

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**THARCILLA DE CASTRO AGLIO**

**DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO, DESINTEGRAÇÃO E TEOR DE CÁPSULAS  
DE HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE  
JUIZ DE FORA - MG**

**JUIZ DE FORA – MG  
2016**

**THARCILLA DE CASTRO AGLIO**

**DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO, DESINTEGRAÇÃO E TEOR DE CÁPSULAS  
DE HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE  
JUIZ DE FORA - MG**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutica.

DATA: 14 de outubro de 2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Fernanda Maria Pinto Vilela  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Ms. Cristiane Junqueira Ribeiro  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**JUIZ DE FORA – MG**

**2016**

*Dedico este trabalho à minha família, principalmente à minha mãe Iracema, ao Diego e aos meus amigos que sempre presentes, me incentivaram e apoiaram para que fosse possível a concretização de mais um conquista.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas do meu convívio que acreditaram e contribuíram, mesmo que indiretamente, para a conclusão deste curso.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, seu corpo docente, direção e administração por contribuírem para o meu crescimento profissional.

Aos meus pais, Iracema e Marcus que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À minha tia Iramar, pelo incentivo constante.

Aos meus irmãos Renata e João, pela companhia e paciência.

Ao Diego, pelo carinho e por aceitar a minha ausência quando necessário.

Aos amigos de São João, que mesmo de longe sempre torceram por mim.

Aos amigos do intercâmbio, pelos inesquecíveis momentos que passamos juntos.

Aos amigos da faculdade, agora de profissão, pela amizade, companheirismo e por esses anos intensos que passamos juntos.

À minha orientadora, Prof. Dra. Fernanda Maria Pinto Vilela, pela valiosa orientação no trabalho, pela receptividade quando a procurei para que me orientasse e pela confiança em mim depositada.

*“Todos os nossos sonhos podem se  
tornar realidade, se tivermos a  
coragem de persegui-los”  
(Walt Disney)*

## RESUMO

A hipertensão arterial (HA) apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, possuindo grande importância na área da saúde pública. Existem, basicamente, dois tipos de abordagens terapêuticas para o tratamento de HA: o tratamento não medicamentoso e o tratamento medicamentoso. Como o tratamento medicamentoso é específico para cada paciente, podem ser necessárias doses diferentes das apresentações comerciais existentes. A farmácia de manipulação é, então, uma alternativa para tratamentos específicos com doses individualizadas. A avaliação da qualidade de fármacos anti-hipertensivos manipulados é de fundamental importância no contexto atual, uma vez que as farmácias magistrais devem cumprir os requisitos básicos, conforme a legislação vigente, de segurança, qualidade e eficácia durante a manipulação de medicamentos para garantir a saúde dos pacientes. Diante disso, o presente trabalho determinou o peso médio, teor e tempo de desintegração de cápsulas de Hidroclorotiazida 25 mg provenientes de três farmácias magistrais, do município de Juiz de Fora - MG, a fim de verificar a qualidade desses medicamentos. Todas as amostras cumpriram com as especificações relativas a peso médio e tempo de desintegração. Entretanto, apenas uma amostra apresentou teor dentro da faixa de especificação. Conclui-se, desta forma, que é de fundamental importância que se escolha corretamente os excipientes, bem como haja protocolos padronizando a manipulação, o que permite uma reprodutibilidade dos resultados esperados. Além disso, torna-se necessária uma maior atenção às calibrações e/ou qualificações dos instrumentos de pesagem e treinamento dos técnicos, objetivando minimizar os erros, aumentando a segurança e eficácia dos produtos oferecidos à população.

**Palavras-chave:** hidroclorotiazida; controle de qualidade; cápsulas; anti-hipertensivo

## ABSTRACT

Hypertension represents a risk factor for the development of cardiovascular diseases, having great importance in public health. There are basically two types of therapeutic approaches to the treatment of hypertension: the non-drug treatment and drug treatment. As drug treatment is specific to each patient, it may be necessary different doses from the ones commercially available. The compounding pharmacy is then an alternative to specific treatments with individualized doses. The evaluation of the quality of compounded antihypertensive medicines is crucial in the current context, since the pharmacies must meet the basic requirements, according to the current legislation of safety, quality and efficacy during the compounding of medicines to ensure the health of patients. Therefore, this study determined the average weight content and disintegration time of Hydrochlorothiazide 25mg capsules from three compounding pharmacies from Juiz de Fora city - MG, in order to check the quality of these drugs. All samples complied with the specifications for average weight and disintegration time. However, only one sample showed content within the specified range. It is concluded, therefore, that it is of fundamental importance to choose correctly the excipients, as well as must have protocols standardizing the manipulation, which allows a reproducibility of the expected results. In addition, it is necessary to pay more attention to the calibrations and/or qualifications of the weighing instruments and training of technicians, in order to minimize errors, increasing the safety and efficacy of the products offered to the population.

**Key words:** hydrochlorothiazide; quality control; capsules; antihypertensive.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 –</b>	Estrutura química da hidroclorotiazida.....	20
<b>Figura 2 –</b>	Cápsula dura aberta e fechada.....	21
<b>Figura 3 –</b>	Encapsuladora manual.....	25
<b>Figura 4 –</b>	Cálculo do Desvio Padrão Relativo.....	27
<b>Figura 5 –</b>	Cálculo do Desvio Padrão do $P_{\text{Médio}}$ .....	28
<b>Figura 6 –</b>	Cálculo do $P_{\text{teórico}}$ .....	28
<b>Figura 7 –</b>	Cálculo do $Q_{\text{teor.mín}}$ .....	29
<b>Figura 8 –</b>	Cálculo do $Q_{\text{teor.máx}}$ .....	29
<b>Figura 9 –</b>	Desenho esquemático do aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em mm).....	30
<b>Figura 10 –</b>	Limites máximos e mínimos de variação de peso em relação ao peso médio seguindo o método farmacopeico.....	38
<b>Figura 11 –</b>	Limites máximos e mínimos de variação de peso em relação ao peso médio utilizando o método descrito no Formulário Nacional (2012).....	39



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 –</b>	Classificação da pressão arterial (>18 anos).....	16
<b>Tabela 2 –</b>	Modificações do estilo de vida no controle da pressão arterial.....	17
<b>Tabela 3 –</b>	Peso médio do conteúdo das cápsulas e variação percentual em relação ao peso médio.....	37
<b>Tabela 4 –</b>	Peso médio do conteúdo das cápsulas e variação percentual em relação ao peso médio (Formulário Nacional).....	38
<b>Tabela 5 –</b>	Valores obtidos no teste de desintegração.....	40
<b>Tabela 6 –</b>	Valores obtidos no doseamento das cápsulas por espectrofotometria UV.....	41

