



# Perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e os seus fármacos precursores

Mariana Bertini Teixeira<sup>1,\*</sup>; Michelle Carneiro Polli Parise<sup>1</sup>; Roberto Parise Filho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Campinas

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo

## RESUMO

A latenciação é uma importante ferramenta no processo de desenvolvimento de fármacos, pois através dela, diversas barreiras biológicas que limitam o uso de um agente terapêutico podem ser superadas. Assim, esta estratégia permite a reintrodução de substâncias anteriormente descartadas por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos, antes mesmo que sejam lançados na terapêutica. Embora a latenciação apresente vantagens clínicas, não existem estudos demonstrando a vantagem econômica do uso de pró-fármacos em relação às substâncias precursoras. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi elaborar um perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e seus respectivos fármacos precursores, disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro, visando demonstrar a real importância da latenciação como ferramenta norteadora para o desenvolvimento de fármacos e, principalmente, a viabilidade financeira do uso de pró-fármacos. Constatou-se que seis do total de pró-fármacos analisados apresentaram-se financeiramente mais vantajosos que os seus precursores e, mesmo para os pró-fármacos que tiveram custo mais elevado, a vantagem clínica alcançada justifica sua utilização.

**Palavras-chave:** Latenciação, Pró-fármacos, Custo de tratamento, Benefícios econômicos, Vantagens clínicas.

## INTRODUÇÃO

Entre os métodos de planejamento de fármacos merece destaque a latenciação. Esta estratégia de modificação molecular consiste na alteração estrutural de uma molécula pré-existente, denominada protótipo ou precursor, a fim de originar um derivado *temporariamente* inativo (pró-fármaco), que apresente características farmacêuticas e/ou farmacocinéticas aprimoradas em relação à molécula de partida (Parise-Filho *et al.*, 2010; Chung & Ferreira, 1999; Korolkovas & Burckhalter, 1988).

Como mencionado, a latenciação permite a obtenção de estruturas químicas denominadas pró-fármacos que, segundo o conceito clássico de Albert (1958), são entidades químicas formadas pela ligação de um fármaco (F) a um grupo transportador (T), através de uma ligação covalente hidrolisável (F-T). O pró-fármaco, após alcançar a corrente sanguínea, deve sofrer bioativação (hidrólise química ou enzimática) e liberar o fármaco ativo para exercer seu efeito farmacológico (Figura 1).

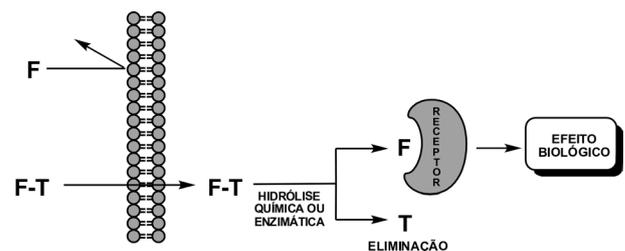


Figura 1: Representação esquemática do conceito de pró-fármaco (F=fármaco, T=transportador, F-T = pró-fármaco). Fonte: Parise-Filho *et al.*, 2010.

Nesse contexto, o planejamento/desenvolvimento de pró-fármacos tem como principal objetivo superar diversos obstáculos ou barreiras biológicas que possam limitar o uso de um fármaco, tais como baixa solubilidade (hidro ou lipossolubilidade), sabor ou odor inadequado, irritação ou dor no local de aplicação, permeabilidade insuficiente pela barreira hemato-encefálica, extenso metabolismo pré-sistêmico e baixa biodisponibilidade oral (Pereira, 2007; Chung & Ferreira, 1999). Assim, a latenciação permite, entre outras vantagens, a reintrodução de substâncias anteriormente descartadas por suas propriedades indesejáveis e ainda o aprimoramento de novos fármacos, antes mesmo que sejam lançados na terapêutica (Parise-Filho *et al.*, 2010; Chung *et al.*, 2008; Rautio *et al.*, 2008; Waller & George, 1989; Stella *et al.*, 1985).

