirabilis*. The results showed that most of the drugs have been prescribed by their active ingredient and that azithromycin was the antibiotic most frequently traded. In addition, the medicines of reference and generic containing azithromycin were statistically more effective at reducing the growth of *S. aureus* when compared to the similar medication, but these drugs were statistically equivalent when evaluated against strains *P. mirabilis*. Together, the data from this study showed that the medicines of reference and generic have equivalent in antibacterial activity for both bacteria, however, the medicine similar presented less effect on bacteria gram-positive, which may be associated with lower accuracy in the control of these drugs in the post-registration at ANVISA.*

Key words: Azithromycin, reference drugs, generic drugs, antibacterial, comparative study.

Resumo

*O objetivo deste trabalho foi determinar o antibacteriano mais comercializado em uma farmácia privada no município de Jequié-Bahia e comparar a atividade antibacteriana de medicamentos de referência, genérico e similar. Durante o ano de 2013 foram analisadas 720 prescrições e os dados dos antibacterianos dispensados foram tabulados. A atividade antibacteriana de três medicamentos de referência, genérico e similar contendo azitromicina foi avaliada pelo método de difusão em placas, contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Proteus mirabilis*. Os resultados apontaram que 55% dos medicamentos foram prescritos pelo seu nome comercial e não por seu princípio ativo e que a azitromicina foi o antibiótico mais comercializado (20%). Além disso, os medicamentos de referência e genérico contendo azitromicina foram estatisticamente mais eficientes em reduzir o crescimento de *S. aureus* quando comparados com o medicamento similar, porém, estes medicamentos foram estatisticamente equivalentes quando avaliados contra cepas de *P. mirabilis*. Em conjunto, os dados deste trabalho mostraram que os medicamentos de referência e genérico possuem equivalência na atividade antibacteriana para ambas as bactérias, entretanto, o medicamento similar apresentou menor efeito sobre a bactéria gram positiva, o que pode estar associado com o menor rigor no controle desses medicamentos na fase pós-registro na ANVISA.*

Palavras chave: Azitromicina, medicamentos de referência, medicamentos genéricos, antibacterianos, estudo comparativo.

Introdução

Os medicamentos genéricos e similares têm apresentado um aumento considerável no uso clínico desde 1980, porém ainda são poucas as avaliações sistemáticas de sua eficácia terapêutica em comparação com os produtos inovadores^{1,2}.

Além disso, algumas pesquisas tem demonstrado que os consumidores apresentam dúvidas quanto à eficácia e qualidade de medicamentos de referência, geralmente mais caros, quando comparados com os genéricos e similares, normalmente mais baratos, o que tem sido relacionado aos gastos com pesquisa e propaganda implicados no desenvolvimento de medicamentos de referência, enquanto que medicamentos genéricos e similares não necessitam de investimentos em ambas áreas^{9,10}.

Dessa forma, apesar de essencial para diminuir os custos com saúde e para promover a concorrência farmacêutica, estes medicamentos continuam a ser assunto de intensa controvérsia, como resultado do processo de aprovação rápida para uso humano e casos esporádicos de falhas associadas à sua utilização, além da campanha antidrogas genéricas e similares realizada pelas próprias empresas farmacêuticas, por estes medicamentos não serem comercialmente rentáveis^{3,4,16}.

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 confiabilidade¹¹.

No caso de antibióticos genéricos e similares, diferenças nas propriedades farmacêuticas podem resultar de mudanças no perfil farmacocinético, com consequente alteração da relação farmacocinética/farmacodinâmica, ocasionando variações em sua eficácia clínica em relação aos antibióticos de referência¹⁷.

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

resistentes¹⁸.

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 referência¹⁹.

Doenças infecciosas causadas por bactérias representam uma das principais causas de morte no mundo, principalmente devido aos diversos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos comercialmente disponíveis. Portanto, infecções hospitalares relacionadas com microrganismos multirresistentes são um crescente problema de saúde pública.