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ANFARMAG	Associação Nacional de Farmácias Magistrais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DPR	Desvio padrão relativo
HA	Hipertensão arterial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
mmHg	Milímetros de mercúrio
Nm	Nanômetro
PA	Pressão arterial
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	15
2.2. TRATAMENTO.....	16
2.2.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO .....	16
2.2.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO .....	17
2.2.3. HIDROCLOROTIAZIDA.....	19
2.3. MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS E ASPECTOS RELACIONADOS AO CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO.....	20
2.3.1. CÁPSULAS.....	21
2.3.1.1. CÁPSULAS DURAS.....	21
2.3.2. CARACTERÍSTICAS E PROBLEMAS NO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS DURAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS .....	22
2.3.2.1. PESAGEM.....	22
2.3.2.2. MISTURA DE PÓS.....	23
2.3.2.3. MATERIAL DE ENCHIMENTO .....	23
2.3.2.4. SELEÇÃO DO TAMANHO DA CÁPSULA .....	24
2.3.2.5. ENCHIMENTO DOS INVÓLUCROS DAS CÁPSULAS .....	24
2.3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS .....	26
2.3.3.1. PESO MÉDIO.....	27
2.3.3.2. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	29
2.3.3.3. DOSEAMENTO.....	30
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	32
3.1. OBJETIVO GERAL .....	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
4.1. MATERIAIS .....	33
4.1.1. Vidrarias.....	33
4.1.2. Equipamentos .....	33
4.1.3. Reagentes e Amostras.....	33
4.2. DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO.....	34
4.3. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	34
4.4. DETERMINAÇÃO DE TEOR .....	35

<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	36
5.1. DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO.....	36
5.2. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	40
5.3. DETERMINAÇÃO DE TEOR .....	41
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	41
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	43

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e doenças renais, sendo responsável pelas principais causas de morte no Brasil e no mundo. Apesar de ter havido grandes avanços no desenvolvimento de novos fármacos anti-hipertensivos a partir da década de 50, capazes de reduzir a pressão arterial, a HA continua sendo hoje, o maior problema de saúde pública, pelo fato de sua prevalência ter aumentado no mundo (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010; ANDERSON, 2015).

Existem, basicamente, dois tipos de abordagens terapêuticas para o tratamento de HA: o tratamento não medicamentoso e o tratamento medicamentoso. O primeiro consiste na modificação do estilo de vida, enquanto que o segundo lança mão da utilização de medicamentos anti-hipertensivos, que, aliado ao tratamento não medicamentoso visam à redução da pressão arterial (PA) (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010; VILARINHO et al, 2014).

Como o tratamento medicamentoso é específico para cada paciente, podem ser necessárias doses diferentes das apresentações comerciais existentes, especialmente para adequação da dose ideal na regularização da pressão arterial de cada paciente. A farmácia de manipulação é, então, uma alternativa para tratamentos específicos com doses individualizadas (KULKAMP, 2003).

Além de proporcionarem à população o acesso a fórmulas oficinais e personalizadas, muitas vezes, o medicamento manipulado apresenta um menor custo se comparado ao industrializado, o que faz com que cada vez mais consumidores busquem as farmácias magistrais como uma alternativa para aquisição de medicamentos. Isso resulta num crescente aumento da procura por medicamentos manipulados (JÚNIOR; ADAMS, 2004; PINHO et al, 2011).

Devido ao grande aumento na procura por este tipo de medicamento, cresceu-se também a preocupação em atender os requisitos de qualidade para o produto final manipulado. A avaliação da qualidade de fármacos anti-hipertensivos manipulados é de fundamental importância no contexto atual, uma vez que as farmácias magistrais devem cumprir os requisitos básicos, conforme a legislação vigente, de segurança, qualidade e eficácia durante a manipulação de medicamentos para garantir a saúde dos pacientes (SANTOS, 2014).

Desta maneira, os ensaios de controle de qualidade são importantes a fim de comprovar que os medicamentos manipulados possuem as características de um produto seguro, ou seja, foi preparado na dose estabelecida, com uniformidade de conteúdo, estabilidade e com as características organolépticas corretas (ANFARMAG, 2006). Portanto, o controle de qualidade é uma ferramenta indispensável para garantir a qualidade de medicamentos manipulados, assegurando a obtenção de um produto final seguro e eficaz.

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial que se caracteriza por níveis elevados e mantidos de pressão arterial e sua origem está relacionada a vários fatores, dentre os quais se destaca a idade, o sexo, a etnia, o consumo exagerado de álcool, o sedentarismo, a obesidade, ingestão de sódio e tabagismo (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010). A HA elevada provoca alterações patológicas na vasculatura do ventrículo esquerdo bem como hipertrofia do mesmo (GOODMAN & GILMAN, 2003). Por isso, constitui a principal causa de acidente vascular cerebral, leva a doenças das artérias coronárias e representa o principal fator contribuinte para a insuficiência cardíaca e insuficiência renal (GOODMAN & GILMAN, 2003; RANG et al., 2012).

Em 2000, foi prevista uma prevalência mundial de HAS em torno de 26%. Na América Latina, a HAS afeta mais de um terço da população. No Brasil, 21% dos diagnósticos de HAS correspondiam a pessoas com 20 anos ou mais e em 2011, esse valor subiu para quase 23% entre indivíduos com 18 anos. A previsão para 2025 é de que a prevalência mundial de HAS pode chegar a 29%, levando-se em consideração somente a composição etária e o aumento da população. Esse valor equivale a cerca de 1,56 bilhão de pessoas apresentando essa condição (FERREIRA; BARRETO; GIATTI, 2014).

As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão estabelecem valores de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou de PA diastólica  $\geq 90$  mmHg em medidas de consultório, nos quais pode-se definir a HAS. Para validar o diagnóstico, as aferições devem ser feitas, em condições ideais, de forma repetida, em pelo menos três ocasiões. Os limites de pressão arteriais considerados normais são arbitrários. A **Tabela 1** mostra a classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório, para indivíduos maiores de 18 anos.

**Tabela 1** – Classificação da pressão arterial (>18 anos).

<b>Classificação</b>	<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão diastólica (mmHg)</b>
<b>Ótima</b>	<120	<80
<b>Normal</b>	<130	<85
<b>Limítrofe</b>	130-139	85-89
<b>Hipertensão estágio 1</b>	140-159	90-99
<b>Hipertensão estágio 2</b>	160-179	100-109
<b>Hipertensão estágio 3</b>	≥180	≥110
<b>Hipertensão sistólica isolada</b>	≥140	<90

Fonte: VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão, 2010.

## 1.2. TRATAMENTO

Apesar do fato de a HA representar um grande problema de saúde pública, observa-se baixo controle da pressão arterial. Estudos realizados, na década de 2000, com populações americanas demonstraram que apenas 25% dos norte-americanos apresentavam controle pressórico satisfatório. Para os estudos realizados com brasileiros, esse valor é de apenas 20%. Tal controle depende da adesão do paciente ao tratamento, o qual se baseia em recursos farmacológicos e não farmacológicos (CAIXETA NETO; GONÇALVES; CARDOSO FILHO, 2014).

### 1.2.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso consiste na adoção de um estilo de vida saudável (V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2006), é de fundamental importância para a redução da PA, além de contribuir para prevenção de complicações (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os principais fatores a se modificar no cotidiano são os hábitos alimentares inadequados, principalmente ingestão excessiva de sal e baixo consumo de vegetais, sedentarismo, obesidade e consumo exagerado de álcool. (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010). A **Tabela 2** mostra resumidamente as modificações do estilo de vida e o seu efeito na diminuição da pressão arterial.