Embora a latenciação represente uma ferramenta importante para superar problemas de ordem físico-química (especialmente vinculados às fases farmacêutica e farmacocinética) e, conseqüentemente, clínica (Stella *et al.*, 1985), ainda não foram realizados estudos demonstrando a vantagem econômica do uso de pró-fármacos em relação

aos fármacos precursores. Um dos fatores que justifica a busca por dados desta natureza é que o crescimento de encargos econômicos impulsionado, principalmente, pelo aumento de morbi-mortalidades relacionadas com medicamentos, fez com que órgãos vinculados à saúde pública tenham começado a sentir a necessidade de avaliar não só a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, mas também o custo gerado da sua utilização (Vlainich *et al.*, 2010; Mota, 2003; Medeiros, 2002).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi elaborar um perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e seus respectivos fármacos precursores, disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro, visando demonstrar a real importância da latência como estratégia de planejamento de fármacos e também avaliar os benefícios financeiros alcançados com a utilização desta ferramenta.

## MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, foi realizado um levantamento sobre os pró-fármacos e seus respectivos fármacos precursores comercializados no mercado farmacêutico brasileiro. Para os casos em que se constatou a comercialização tanto dos pró-fármacos quanto dos precursores, realizou-se um levantamento dos preços dos medicamentos de referência, através de consultas na Revista ABC Farma (Anexo Lista de Preços, maio de 2011) e no Guia da Farmácia (Suplemento Lista de Preços, agosto de 2011). Para o cálculo do custo do tratamento, considerou-se a posologia para adultos e o preço máximo para o consumidor no estado de São Paulo (exceto nos casos do succinato sódico de cloranfenicol e do ganciclovir, para os quais se considerou o preço de fábrica, uma vez que estes constam na lista de produtos hospitalares).

Posteriormente, foi realizada a avaliação do perfil farmacoterapêutico dos pró-fármacos e precursores comercializados, na qual foram consideradas informações referentes à posologia, reações adversas e interações medicamentosas. Essa avaliação foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados eletrônicas, sites governamentais, de universidades e de laboratórios farmacêuticos, além da consulta em obras de referência que abordam o tema.

## RESULTADOS

Os principais pró-fármacos disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro, seus precursores e a classe terapêutica a qual pertencem estão arrolados na Tabela 1 e graficamente apresentados na Figura 2.

Na Tabela 2 estão representados os fármacos precursores e pró-fármacos selecionados com as respectivas posologias consideradas para os cálculos do custo do tratamento.

A Tabela 3 apresenta uma síntese das principais informações farmacológicas obtidas durante a realização deste estudo para os fármacos precursores e seus respectivos pró-fármacos.

Os valores obtidos para o custo do tratamento com os fármacos precursores e pró-fármacos, bem como o

período de tratamento considerado para os cálculos, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 1: Principais pró-fármacos disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro, seus precursores e a respectiva classe terapêutica.

PRECURSOR	PRÓ-FÁRMACO	CLASSE TERAPÊUTICA
terbutalina	bambuterol	Antiasmático
cefuroxima sódica	axetilcefuroxima	Antibiótico
cloranfenicol	succinato sódico de cloranfenicol	Antibiótico
eritromicina	estolato de eritromicina	Antibiótico
sulbactam-ampicilina	sultamicilina	Antibiótico
benazeprilato	benazepril	Anti-hipertensivo
enalaprilato	enalapril	Anti-hipertensivo
fosinoprilato	fosinopril	Anti-hipertensivo
quinaprilato	quinapril	Anti-hipertensivo
ramiprilato	ramipril	Anti-hipertensivo
flufenazina	enantato de flufenazina	Antipsicótico
haloperidol	decanoato de haloperidol	Antipsicótico
pipotiazina	palmitato de pipotiazina	Antipsicótico
zuclopentixol	acetato de zuclopentixol	Antipsicótico
zuclopentixol	decanoato de zuclopentixol	Antipsicótico
amprenavir	fosamprenavir	Antirretroviral
aciclovir	valaciclovir	Antiviral
ganciclovir	valganciclovir	Antiviral
penciclovir	fanciclovir	Antiviral

Nomenclatura dos fármacos precursores e pró-fármacos de acordo com a Denominação Comum Brasileira (ANVISA, 2012).