Em paralelo, o custo financeiro de uma terapia sem sucesso devido a cepas resistentes é muito alto, onerando ainda mais os sistemas públicos de saúde. Estima-se que, somente nos Estados Unidos, o custo anual com tratamento de pacientes portadores de bactérias multirresistentes é de aproximadamente 4 a 5 bilhões de dólares²⁰.

Uma pesquisa realizada por Louro e colaboradores²¹ mostrou que os grupos de antibióticos mais prescritos em um determinado grupo de pacientes internados em um hospital universitário foram as cefalosporinas, penicilinas, quinolonas, aminoglicosídeos, lincosamidas e macrolídeos. Dentre estes, destaca-se a azitromicina, que é um antibacteriano do grupo dos macrolídeos, o qual apresenta diversas vantagens farmacocinéticas e farmacodinâmicas quando comparada com outros antibióticos, como maior resistência à acidez gástrica, elevado tempo de meia vida com consequente esquema posológico de dose única diária, baixa incidência de efeitos adversos e distribuição em fagócitos²².

No Brasil, a azitromicina é comercializada nas formas farmacêuticas de comprimidos simples e revestidos, suspensão oral e cápsulas²³ e são encontradas como medicamentos de referência, genérico e similar.

Apesar do elevado número de informações disponíveis, bem como das restrições quanto à aquisição e uso de antibacterianos, observa-se que ainda existe o seu uso indiscriminado, o que pode causar resistência bacteriana e sérios problemas de saúde pública.

Além disso, as populações envolvidas com o uso de medicamentos, possuem muitas dúvidas em relação a eficácia dos medicamentos de referência, genérico e similar. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar o estudo comparativo da atividade antibacteriana de medicamentos de referência, genérico e similar.

Métodos

Prescrições de antibacterianos

Foram analisadas todas as receitas (n = 720) que continham no mínimo um antibacteriano e que foram aviadas em uma farmácia comercial no município de Jequié, no estado da Bahia, durante o ano de 2013. Os medicamentos foram tabulados de acordo com o princípio ativo e, posteriormente, analisados por estatística descritiva. Este estudo foi dispensado de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa por não abordar informações pessoais dos pacientes.

Atividade Antibacteriana

Os medicamentos de referência, genérico e similar contendo azitromicina 500 mg foram na forma de comprimidos e adquiridos de uma farmácia comercial. Os comprimidos contendo 500 mg de azitromicina foram pulverizados com auxílio de almofariz e pistilo e solubilizados em etanol absoluto na concentração de 250 mg/mL.

A atividade antibacteriana de medicamentos foi avaliada pelo método de difusão em discos²⁴, em triplicata. As bactérias *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Proteus mirabilis* (ATCC 29906) foram expandidas em caldo nutriente (Difco Mueller Hilton Broht) a 37°C por 24 horas. Em seguida, as suspensões bacterianas foram diluídas em salina estéril na escala 0,5 de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Em seguida, alíquotas de suspensão bacteriana foram semeadas por superfície em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton. Após secagem da placa, os discos impregnados com os medicamentos (15 µg/disco) ou solvente (15 µL/disco) foram dispostos sobre ágar e incubados a 37°C por 24 horas. O diâmetro do halo de inibição do crescimento bacteriano foi determinado com auxílio de paquímetro (mm). Tetraciclina (15 µg/disco) e ceftriaxona (15 µg/disco) foram empregados como controle positivo para *S. aureus* e *P. mirabilis*, respectivamente.

Análise estatística

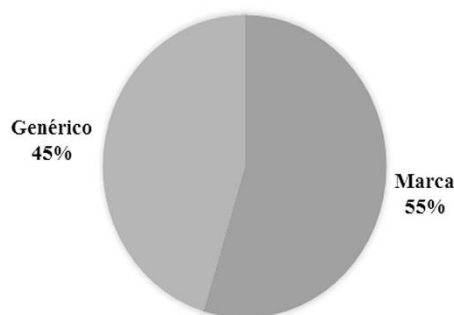
O processamento e a análise dos dados foram realizados utilizando o programa IBM SPSS Statistics for Windows (IBM SPSS v.21.0)²⁵. Em todas as análises o nível de significância adotado

foi de 5% ($p < 0,05$). Foi utilizado o teste de normalidade ($p > 0,05$) para verificar a distribuição normal da amostra e ANOVA com *post-hoc* teste de Tukey para avaliar as médias intra-grupos de variáveis estudadas.