**Tabela 2** – Modificações do estilo de vida no controle da pressão arterial.

<b>Modificação</b>	<b>Redução</b>	<b>Recomendação</b>	<b>Redução aproximada na PAS*</b>
<b>Controle de peso</b>		Manter o peso corporal na faixa normal (índice de massa corporal entre 18,5 a 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	5 a 20 mmHg para cada 10 kg de peso reduzido
<b>Padrão alimentar</b>		Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais. Adotar dieta DASH	8 a 14 mmHg
<b>Redução do consumo de sal</b>		Reduzir a ingestão de sódio para não mais de 100 mmol/dia = 2,4 g de sódio (6 g de sal/dia = 4 colheres de café rasas de sal = 4 g + 2 g de sal próprio dos alimentos)	2 a 8 mmHg
<b>Moderação no consumo de álcool</b>		Limitar o consumo a 30 g/dia de etanol para os homens e 15 g/dia para mulheres	2 a 4 mmHg
<b>Exercício físico</b>		Habituar-se à prática regular de atividade física aeróbica, como caminhadas por, pelo menos, 30 minutos por dia, 3 a 5 vezes/semana	4 a 9 mmHg

**Fonte:** V Diretrizes Brasileira de Hipertensão, 2006.

\* Pode haver efeito aditivo para algumas das medidas adotadas.

### 1.2.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O objetivo primordial do tratamento da HA é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2006). Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

A abordagem terapêutica para o controle da PA consiste em utilizar a monoterapia inicial quando a hipertensão arterial estiver em estágio I e não tiver respondido ao tratamento não medicamentoso. Para os pacientes em estágios II e III pode-se considerar o uso de associações fixas de medicamentos anti-hipertensivos como terapia inicial (LOUREIRO; WAGNER, 2011). A associação farmacológica apresenta diversas vantagens se comparada à monoterapia como, por exemplo, o aumento da eficácia anti-hipertensiva resultante da combinação de fármacos, que agem por mecanismos de ação diferentes, além de haver uma diminuição dos efeitos adversos devido ao uso de doses menores, assim, melhorando a adesão ao tratamento (ANDERSON, 2015).

Os medicamentos anti-hipertensivos de uso corrente podem ser divididos em 6 grupos: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio e antagonistas do receptor de angiotensina II.

Os diuréticos, classe de referência desse estudo, são os mais utilizados pelo fato de possuírem boa eficácia terapêutica e baixo custo (PIMENTA, 2008). Estes fármacos têm ação direta sobre os rins, atuando de forma a aumentar a taxa do débito e volume urinário. Dessa forma, há uma conseqüente excreção de solutos pela urina, principalmente o sódio e o cloreto. Sua ação primária consiste na redução da reabsorção de sódio pelos túbulos, acarretando um maior débito de sódio (natriurese), o que leva a um maior débito de água (diurese), sendo o aumento da perda de água secundário à excreção aumentada de sódio (RANG et al., 2012; LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011).

Os diuréticos são subdivididos em três classes. Os diuréticos de alça são os mais potentes, capazes de causar a eliminação de 15 a 25% do sódio filtrado (RANG et al., 2012). Atuam reduzindo a reabsorção ativa no ramo ascendente espesso através da inibição do transportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  na membrana luminal. O representante principal da classe é a furosemida. (RANG et al., 2012; LONGO;

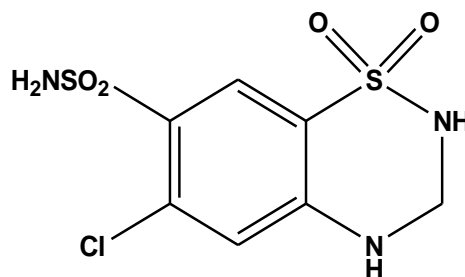
MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011). Os diuréticos tiazídicos são menos potentes que os diuréticos de alça. Atuam por meio da inibição do sistema de co-transporte tubular distal  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  através da ligação no sítio do  $\text{Cl}^-$ , assim provoca perda de íons sódio e cloreto na urina. O principal representante da classe é a hidroclorotiazida, fármaco de enfoque deste estudo (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011). Por fim, os poupadores de potássio que possuem baixa eficácia terapêutica, mas quando associados aos tiazídicos e aos diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2006). Tem sua ação localizada no néfron distal, onde ocorre baixa reabsorção de sódio, atuando sobre os túbulos e ductos coletores, inibindo a reabsorção de sódio através do bloqueio dos canais de sódio presentes no lúmen e diminuindo a eliminação de potássio (RANG et al.,2012).

### 1.2.3. HIDROCLOROTIAZIDA

A hidroclorotiazida, conforme **Figura 1**, é um diurético disponibilizado gratuitamente pelo SUS na forma de comprimidos de 12,5mg e 25mg (BRASIL, 2015). Atualmente existem 138 registros de medicamentos na ANVISA que utilizam tanto a hidroclorotiazida isolada ou em associações com outros fármacos. Na forma isolada é encontrada nas concentrações de 25mg e 50mg, e em associações pode ser encontrada nas concentrações de 6,25mg, 12,5mg, 25mg e 50mg (ANVISA, 2016). O medicamento de referência é o Clorana<sup>®</sup> (ANVISA, 2016).

É indicada como fármaco de primeira escolha para o controle da hipertensão arterial, além de também ser utilizada em casos de insuficiência cardíaca leve, edema resistente grave e na prevenção de cálculos renais (TAUFEMBACH, 2009).

Designada quimicamente como 6-Cloro-3,4-di-hidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido, possui fórmula e peso molecular de  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$  e 297,74 g/mol, respectivamente. Apresenta-se como um pó cristalino branco, muito pouco solúvel em água, solúvel em acetona, etanol e soluções alcalinas diluídas. É um ácido fraco, com  $\text{pK}_a = 7,9$  e coeficiente de partição  $\text{Log P} = -0,07$  (BRASIL, 2010b; BUENO; WEBER; MOREIRA, 2010; ROSA, 2005).



**Figura 1** – Estrutura química da hidroclorotiazida  
Fonte: ChemDraw Ultra 7.0

### 1.3. MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS E ASPECTOS RELACIONADOS AO CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/07, Farmácia é um estabelecimento responsável pela manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, comercialização de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. O farmacêutico, é o profissional habilitado a conhecer as formas farmacêuticas, a manipular as matérias-primas e a técnica correta para se conseguir um medicamento desejado, é também o responsável por toda a garantia e implementação da qualidade no setor magistral (BRASIL, 2007).

Os medicamentos manipulados seguem as recomendações previstas na RDC 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF).

A manipulação magistral de cápsulas permite a personalização da dosagem, muitas vezes por um custo inferior ao medicamento industrializado e também, permite a manipulação de associações de fármacos inexistentes no mercado farmacêutico (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008).

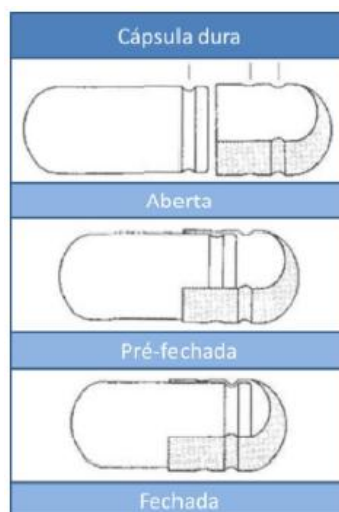
As cápsulas duras representam, hoje, uma das formas farmacêuticas mais manipuladas nas Farmácias Magistrais. Diante disso, para que se possa oferecer um produto final que não ofereça risco aos pacientes é de extrema importância que se consiga garantir a qualidade em todos os processos de manipulação (BENETTI, 2010).