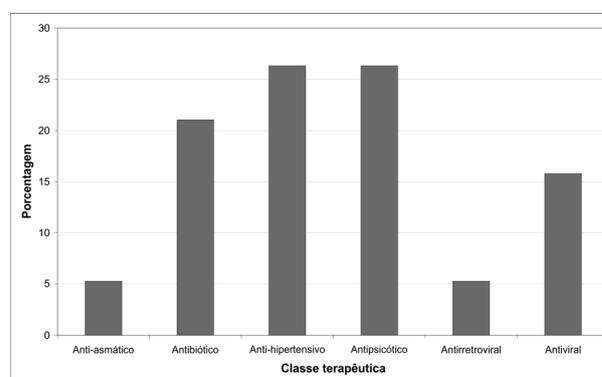


Figura 2: Porcentagem de pró-fármacos avaliados neste estudo, elencados por classe terapêutica.

Tabela 2: Fármacos precursores e pró-fármacos com posologia considerada para os cálculos.

PRECURSOR	POSOLOGIA	PRÓ-FÁRMACO	POSOLOGIA
terbutalina	10 ml, 3 vezes/dia	bambuterol	10 ml, 1 vez/dia
cefuroxima sódica	750 mg (1 ampola), 3 vezes/dia	axetilcefuroxima	250 mg (1 comprimido), 2 vezes/dia
cloranfenicol	4.000 mg/dia (8 comprimidos)	succinato sódico de cloranfenicol	4.000 mg/dia (4 ampolas)
sulbactam-ampicilina	1,5 g (1 ampola), 3 vezes/dia	sultamicilina	375 mg (1 comprimido), 2 vezes/dia
flufenazina	Dose inicial: 5 mg (1 comprimido), 3 vezes/dia Dose de manutenção: 5 mg (1 comprimido), 1 vez/dia	enantato de flufenazina	25 mg (1 ampola), 1 vez/semana
haloperidol	2,5 mg, 2 vezes/dia	decanoato de haloperidol	100 mg/mês (2 ampolas)
pipotiazina	20 mg (2 comprimidos), 1 vez/dia	palmitato de pipotiazina	100 mg/mês (1 ampola)
zuclopentixol	25 mg (1 comprimido), 1 vez/dia	acetato de zuclopentixol	50 mg (1 ampola) a cada 2 dias
zuclopentixol	25 mg (1 comprimido), 1 vez/dia	decanoato de zuclopentixol	200 mg (1 ampola) a cada 2 semanas
amprenavir	600 mg (4 cápsulas), 2 vezes/dia	fosamprenavir	700 mg (1 comprimido), 2 vezes/dia
aciclovir	200 mg (1 comprimido), 5 vezes/dia	valaciclovir	500 mg (1 comprimido), 2 vezes/dia
ganciclovir	250 mg/dia (0,5 ampola), 1 vez/dia	valganciclovir	900 mg (2 comprimidos), 1 vez/dia

Tabela 3: Principais informações farmacológicas obtidas para fármacos precursores e pró-fármacos.