Resultados

A Figura 1 apresenta o perfil de receitas contendo antibacterianos aviadas em uma farmácia comercial no ano de 2013.

Figura 1. Perfil de receitas de antibacterianos dispensados em 2013.

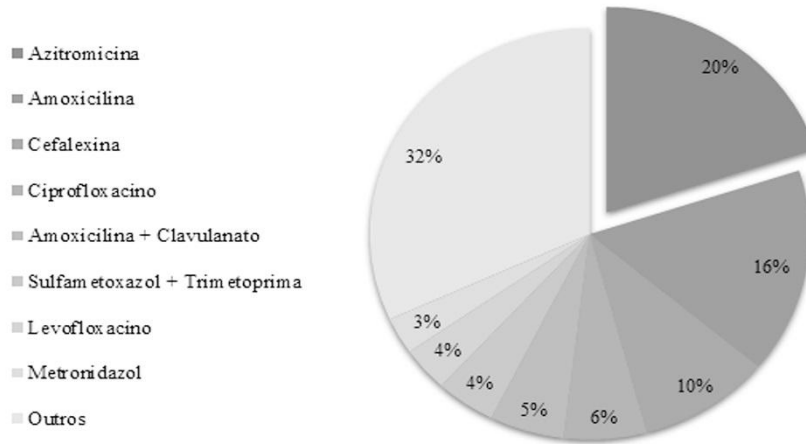
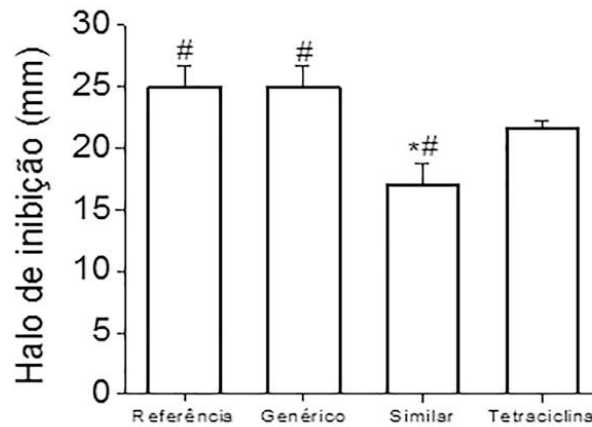
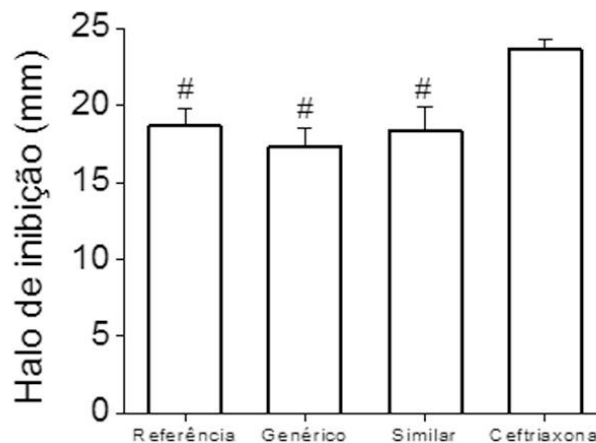


A azitromicina, amoxicilina e cefalexina representaram 20, 16 e 10%, respectivamente, das prescrições de antibacterianos dispensadas pela drogaria em 2013 (Figura 2). Cerca de um terço dos medicamentos foram categorizados como outros, pois correspondiam a menos de 1% dos antibacterianos dispensados.