### 1.3.1. CÁPSULAS

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais, as substâncias ativas adicionadas de adjuvantes ou não estão contidas em um invólucro solúvel duro ou mole. Podem apresentar diferentes tamanhos e formatos. Geralmente, o invólucro é formado por gelatina (BRASIL, 2010a), mas existem também os que são formados de derivados da celulose, polissacarídeos e amido (BENETTI, 2010).

#### 1.3.1.1. CÁPSULAS DURAS

São formadas por dois invólucros desmontáveis: o corpo e a tampa que são duas seções cilíndricas pré-fabricadas, com extremidades arredondadas (BRASIL, 2010). Durante o processo de manipulação, o corpo é preenchido com o pó, e então, a tampa é encaixada novamente (BENETTI, 2010).



**Figura 2** – Cápsula dura aberta e fechada.  
Fonte: DUTRA, 2012.

Existem diferentes tamanhos de cápsulas duras disponíveis (BENETTI, 2010; PINHEIRO, 2008). A escolha do tamanho dos invólucros ocorre de acordo com a quantidade de pó que se deseja encapsular. Segundo Benetti (2010), a densidade e compressibilidade do material de enchimento determinam, em grande parte, o volume de pó que será utilizado.

### 1.3.2. CARACTERÍSTICAS E PROBLEMAS NO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS DURAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

No preparo de cápsulas gelatinosas duras torna-se necessário o preenchimento dos invólucros, assim, é fundamental saber o volume ocupado pela substância a ser adicionada. Pinheiro (2008) esclarece que, geralmente, a quantidade de ativo prescrita é insuficiente para preencher o invólucro totalmente e, por isso, há a necessidade de adição de um pó inerte (excipiente). A utilização de excipientes, como materiais de preenchimento, garante uma boa homogeneidade durante o enchimento, facilita a manipulação e aumenta a estabilidade da formulação. Essa diluição entre ativo e excipiente deve ser feita de tal forma que o volume aparente da mistura possibilite o preenchimento perfeito dos invólucros escolhidos e que a quantidade de ativo, por dose, seja respeitada.

A uniformidade de dose das cápsulas duras depende da escolha dos invólucros, das características do produto que está sendo encapsulado e da técnica de mistura.

O processo de manipulação de cápsulas envolve a pesagem dos componentes da formulação, trituração ou tamisação, mistura, enchimento das cápsulas, limpeza externa, acondicionamento e rotulagem. São nas etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas em que há a maior ocorrência de desvios da qualidade (FERREIRA, 2008). Tanto a moagem quanto a tamisação são operações unitárias opcionais ao processo, pois dependem das características dos componentes das formulações ou do próprio processo de manipulação (BENETTI, 2010).

#### 1.3.2.1. PESAGEM

A pesagem exerce grande importância no processo de manipulação, uma vez que a segurança e eficácia do medicamento manipulado dependem da exatidão da dose (BENETTI, 2010).

A pesagem dos componentes da formulação deve ser realizada em balança analítica localizada em ambiente que não apresente correntes de ar e vibrações. Devem-se levar em consideração as conversões a serem feitas, como: a diluição,

fator de correção e fator de equivalência e, também, o número de cápsulas prescritas na receita (DUTRA, 2012).

Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros inerentes ao operador e a utilização de equipamentos danificados e sem calibração podem comprometer o processo de manipulação (BENETTI, 2010).

#### 1.3.2.2. MISTURA DE PÓS

O propósito da mistura de pós é a criação de um produto homogêneo, fator fundamental para a obtenção de doses uniformes em diversas formas farmacêuticas. Existem diferentes técnicas descritas na literatura para a mistura de pós (THOMPSON, 2006). Os mais utilizados na prática farmacêutica consistem no emprego da mistura em gral com pistilo, agitação em sacos plásticos ou o uso de equipamentos misturadores difusionais.

Segundo Le Hir (1997), para se evitar a separação de partículas, a mistura de pós com características semelhantes é o ideal. Dentre os fatores que contribuem para essa separação estão as diferenças de tamanhos das partículas, forma e densidade.

O método mais utilizado para a obtenção de misturas homogêneas é o método da diluição geométrica (THOMPSON, 2006). Neste método, o diluente é colocado em peso aproximadamente igual ao de ativo em um gral e misturado completamente por trituração. Seguidamente, é adicionado um volume aproximadamente igual ao da mistura obtida e a trituração é repetida. Esse processo é repetido até que todo diluente tenha sido incorporado (BENETTI, 2010).

Thompson (2006) afirma que apesar da inspeção visual do pó resultante ser importante, é muito difícil determinar se a mistura ocorreu corretamente, uma vez que diversos ativos e excipientes são pós brancos. Isso torna a determinação da uniformidade quase impossível.

#### 1.3.2.3. MATERIAL DE ENCHIMENTO

O enchimento dos invólucros é consideravelmente influenciado pelo material de enchimento utilizado. Pós com uma densidade elevada e com existência de pequenas forças de atração entre as partículas tendem a encher com facilidade os

invólucros. Já outros, desprovidos de tais propriedades escoam de forma irregular e lentamente para o interior das cápsulas. Desta forma, pós formados por partículas esféricas ou cúbicas não apresentam problemas de enchimento. Enquanto que os materiais úmidos, os cristais aciculares, os pós em que o volume livremente ocupado difere muito do volume real (amido, sulfato de bário), possuem dificuldade de escoamento provocando uma inexatidão no processo de enchimento (PRISTA et al., 2008).

A utilização de lubrificantes ou a formação de grânulos através de processos de granulação são formas de se tentar resolver problemas relacionados aos pós que apresentam dificuldade no processo de enchimento das cápsulas (PRISTA et al., 2008)

#### 1.3.2.4. SELEÇÃO DO TAMANHO DA CÁPSULA

A escolha do tamanho adequado da cápsula a ser utilizada é feita usando parâmetros de densidade dos pós e o volume das cápsulas (CORREIA; SILVA, 2010).

Geralmente, as unidades das substâncias nas formulações são expressas em massa e os invólucros têm suas capacidades medidas em volume, assim utiliza-se o conceito de densidade aparente para realizar a conversão da unidade de massa em volume (PINHEIRO, 2008).

Nas farmácias de manipulação, o volume aparente de cada pó é medido utilizando-se uma proveta graduada de pequeno diâmetro. Mede-se então o volume ocupado por um grama de pó. A densidade aparente é obtida através da divisão da massa pelo volume ocupado pelo pó na proveta. Assim, para selecionar a cápsula desejada faz-se a soma das densidades aparentes de todos os componentes da formulação (PRISTA et al., 2008).

#### 1.3.2.5. ENCHIMENTO DOS INVÓLUCROS DAS CÁPSULAS

A técnica de enchimento de cápsulas, na farmácia magistral, pode ocorrer manualmente ou de forma semiautomática (PRISTA et al., 2008).