PRECURSOR	PRÓ-FÁRMACO	OBSERVAÇÃO
terbutalina	bambuterol	O bambuterol apresenta menor custo e administração de apenas uma dose diária. No entanto, interage com relaxantes musculares e, para pacientes com insuficiência hepática grave, recomenda-se utilizar a terbutalina (Carneiro França, 2010; Bachmann et al., 2006).
cefuroxima sódica	axetilcefuroxima	A axetilcefuroxima apresenta menor custo e possibilidade de administração por via oral (Parise-Filho et al., 2010).
cloranfenicol	succinato sódico de cloranfenicol	Observou-se maior custo com a utilização do succinato sódico de cloranfenicol. No entanto, a administração intravenosa deste é preferível em pacientes hospitalizados e em casos onde não é possível utilizar a via oral.
sulbactam-ampicilina	sultamicilina	A sultamicilina apresenta custo significativamente menor e sua administração é realizada por via oral.
flufenazina	enantato de flufenazina	O enantato de flufenazina apresenta como vantagem administração uma vez por semana, facilitando a adesão. No entanto, seu custo é superior e há relatos de maior incidência dos efeitos extrapiramidais em relação à flufenazina (Falkai et al., 2006; Elkis & Louzã, 2007; Bechelli, 2003).
haloperidol	decanoato de haloperidol	O decanoato de haloperidol apresenta como vantagem administração mensal, facilitando a adesão. No entanto, seu custo é superior e há relatos de maior incidência dos efeitos extrapiramidais em relação ao haloperidol (Falkai et al., 2006; Elkis & Louzã, 2007).
pipotiazina	palmitato de pipotiazina	O palmitato de pipotiazina apresenta custo significativamente menor e administração mensal, facilitando adesão. No entanto, há relatos de maior incidência dos sintomas extrapiramidais em relação à pipotiazina (Falkai et al., 2006; Elkis & Louzã, 2007).
zuclopentixol	acetato de zuclopentixol	O acetato de zuclopentixol é administrado a cada dois dias, facilitando adesão. No entanto, apresenta custo superior e há relatos de maior incidência dos efeitos extrapiramidais em relação ao zuclopentixol (Falkai et al., 2006; Elkis & Louzã, 2007).
zuclopentixol	decanoato de zuclopentixol	O decanoato de zuclopentixol é administrado a cada duas semanas, facilitando adesão. No entanto, apresenta custo superior e há relatos de maior incidência dos efeitos extrapiramidais em relação ao zuclopentixol (Falkai et al., 2006; Elkis & Louzã, 2007).
amprenavir	fosamprenavir	O fosamprenavir apresenta menor custo, maior facilidade posológica (2 comprimidos/dia de fosamprenavir versus 8 cápsulas/dia de amprenavir) e maior absorção (Parise-Filho et al., 2010).
aciclovir	valaciclovir	O valaciclovir apresenta menor custo, maior absorção e maior biodisponibilidade (Steingrimsdottir et al., 2000).
ganciclovir	valganciclovir	O valganciclovir apresenta como vantagens a administração por via oral e o fato de não haver risco de infecção associada ao uso de cateter (Wiltshire et al., 2005; Asberg et al., 2007). No entanto, seu custo é significativamente superior.

Tabela 4: Custo do tratamento e período considerado para os fármacos precursores e pró-fármacos comercializados.

CUSTO DO TRATAMENTO (R\$)		PERÍODO CONSIDERADO
PRECURSOR	PRÓ-FÁRMACO	
terbutalina 122,22	bambuterol 88,02	1 mês
cefuroxíma sódica 602,49	axetilcefuroxíma 162,86	7 dias
cloranfenicol 100,44	succinato sódico de cloranfenicol 190,37	7 dias
sulbactam-ampicilina 1.052,57	sultamicilina 198,86	10 dias
flufenazina 129,78	enantato de flufenazina 192,87	1 ano
haloperidol 64,72	decanoato de haloperidol 188,42	5 meses
pipotiazina 173,73	palmitato de pipotiazina 46,88	1 mês
zuclopentixol 184,29	acetato de zuclopentixol 565,60	2 meses
zuclopentixol 184,29	decanoato de zuclopentixol 225,40	2 meses
amprenavir 1.034,87	fosamprenavir 888,29	1 mês
aciclovir 183,33	valaciclovir 114,79	5 dias
ganciclovir 1.726,20	valganciclovir 9.953,52	1 mês

## DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como principal objetivo realizar um perfil comparativo do custo de tratamento entre pró-fármacos e seus fármacos precursores. A busca literária retornou a existência de dezenove pró-fármacos, de diferentes classes terapêuticas, disponíveis comercialmente. Os principais pró-fármacos encontrados e as classes terapêuticas envolvidas estão apresentados na Tabela 1 e Figura 2. Critérios de seleção foram aplicados e doze dos dezenove pró-fármacos foram selecionados para dar continuidade ao estudo (Tabela 2).

A exclusão dos pró-fármacos anti-hipertensivos benazepril, enalapril, fosinopril, quinapril e ramipril, do antibiótico estolato de eritromicina e do antiviral fanciclovir foi realizada em virtude dos fármacos precursores não serem disponíveis comercialmente ou pelo fato de apresentarem vias de administração diferentes que inviabilizassem a análise comparativa do custo.