A atividade antibacteriana de medicamentos de referência, genérico e similar contendo azitromicina foi posteriormente avaliada contra duas cepas de bactérias: *Staphylococcus aureus* (gram positiva) e *Proteus mirabilis* (gram negativa). Apenas os medicamentos de referência e genérico contendo azitromicina foram estatisticamente mais eficientes em reduzir o crescimento de *S. aureus* (~25 mm) quando comparados com o medicamento similar (~16 mm), como pode ser observado na Figura 3.

Por outro lado, os medicamentos de referência, genérico e similar foram estatisticamente equivalentes quando avaliados contra cepas de *P. mirabilis* (Figura 4).

Figura 2. Nomes dos antibióticos dispensados em 2013.

Figura 3. Atividade antibacteriana da azitromicina contra *S. aureus*.Figura 4. Atividade antibacteriana da azitromicina contra *P. mirabilis*.

Discussão

O perfil de receitas com antibacterianos mostrou que a maior parte dos medicamentos

foram prescritos pelo seu nome comercial (55%) e não por seu princípio ativo (45%). Esse resultado pode ser explicado devido à preferência dos clínicos em prescrever

medicamentos de referência, principalmente por consequência ao expressivo investimento em marketing e propaganda pelas indústrias farmacêuticas. Assim, por desconhecerem as outras possibilidades de tratamento, o *médico* apenas associa erroneamente o sucesso farmacoterapêutico de seus pacientes com o emprego de medicamentos inovadores²⁶. Um outro aspecto é que, com a criação dos medicamentos genéricos, alguns laboratórios produtores de medicamentos de referência direcionaram esforços contra a prescrição de genéricos pelos médicos²⁷. Com o intuito de esclarecer essas contradições, foi aprovada em 1998 a Política Nacional de Medicamentos (Portaria 3.916/98) que tem por objetivo garantir a segurança, a eficácia e a qualidade de todos os medicamentos, independentemente dos mesmos se enquadrarem como produtos inovadores, genéricos ou similares²⁸.

Fiol e colaboradores²⁹ encontraram resultado semelhante àquele detectado no presente estudo ao analisarem as informações referentes às prescrições de uma Farmácia comercial, uma Farmácia escola e uma Farmácia Básica de Saúde, no município de Sorocaba, no estado de São Paulo. Os pesquisadores observaram que as sulfas (12,1%), penicilinas (47,5%), cefalosporinas (17,0%), macrolídeos (1,4%) e quinolonas (5,7%) foram os medicamentos mais aviados nos locais supracitados durante o ano de 2010.

A azitromicina é um derivado dos macrolídeos cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese protéica bacteriana através da sua ligação com a subunidade ribossomal 50S impedindo assim a translocação de peptídeos. Devido ao amplo espectro de ação, a azitromicina possui extensa utilização clínica. Além disso, o antibiótico se aproxima das exigências da antibioticoterapia moderna por ser dotado de características farmacocinéticas e microbiológicas permitindo sua administração em dose única e em ciclos de tratamentos curtos. Por esses motivos, a azitromicina é um dos antibióticos mais prescritos no meio clínico³⁰.

A amoxicilina é uma penicilina semissintética com estrutura β -lactâmica cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese da parede celular bacteriana devido à capacidade de ligar-se às enzimas transpeptidases, carboxipeptidases e endopeptidases. A amoxicilina se diferencia das outras penicilinas devido à estabilidade no pH ácido estomacal e maior espectro de atividade antibacteriana, sendo, portanto, empregada no tratamento de infecções bacterianas causadas por micro-

organismos gram positivos e negativos^{31,32}.

A comparação da atividade antibacteriana de medicamentos de referência, genérico e similar contendo azitromicina revelou que os medicamentos de referência e genéricos, nesta pesquisa, foram mais eficientes em reduzir o crescimento de *S. aureus*. O valor mínimo do halo inibitório esperado para *Staphylococcus aureus* frente à azitromicina é 18 mm, fato que mostra que esta bactéria gram-positiva se mostrou sensível a este antibacteriano, apesar da alta versatilidade que esta bactéria tem em adquirir resistência aos antibacterianos^{33,34,35}.