Farmácias de pequeno porte utilizam encapsuladoras manuais pelo fato de serem mais adequadas à demanda de produção e por ocuparem um espaço pequeno (PINHEIRO, 2008).

O método de enchimento por nivelamento manual é feita em uma encapsuladora composta de duas placas de acrílico ou PVC. Uma das placas apresenta inúmeros orifícios, que podem variar de 60 a 600 perfurações, dependendo da capacidade do equipamento. O diâmetro de cada orifício corresponde ao da especificação de determinado tamanho de corpo de cápsula. A outra placa inferior à que contém tais orifícios, funciona como suporte para os corpos das cápsulas vazias que são introduzidas abertas nos orifícios da placa superior. Para dar seguimento ao processo de enchimento, o pó é colocado sobre a placa e espalhado uniformemente utilizando-se uma espátula. O pó cai, pela força da gravidade, e é depositado no interior das cápsulas. Geralmente é necessário realizar um movimento vibratório no equipamento ou, ainda, pressionar o pó contra as cápsulas com um bastão de material inerte para que todas as cápsulas sejam completamente preenchidas (FUTURO; SILVA, 2007).



**Figura 3**–Encapsuladora Manual

**Fonte:** <http://www.labstore.com.br/products/Encapsulador-Manual-com-Borda-em-Alum%C3%ADnio.html>

À medida que essas encapsuladoras manuais são utilizadas, podem surgir problemas no processo de enchimento das cápsulas, uma vez que as placas de PVC empenam ou sofrem abaulamento, impossibilitando o encaixe perfeito dos corpos das cápsulas nos orifícios das placas. Isso dificulta o espalhamento do pó e resulta em uma não uniformidade de peso entre as cápsulas, conseqüentemente não há uniformidade de dose (PINHEIRO, 2008).

Existem equipamentos que são utilizados no setor industrial que separam automaticamente as tampas dos corpos das cápsulas vazias, depositam o pó no corpo, tampam, fecham e selam as cápsulas. A produtividade desses equipamentos pode chegar até 165.000 cápsulas/hora (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2007).

### 1.3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS

O controle de qualidade de matérias- prima é uma ferramenta indispensável na qualidade de medicamentos. Pelo fato de apresentar alto custo, necessidade de adequação de área física, compra de equipamentos e treinamento constante de pessoal, há uma barreira que dificulta sua execução nas farmácias de manipulação, que muitas vezes, não apresentam recursos necessários para tais práticas.

Para garantir a qualidade e segurança dos produtos manipulados, a ANVISA publicou a atual norma que regulamenta o setor, a RDC 67/07 e sua atualização, a RDC 87/08, que fixa os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e homeopáticas (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

De acordo com a RDC 67/07, as farmácias magistrais devem realizar para todas as preparações magistrais de sólido (cápsulas), no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio que apesar apresentarem grande relevância, avaliam apenas a uniformidade no preenchimento das cápsulas com a mistura de pós (fármacos + excipientes). Contudo, estes testes não são capazes de oferecer dados sobre a homogeneidade da mistura após o encapsulamento, já que não há determinação de teor (ANDERSON, 2015).

Visando a garantia do processo magistral, a RDC 87/08 prevê o monitoramento de formas sólidas e cita que devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, a cada dois meses, de fórmulas farmacotécnicas que apresentam ativo(s) em quantidade igual ou inferior a 25 miligramas, priorizando os que contém quantidade igual ou inferior a 5 miligramas. A ANVISA estabelece ainda que tais testes podem ser executados em laboratório analítico próprio ou terceirizado, preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde – REBLAS (BRASIL, 2008).

### 1.3.3.1. PESO MÉDIO

O teste de peso médio deve ser realizado em todas as fórmulas de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais (BRASIL, 2007).

Segundo o método descrito na Farmacopeia Brasileira (2010), deve-se pesar individualmente 20 cápsulas, cheias e, posteriormente, vazias para se calcular o peso médio. Os limites aceitáveis de variação de peso podem ser de 10%, caso o peso médio seja menor ou igual a 300mg e 7,5% caso o peso médio seja maior que 300 mg.

No entanto, o método farmacopeico, na prática, trata-se de um teste destrutivo, sendo na maioria das vezes, inviável o seu uso em farmácias magistrais. Assim, o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012) estabelece um método de natureza não destrutiva para a determinação de peso médio em cápsulas duras. De acordo com o Formulário Nacional (2012), três parâmetros devem ser determinados para análise do produto: peso médio das cápsulas manipuladas ( $P_{\text{Médio}}$ ), desvio padrão relativo (DPR) e variação do conteúdo teórico (%).

Para o cálculo do peso médio, pesam-se, individualmente, dez unidades de cápsulas manipuladas íntegras e determina-se a média aritmética do peso das dez unidades pesadas (BRASIL, 2012). Os limites de variação de peso entre as cápsulas são os mesmos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010a).

O Desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4%. O DPR é calculado conforme a equação descrita na **Figura 4**:

$$DPR = \frac{DP}{P_{\text{Médio}}} \times 100$$

**Figura 4** – Cálculo do Desvio Padrão Relativo.

Fonte: BRASIL, 2012.

Onde:

DP = desvio padrão  $P_{\text{Médio}}$

O desvio padrão do Peso médio ( $P_{\text{Médio}}$ ) é calculado aplicando-se a equação descrita na **Figura 5**:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{\text{cáps.i}} - P_{\text{Médio}})^2}{n-1}}$$

**Figura 5** – Cálculo do Desvio Padrão do  $P_{\text{Médio}}$ .

Fonte: BRASIL, 2012.

em que:

$P_{\text{cáps.i}}$  = peso de cada unidade de cápsulas manipuladas.

$n$  = número de cápsulas duras manipuladas empregadas na determinação do peso médio.

O valor teórico máximo e mínimo do conteúdo das cápsulas permite obter uma estimativa da variação aceitável de peso das cápsulas, levando-se em consideração que a mistura de pó encapsulada está homogênea. Desta forma, se a mistura foi feita de acordo com as Boas Práticas de Manipulação, pode-se inferir que a quantidade de fármaco esteja distribuída uniformemente entre as cápsulas e, portanto, a variação aceitável de conteúdo deve estar contida no intervalo de 90 a 110%. Para determinar a variação do conteúdo teórico nas cápsulas, é preciso determinar o peso médio das cápsulas vazias ( $P_{\text{Médio-cáps.vazias}}$ ) e o peso teórico das cápsulas ( $P_{\text{teórico}}$ ) (BRASIL, 2012).

Obtem-se o peso médio das cápsulas vazias ( $P_{\text{Médio-cáps.vazias}}$ ) através da pesagem de 20 cápsulas vazias e posteriormente, calculando-se a média aritmética entre elas (BRASIL, 2012).

Através da soma do  $P_{\text{Médio-cáps.vazias}}$  e dos pesos teóricos dos excipientes e fármacos que compõe a fórmula, obtém-se o valor equivalente ao peso teórico das cápsulas ( $P_{\text{teórico}}$ ). A equação está descrita na **Figura 6**:

$$P_{\text{teórico}} = P_{\text{Médio-cáps.vazias}} + P_{\text{excipientes}} + P_{\text{fármacos}}$$

**Figura 6** – Cálculo do  $P_{\text{teórico}}$ .

Fonte: BRASIL, 2012.