Com relação aos pró-fármacos anti-hipertensivos benazepril, enalapril, fosinopril, quinapril e ramipril, a melhor absorção oral e maior tempo de ação faz com que o uso dos seus precursores não seja justificado. Nestes casos, é possível sugerir que, considerando os objetivos da latência, o planejamento dos pró-fármacos foi decisivo e de grande relevância para a sobrevivência da molécula no mercado, visto que a única espécie molecular encontrada na terapêutica foi exatamente a do pró-fármaco.

Os pró-fármacos estolato de eritromicina e fanciclovir também ilustram exemplos onde a latência mostrou-se ferramenta bastante relevante, o que permitiu, nestes casos, a comercialização tanto do pró-fármaco

quanto do precursor, porém por vias de administração diferenciadas.

A eritromicina apresenta utilização limitada por via oral devido ao seu sabor amargo, sendo usada apenas para uso tópico. Entretanto, o estolato de eritromicina, sendo um derivado mais lipofílico, apresenta menor solubilidade na boca e, por isso, menos sabor amargo, colaborando de maneira positiva para a administração por via oral. Em relação ao fanciclovir, este pró-fármaco foi planejado para otimizar a limitada absorção oral do seu precursor, penciclovir, o qual apresenta baixa biodisponibilidade. De maneira análoga à eritromicina, o penciclovir também é comercializado apenas para uso tópico, enquanto o fanciclovir tem utilidade por via oral. Nestes dois casos, os precursores e seus pró-fármacos são comercializados por vias de administração diferentes e para condições clínicas também diferenciadas, fato que impossibilitou a comparação do custo de tratamento entre eles.

Em relação aos pró-fármacos selecionados e comparando-se a incidência de interações medicamentosas e reações adversas, observou-se que não houve diferenças clinicamente relevantes entre pró-fármacos e precursores (Tabela 3). Dessa forma, a escolha do tratamento com pró-fármacos em relação aos precursores poderá ater-se a outros fatores, como por exemplo, o custo do tratamento.

O custo de tratamento para os pró-fármacos e precursores foi calculado e estes dados estão apresentados na Tabela 4. Neste estudo, verificou-se que os pró-fármacos succinato sódico de cloranfenicol, valganciclovir, enantato de flufenazina, decanoato de haloperidol, acetato de zuclopentixol e decanoato de zuclopentixol apresentaram maior custo de tratamento quando comparado aos seus precursores. Para estes casos, torna-se importante então a avaliação do benefício terapêutico conseguido com a utilização destas espécies. Por exemplo, em pacientes hospitalizados a via de administração do succinato sódico de cloranfenicol é vantajosa para aqueles que não aceitam a administração do fármaco por via oral. Já no caso do ganciclovir e seu pró-fármaco valganciclovir, apesar dos benefícios proporcionados com o planejamento, como a melhoria da absorção oral, o tratamento torna-se financeiramente impraticável, visto que o custo é significativamente mais elevado.

Em relação às formas de depósito enantato de flufenazina, decanoato de haloperidol, acetato de zuclopentixol e decanoato de zuclopentixol, embora tenham apresentado custo relativamente superior aos fármacos precursores, sua utilização e importância terapêutica são justificadas principalmente no que se refere à adesão e manutenção adequada do tratamento, mesmo com relatos da literatura sugerindo maior incidência de efeitos extrapiramidais em determinados pacientes, principalmente idosos. Em alguns casos, como o zuclopentixol (R\$ 184,29) e seu pró-fármaco decanoato de zuclopentixol (R\$ 225,40), bem como flufenazina (R\$ 129,78) e seu pró-fármaco enantato de flufenazina (R\$ 192,87), pode-se observar que não houve diferenças tão significativas no custo do tratamento, enaltecendo que o ajuste posológico pode ser um dos critérios de escolha do tratamento.

Em algumas situações observou-se que o custo do tratamento com determinado pró-fármaco foi relativamente maior do que com o precursor direto, mas semelhante ao

custo de fármacos da mesma classe, como é o caso do decanoato de haloperidol. Como visualizado na Tabela 4, o custo do tratamento com decanoato de haloperidol é de R\$ 188,42, enquanto o tratamento com haloperidol apresenta valor significativamente menor (R\$ 64,72). Contudo, o custo do tratamento com este pró-fármaco é praticamente igual ou relativamente superior ao custo do tratamento com fármacos de uso diário, como o zuclopentixol (R\$ 184,29) e a pipotiazina (R\$173,73), respectivamente. Comparativamente, este é um dado também relevante no sentido de mostrar que o decanoato de haloperidol apresenta-se como uma espécie química financeiramente interessante para o tratamento da esquizofrenia.