Os medicamentos similares contêm o mesmo princípio ativo, concentração e indicação terapêutica do medicamento de referência. Além disso, 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 normas³⁶. O medicamento similar avaliado neste estudo ainda não havia se adequado à Resolução em 2013, uma vez que o texto "medicamento similar equivalente ao medicamento de referência" não constava na bula ou caixa, o que pode ser conferido no site da ANVISA. Apesar das limitações do nosso método, 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.

A antibioticoterapia empírica é muito utilizada por médicos em todo o mundo, podendo assim contribuir significativamente para o aumento na prevalência de cepas resistentes aos antimicrobianos. Por isso, é importante que a terapia antimicrobiana seja respaldada por uma confirmação microbiológica a respeito do agente etiológico e seu padrão de resistência. Além disso, o acesso aos antimicrobianos é bastante facilitado, o que contribui sobremaneira para o aumento da resistência bacteriana, bem como a interrupção precoce do tratamento³⁷.

Dessa forma, através deste estudo, pode-se confirmar um relato do *Food and Drug Administration* (FDA) que afirma que o medicamento genérico é o mesmo que o medicamento de marca em segurança, força e qualidade³⁸. Assim, visto que a substituição de medicamentos de marca por genéricos reduz os custos de saúde, torna-se de fundamental importância o seu desenvolvimento, pois isso leva a utilização de medicamentos genéricos por

milhões de pessoas. Ressalta-se que a avaliação de todos os medicamentos deve ser altamente transparente, com registro de ensaios e publicação dos resultados³⁹.

Conclusões

A busca pelo perfil de antibacterianos aponta um índice bastante diverso de prescrições de classes, o que mostra que alguns antibacterianos são preferidos pelos prescritores de medicamentos, principalmente devido ao amplo espectro dos mesmos. Na comparação da atividade antibacteriana da azitromicina em um medicamento de referência, genérico e similar, foi possível sugerir uma menor eficácia *in vitro* da ação antibacteriana do medicamento similar frente à bactéria *S. aureus*. Esse fato pode refletir negativamente no tratamento farmacológico de infecções causadas por essa bactéria e, porventura, contribuir com o aparecimento de cepas multirresistentes.

Assim, o conhecimento das diferenças existentes entre os medicamentos de referência, genérico e similar pode se constituir em uma ferramenta importante na implementação de estratégias que visem diminuir o preconceito existente entre as populações envolvidas com os mesmos. Esse fato torna-se ainda mais relevante, levando-se em consideração que grande parte da população mundial não tem condições de arcar com os altos custos relacionados aos medicamentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem as agências de fomento FAPESB e CNPq pelo auxílio financeiro.