Para definir a variação teórica de conteúdo das cápsulas é necessário determinar a quantidade teórica mínima de pó ( $Q_{\text{teor.mín.}}$ ), que leva em consideração o peso da cápsula mais leve e a quantidade teórica máxima de pó ( $Q_{\text{teor.máx.}}$ ), que utiliza o peso da cápsula mais pesada. As equações para o cálculo de  $Q_{\text{teor.mín.}}$  e  $Q_{\text{teor.máx.}}$  estão descritas nas **Figuras 7 e 8**, respectivamente:

$$Q_{teor.mín.} = \frac{P_{cápsulamaisleve}}{P_{teórico}} \times 100$$

**Figura 7** – Cálculo do  $Q_{teor.mín.}$   
**Fonte:** BRASIL, 2012

$$Q_{teor.máx.} = \frac{P_{cáps.maispesada}}{P_{teórico}} \times 100$$

**Figura 8** – Cálculo do  $Q_{teor.máx.}$   
**Fonte:** BRASIL, 2012

Onde:

$P_{cápsulamaisleve}$  = é o menor peso individual observado na pesagem das cápsulas manipuladas para determinação de Peso médio.

$P_{cápsulamaispesada}$  = é o maior peso individual observado na pesagem das cápsulas manipuladas para determinação de Peso médio.

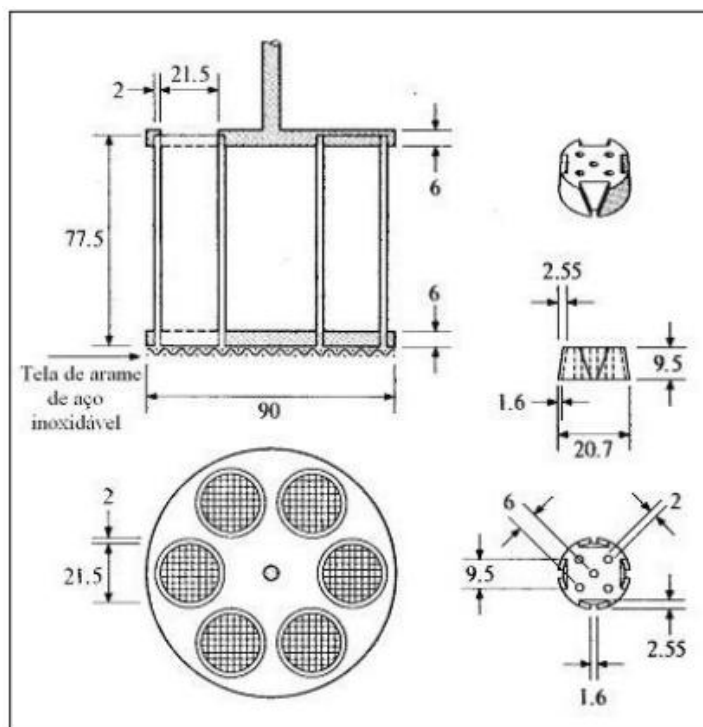
#### 1.3.3.2. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O ensaio de desintegração tem como objetivo avaliar o tempo com que uma forma farmacêutica sólida (comprimido ou cápsula) se desintegra em pequenos fragmentos ou partículas finas. Este teste, entretanto, não determina a quantidade de fármaco dissolvida no meio (MENDONÇA, 2010).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010a) a desintegração é o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. São consideradas, também, como desintegradas as unidades que se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável.

O aparelho utilizado para o ensaio consiste em um sistema de cestas e tubos, um recipiente para se realizar a imersão (cuba), um termostato para manter a temperatura do banho constante em  $37 \pm 1^\circ \text{C}$  e um mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão a uma frequência constante. Se necessário deve ser adicionado, em cada tubo, um disco cilíndrico transparente para proporcionar movimento semelhante ao peristáltico durante a movimentação dos comprimidos ou cápsulas no interior dos tubos. Cada disco possui cinco orifícios

e sua lateral possui quatro mossas, em forma de V (BRASIL, 2010a; MENDONÇA 2010)



**Figura 9** – Desenho esquemático do aparelho para desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em mm).

Fonte: BRASIL, 2010a.

### 1.3.3.3. DOSEAMENTO

O doseamento da quantidade de fármaco nos medicamentos é um teste muito importante para avaliar a qualidade do mesmo, uma vez que avalia o teor de princípio ativo presente na preparação farmacêutica para verificar se o medicamento contém a quantidade declarada de princípio ativo.

A seleção de uma metodologia adequada para quantificação de um ativo depende de diversos fatores, tais como: natureza do fármaco, complexidade da formulação, pureza e quantidade da amostra. Além disso, devem ser levados em conta as disponibilidades econômicas, de equipamentos e reagentes (BATISTELA; LAPORTA; SANTOS, 2013).

O método espectrofotométrico na região do ultravioleta para determinação quantitativa de um fármaco é muito vantajoso, em algumas situações, tendo em vista sua rapidez, simplicidade e baixo custo (RIBEIRO, 2005).

A espectrofotometria é fundamentada na lei de Lambert-Beer, que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido,

líquido ou gasoso, nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético. Quando um composto é analisado por espectrofotometria ele absorve luz e é essa absorção que irá determinar sua concentração, uma vez que a absorbância é diretamente proporcional à sua concentração (POZZI, 2007; SILVA, 2013).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

O presente estudo teve como objetivo analisar cápsulas de hidroclorotiazida 25mg advindas de três farmácias magistrais, do município de Juiz de Fora- MG, com a finalidade de avaliar se as mesmas atendem aos parâmetros de peso médio, desintegração e teor.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar o peso médio utilizando os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) e no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012);
- Determinar o tempo de desintegração;
- Determinar o teor de hidroclorotiazida nas cápsulas manipuladas.



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. MATERIAIS

##### 3.1.1. Vidrarias

Balão volumétrico de 100 mL calibrado;

Béquer de 100 mL;

Espátulas;

Graal e pistilo de porcelana;

Funil de plástico;

Papel de filtração;

Papel de pesagem;

Erlenmeyer de 250 mL.

##### 3.1.2. Equipamentos

Balança analítica Gehaka modelo AG200;

Agitador Magnético Tecnal modelo TE085;

Espectrofotômetro UV/VIS Micronal modelo B582 e cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm;

Desintegrador de comprimidos e cápsulas Nova Ética modelo 301-AC.

##### 3.1.3. Reagentes e Amostras

O reagente utilizado foi uma Solução de Hidróxido de Sódio 0,1M.

Foi utilizada como padrão uma matéria-prima de hidroclorotiazida cedida pela Farmácia Universitária da Universidade Federal de Juiz de Fora de potência 99,8% conforme declarado no certificado de análise do fabricante.