Com relação aos pró-fármacos que apresentaram menor custo de tratamento, como é o caso do palmitato de pipotiazina, bambuterol, axetilcefuroxima, sultamicilina, fosamprenavir e valaciclovir, ressalta-se que, além de se mostrarem financeiramente mais viáveis, originaram derivados de vantagem terapêutica inquestionável em relação aos seus precursores.

O palmitato de pipotiazina, pró-fármaco de ação prolongada derivado da pipotiazina, apresenta-se como exemplo de antipsicótico com menor custo em relação ao seu precursor. Portanto, em situações clínicas nas quais a liberação prolongada é objetivada, o arsenal terapêutico conta com um pró-fármaco, cujo valor de tratamento é 3,7 vezes menor do que para seu precursor (R\$ 46,88 *versus* R\$ 173,73, respectivamente).

O bambuterol é um pró-fármaco de ação prolongada derivado da terbutalina. Enquanto a terbutalina necessita de três administrações diárias para manutenção do efeito terapêutico, o bambuterol possibilita apenas uma administração diária, fato que além de favorecer o esquema terapêutico e a adesão ao tratamento, mostra um custo 1,4 vezes menor quando comparado com o precursor.

O tratamento com axetilcefuroxima apresenta um custo de tratamento 3,7 vezes menor que o do seu precursor, situação favorável e corroborada pela vantagem deste pró-fármaco ter a possibilidade de ser administrado por via oral.

A sultamicilina é um pró-fármaco obtido através da ligação da ampicilina ao sulbactam. Os benefícios terapêuticos obtidos com tal planejamento consistem primeiramente em melhor absorção da ampicilina, um antibiótico beta-lactâmico de baixa biodisponibilidade oral. O aumento da absorção foi alcançado através da ligação com o sulbactam, composto inibidor das enzimas beta-lactamases, solucionando ainda o problema de resistência bacteriana. Portanto, os benefícios obtidos com o planejamento da sultamicilina tornam-se inquestionáveis e, além destas vantagens, este pró-fármaco apresenta um custo de tratamento 5,3 vezes inferior ao da associação sulbactam-ampicilina.

O antirretroviral fosamprenavir é um éster fosfato cálcico do amprenavir e a obtenção deste pró-fármaco objetivou facilitar a utilização do amprenavir, por diminuir a sobrecarga do regime posológico, reduzindo, significativamente, o número de comprimidos ingeridos e também os efeitos adversos. O tratamento com amprenavir requer a utilização de oito cápsulas diárias para alcançar a dose de 1200 mg. Por outro lado, a utilização de seu pró-fármaco requer a administração de apenas dois comprimidos diários, totalizando 1400 mg. Considerando

o esquema terapêutico que compõe o tratamento da AIDS, a necessidade de administração de um menor número de comprimidos ao dia é um fator que favorece, entre outros fatores, a adesão do paciente ao tratamento. Neste sentido, a vantagem clínica observada seria suficiente para justificar a escolha do pró-fármaco em relação ao seu precursor. Além disso, o custo relativamente inferior do tratamento com o pró-fármaco corrobora os benefícios alcançados com a latenciação.

O valaciclovir representa um pró-fármaco do aciclovir de melhor biodisponibilidade oral. Geralmente, pró-fármacos que possuem aminoácidos como grupos transportadores, como é o caso do valaciclovir, apresentam passagem por membranas celulares cerca de três a dez vezes maior que o fármaco precursor. Portanto, em casos onde a utilização oral seja importante, o valaciclovir pode representar uma excelente alternativa terapêutica por garantir uma melhor biodisponibilidade oral, aliada a um custo de tratamento 1,6 vezes menor.