Referências

- Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet* 2002; 360(9345):1590-5.
- Kirking DM, Ascione FJ, Gaither CA, Welage LS. Economics and structure of the generic pharmaceutical industry. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41:578-584.
- Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med* 2008; 359:2674-2684.
- Feldschreiber P. Public health issues with counterfeit medicines. *Clin Med* 2009; 9: 63-64.
- Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:243-7.
- Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3271-9.
- Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71:525-30.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2514-26.
- Kaplan WA, Wirtz VJ, Stephens P. The market dynamics of generic medicines in the private sector of 19 low and middle income countries between 2001 and 2011: a descriptive time series analysis. *Plos one* 2013; 8(9):e74399.
- Carvalho M. C. R. D., Júnior H. A., Raffin F. N. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2006, 22(3):653-661.
- García-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS J* 2012; 14(10): 738-48.
- Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic Levetiracetam. *Journ of Neuro-Onc.* 2010; 98(1): 137-41.
- Privitera MD. Generic antiepileptic drugs: current controversies and future directions. *Epilepsy Currents* 2008; 8(5):113-17.
- Gómez J, Kanner AM, Herranz JL, Molins A, Gilnagel A. Risks and benefits of generic antiepileptic drugs. *Neurologist* 2008; 14(6):66-72.
- Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, Mouchtouri E, Falagas M, et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery by pass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infect* 2008; 56(1):35-9.
- Strom BL. Generic drug substitution revisited. *N Engl J Med* 1987; 316:1456-62.
- 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* 2010;10:3.
18. World Health Organization (WHO) Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. [citado 2014 nov 17] Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf.
19. Caldeira L, Teixeira I, Vieira I, Marques FB, Santiago LM, Rodrigues V, Fonseca A, Varanda J, Bico A, Vasconcelos C, Polónia J, Brochado J, Faria V, Mota A, Ramalheira E, Filipe MC, Marques MS, Martins ML, Carmo E, Martins F, Contente H, Lobo M, Glória P, Pereira L, Faria D. Monitorização do consumo de antibióticos nos serviços de cirurgia e de ortopedia de seis hospitais SA. *Acta Med Port* 2006; 19: 55-66.
20. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):286-92.
21. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública* 2007;41(6):1042-8.
22. Tortamano IP, Antoniazzi JH. Infecções periapicais agudas com envolvimento sistêmico – preparo químico - cirúrgico de canais radiculares associado ao uso sistêmico da azitromicina (avaliação clínica, microbiológica e tolerabilidade). *Rev Inst Ciênc Saúde* 2007; 25(3):263-9.
23. Ferreira JRN. Azitromicina: desenvolvimento e validação de métodos de análise em formas farmacêuticas [dissertação]. [Santa Maria]: Mestrado em Ciências Farmacêuticas; 2007. 99p.
24. Bauer AW, Kirby VM, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966; 45(4):493-6.
25. IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
26. Monteiro NSD. O impacto das representações de médicos, farmacêuticos e consumidores no uso dos medicamentos de marca e genéricos [dissertação]. [Fortaleza]: Mestrado em Saúde Pública; 2002. 117 p.
27. Juchem DM, Braga DS, Chaves ART. Medicamentos Genéricos Enfocando o seu Mark Share e a sua Aceitabilidade. III CONVIBRA; 2006 nov 24 a 26 (São Paulo). São Paulo: CONVIBRA; 2006. p. 1-17.
28. Portaria 3916, de 30 de outubro de 1998. [citado 2014 nov 17] Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916_gm.pdf
29. Fiol FSD, Lopes LC, Toledo MI, Filho SB. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Rev Soc Bras Med Trop* 43(1):68-72.
30. Passos MRL, Bravo RS, Barreto NA, Varella RQ, Santos CCC, Nascimento AVS, Morelli MH. Azitromicina no tratamento de sífilis recente na gravidez. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2001; 13(2):33-8.
31. Cha JM, Yang S, Carlson KH. Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry. *J.Chromatogr.A* 2006; 1115, 46-57.
32. Dousa, M, Hosmanová, R. Rapid determination of amoxicillin in premixes by HPLC. *J Pharm. Biomed. Anal.* 2005; 37:373-7.
33. Moxnes JF, De Blasio BF, Leegaard TM, Moen AEF. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is Increasing in Norway: A Time Series Analysis of Reported MRSA and Methicillin-Sensitive *S. aureus* Cases, 1997– 2010. *PLoS ONE*. 2013; 8(8).
34. Kejela T, Bacha K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12(11): 1-11
35. Sina H., Ahoyo T. A., Moussaoui W., Keller D., Bankolé H., Barogui Y., et al. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin, soft tissue, and bone related infections. *BMC Microbiol*. 2013; 13(188):1-9.
36. Diferenças entre embalagens de genéricos e similar. [citado 2016 ago 15] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>.
37. Braoios A. et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med* 2009; 45(6) 449-56.
38. FDA Guidance for Industry - Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drugs Products - General Considerations. [citado 2014 nov 20] Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance>

[ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf](#).

39. Meersch A. V. D., Dechartres A., Ravaud P. Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic Review. PLoS ONE. 2011; 6(8).

Endereço para Correspondência

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

e-mail: rfqueiroz@yahoo.com.br

Recebido em 01/09/2016

Aprovado em 25/05/2017

Publicado em 27/06/2017