Foram adquiridas 40 cápsulas de hidroclorotiazida de 25mg, provenientes de três farmácias de manipulação da cidade de Juiz de Fora – MG, no período de 3 a 10 de janeiro. As amostras foram identificadas como: A, B e C. Os testes de peso médio, desintegração e doseamento foram realizados no Laboratório de Controle de

Qualidade da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

### 3.2. DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

O peso médio das cápsulas foi determinado através de dois métodos diferentes. O primeiro utilizado foi o descrito na Farmacopeia Brasileira (2010) e o segundo foi realizado conforme exposto no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012). Primeiramente, conforme especificado na Farmacopeia Brasileira (2010) pesaram-se individualmente 20 cápsulas, o conteúdo de cada uma foi removido, as cápsulas vazias foram limpas adequadamente e pesadas individualmente. O peso do conteúdo de cada cápsula foi obtido pela diferença entre o peso da cápsula cheia e o peso da mesma cápsula vazia. Como critérios de aprovação, tolerou-se não mais que duas unidades fora do limite de variação de  $\pm 10\%$ , em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. O peso médio foi calculado para todas as amostras (A, B e C).

Seguindo o método descrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012) pesaram-se individualmente 10 unidades de cápsulas íntegras, calculou-se o peso médio e o desvio padrão relativo. Os critérios de aprovação para o peso médio são os mesmos especificados pela Farmacopeia Brasileira (2010). Adicionalmente, o método do Formulário Nacional (2012) descreve que o desvio padrão relativo calculado não deve ser superior a 4%. O cálculo da variação do conteúdo teórico das cápsulas não foi realizado devido à ausência dos dados de peso teórico das cápsulas.

### 3.3. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração foi realizado com 6 cápsulas de cada farmácia de manipulação avaliada no presente estudo (A, B e C). As cápsulas foram adequadamente distribuídas nas cestas do equipamento e o líquido de imersão utilizado foi água mantida a  $37 \pm 1$  °C. Acionou-se o aparelho e após 45 minutos

avaliou-se se todas as cápsulas estavam desintegradas, ou se restaram, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole (BRASIL, 2010a).

#### 3.4. DETERMINAÇÃO DE TEOR

A análise de doseamento foi realizada de acordo com a monografia específica de hidroclorotiazida comprimidos contida na Farmacopeia Brasileira (2010). Removeu-se o conteúdo de pó de 10 cápsulas e homogeneizou-se. Pesou-se, exatamente, o equivalente a cerca de 30 mg de hidroclorotiazida, transferidos para balão volumétrico de 100 mL. Adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1M e agitou-se durante 20 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se. A solução foi diluída com água de modo a obter concentração final de 0,0015mg/mL. A solução padrão foi preparada nas mesmas condições da amostra. As análises foram realizadas em duplicata e as leituras foram feitas em espectrofotômetro Micronal, no comprimento de onda de 273nm. Utilizou-se água para ajuste do zero. A faixa de teor adotada foi de 93 a 107%, especificada na monografia do produto hidroclorotiazida comprimidos.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

Os resultados da determinação de peso médio, conforme o método descrito na Farmacopeia Brasileira (2010), das 20 cápsulas de cada farmácia analisada, bem como a variação do peso, em relação ao peso médio calculado, estão apresentados na **Tabela 3**.

**Tabela 3** – Peso médio do conteúdo das cápsulas e variação percentual em relação ao peso médio.

Amostra	Farmácia A		Farmácia B		Farmácia C	
	Peso (mg)	Variação (%)	Peso (mg)	Variação (%)	Peso (mg)	Variação (%)
1	123,6	4,34	108,5	5,45	145,8	1,90
2	117,8	0,56	114,3	0,39	149,9	0,86
3	118,0	0,39	118,8	3,53	149,2	0,39
4	112,1	5,37	120,5	5,01	150,5	1,26
5	120,7	1,89	121,0	5,45	152,8	2,81
6	117,9	0,47	114,3	0,39	146,9	1,16
7	117,8	0,56	114,0	0,65	150,1	1,00
8	119,8	1,13	114,4	0,31	148,1	0,35
9	116,8	1,40	103,1	10,15	150,7	1,40
10	122,7	3,58	119,6	4,23	148,5	0,08
11	116,2	1,91	111,9	2,48	148,1	0,35
12	119,5	0,88	114,0	0,65	151,8	2,14
13	120,3	1,55	115,0	0,22	147,7	0,62
14	122,4	3,33	114,3	0,39	145,6	2,03
15	118,8	0,29	110,9	3,36	153,2	3,08
16	118,8	0,29	116,2	1,26	147,9	0,48
17	120,0	1,30	122,1	6,41	143,2	3,65
18	113,0	4,61	118,4	3,18	148,2	0,28
19	113,9	3,85	108,7	5,27	146,7	1,29
20	119,2	0,62	115,0	0,22	147,5	0,75
<b>Peso Médio</b>	<b>118,46</b>		<b>114,75</b>		<b>148,62</b>	

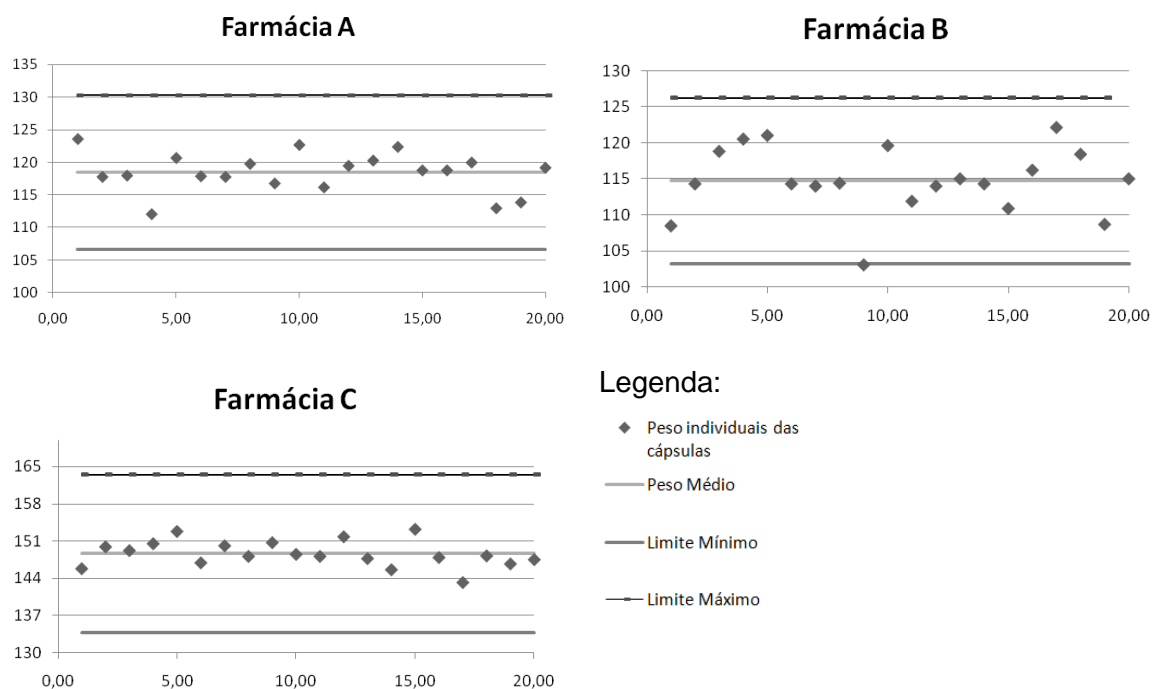
<b>Limites mín. e máx.</b>	<b>106,62</b>	<b>103,27</b>	<b>133,76</b>
<b>de variação permitida</b>	<b>130,31</b>	<b>126,22</b>	<b>163,48</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2016.