Dessa forma, diante da pesquisa realizada e dos resultados obtidos, concluiu-se que a latenciação de fármacos, como uma estratégia de planejamento, é uma ferramenta de real importância terapêutica, seja pelo custo do tratamento ou por suas vantagens clínicas ou ainda por ambos.

## ABSTRACT

Comparative profile of the cost of treatment with drugs and their prodrugs

**Prodrug design is an important tool in the drug discovery process, since many biological barriers that limit the use of a drug may be overcome by a prodrug precursor. This strategy allows the improvement of new drugs before they are marketed and also enables the reintroduction of substances previously discarded for their undesirable properties. Although clinical advantages of prodrug design are well-established, there are no studies demonstrating the economic benefits of using prodrugs rather than the intended drugs. The aim of this study was to elaborate a technical report on the relative cost of treatments carried out with prodrugs or with the related drugs. This study was intended to demonstrate the real importance of prodrug design as a guiding tool for drug development and the financial viability of the use of prodrugs. It was found that six of the analyzed prodrugs were financially advantageous compared to the actual drugs and that, even for the prodrugs that had a higher cost, the clinical advantage justified their therapeutic use.**

*Keywords:* Latentiation, Prodrugs, Cost of treatment, Economic benefits, Clinical advantages.

## REFERÊNCIAS

Albert A. Chemical aspects of selective toxicity. *Nature*. 1958;182(16):421-423.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. 2012 [citado 2012 ago 15]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/index.htm>.

- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, Sgarabotto D, Tuncer M, Noronha IL, Hartmann A. Oral Valganciclovir is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2106-13.
- Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2006.
- Bechelli LPC. Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia. Parte I. Fundamentos do seu desenvolvimento, benefícios e nível de aceitação em diferentes países e culturas. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2003;11(3):341-9.
- Carneiro França FFA. Dicionário Terapêutico Guanabara 2010/2011. 17ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- Chung MC, Ferreira EI. O processo de latenciação no planejamento de fármacos. *Quim Nova*. 1999;22(1):75-84.
- Chung MC, Ferreira EI, Santos JL, Giarolla J, Rando DG, Almeida AE, Bosquesi PL, Menegon RF, Blau L. Prodrugs for the treatment of neglected diseases. *Molecules*. 2008;13(3):616-677.
- Elkis H, Louzã MR. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Rev Psiq Clín*. 2007;34(2):193-197.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia. Parte 2: Tratamento de longo prazo. *Rev Psiq Clín*. 2006;33(1):65-100.
- Guia da Farmácia. Suplemento: Lista de Preços. São Paulo: Contento; 2011; 18(225).
- Korolkovas A, Burckhalter JH. Química Farmacêutica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
- Medeiros A. Avaliação econômica dos medicamentos. *Rev Port Clín Geral*. 2002;18:375-80.
- Mota DM. Avaliação Farmacoeconômica: Instrumentos de Medida dos Benefícios na Atenção Farmacêutica. *Acta Pharm Bonaerense*. 2003;22(1):73-80.
- Parise-Filho R, Polli MC, Barberato-Filho S, Garcia M, Ferreira EI. Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. *Braz J Pharm Sci*. 2010;46(3):393-420.
- Pereira DC. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Quim Nova*. 2007;30(1):171-177.
- Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T, Savolainen J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(3):255-70.
- Revista ABC Farma. Anexo: Lista de Preços. São Paulo: Lison; 2011; 19(237).
- Steingrimsdottir H, Gruber A, Palm C, Grimfors G, Kalin M, Eksborg S. Bioavailability of aciclovir after oral administration of aciclovir and its prodrug valaciclovir to patients with leukopenia after chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(1):207-209.
- Stella VJ, Charman WN, Naringrekar VH. Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice? *Drugs*. 1985;29(5):455-473.
- Vlainich R, Zucchi P, Issy AM, Sakata RK. Avaliação do custo do medicamento para tratamento ambulatorial de pacientes com dor crônica. *Rev Bras Anestesiol*. 2010;60(4):399-405.
- Waller DG, George CF. Prodrugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28:497-507.
- Wiltshire H et al. Pharmacokinetic Profile of Ganciclovir After its Oral Administration and From its Prodrug, Valganciclovir, in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):495-507.

Recebido em 15 de março de 2012

Aceito para publicação em 29 de outubro de 2012