A determinação e os ajustes dos pesos das cápsulas, ao longo do processo de encapsulamento, são procedimentos importantes, uma vez que cada unidade deve conter uma quantidade específica de princípio ativo dentro da formulação do medicamento proposto.

Os resultados obtidos indicam conformidade quanto ao teste. Todas as formulações apresentaram-se dentro da faixa especificada, seguindo o limite de variação permitido para cápsulas duras, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), que é de  $\pm 10\%$  para cápsulas com peso médio inferior a 300mg, podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora dessa faixa, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas para o limite de variação farmacopeico.

Na **Figura 10** estão descritos os gráficos obtidos para avaliação de peso médio das amostras analisadas. Além disso, é possível visualizar os limites máximos e mínimos de variação de peso estabelecidos para cada uma delas.



**Figura 10** – Limites máximos e mínimos de variação de peso em relação ao peso médio seguindo o método farmacopeico.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2016.

Os resultados da determinação de peso médio obtidos conforme o método descrito no Formulário Nacional (2011), bem como a variação do peso em relação ao peso médio calculado estão apresentados na **Tabela 4**.

**Tabela 4** – Peso médio das cápsulas e variação percentual em relação ao peso médio (Formulário Nacional).

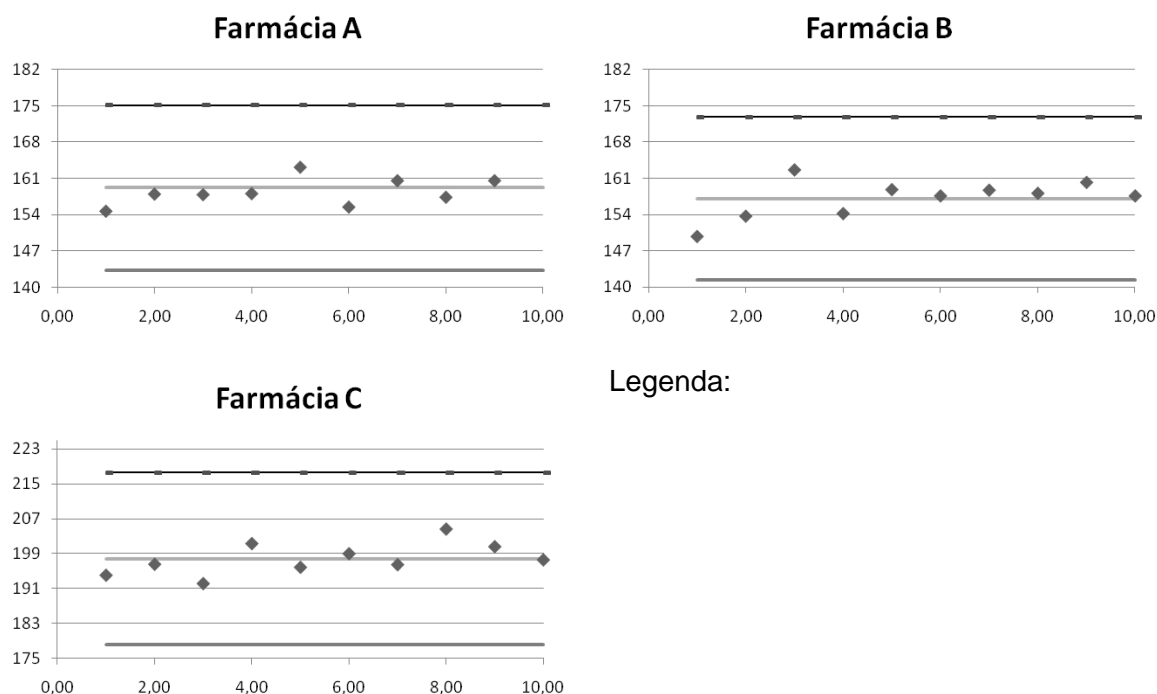
<b>Amostra</b>	<b>Farmácia A</b>		<b>Farmácia B</b>		<b>Farmácia C</b>	
	<i>Peso (mg)</i>	<i>Variação (%)</i>	<i>Peso (mg)</i>	<i>Variação (%)</i>	<i>Peso (mg)</i>	<i>Variação (%)</i>
<b>1</b>	166,2	4,38	149,8	4,66	194,1	1,89
<b>2</b>	154,7	2,84	153,7	2,18	196,6	0,63
<b>3</b>	158	0,77	162,6	3,48	192,2	2,85
<b>4</b>	157,9	0,83	154,2	1,86	201,3	1,75
<b>5</b>	158,1	0,70	158,8	1,06	195,9	0,98
<b>6</b>	163,2	2,50	157,6	0,30	199,0	0,59
<b>7</b>	155,5	2,34	158,7	1,00	196,5	0,68
<b>8</b>	160,6	0,87	158,1	0,62	204,6	3,42
<b>9</b>	157,4	1,14	160,2	1,95	200,6	1,40

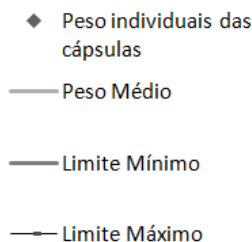
<b>10</b>	160,6	0,87	157,6	0,30	197,6	0,12
<b>Peso Médio</b>	159,22		157,13		197,84	
<b>Limites mín. e máx.</b>	<b>143,30</b>		<b>141,42</b>		<b>178,06</b>	
<b>de variação permitida</b>	<b>175,14</b>		<b>172,84</b>		<b>217,62</b>	
<b>Desvio Padrão Relativo (%)</b>	2,20		2,32		1,84	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Observou-se que todas as cápsulas provenientes das três farmácias obedeceram aos limites especificados pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012). Além disso, todas apresentaram DPR inferior a 4%. Entretanto, levando-se em consideração que de acordo com o método preconizado pelo Formulário Nacional (2012), deve-se analisar além do peso médio e do DPR, a variação do conteúdo teórico das cápsulas. Contudo, pelo fato de as amostras terem sido obtidas de estabelecimentos comerciais, não foram fornecidos os dados de peso médio das cápsulas vazias e pesos teóricos de adjuvantes e fármacos que compõem a fórmula. Desta forma, não foi possível calcular a variação do conteúdo teórico das cápsulas.

Na **Figura 11** estão descritos os gráficos obtidos para avaliação de peso médio das amostras analisadas. Além disso, é possível visualizar os limites máximos e mínimos de variação de peso estabelecidos para cada uma delas





**Figura 11** – Limites máximos e mínimos de variação de peso em relação ao peso médio utilizando o método descrito no Formulário Nacional (2012).

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2016.

#### 4.2. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Geralmente, ensaios de desintegração são utilizados para correlacionar o comportamento de comprimidos/cápsulas *in vivo*. Entretanto, conformidade com as especificações não garantem a cedência ou absorção aceitável do fármaco *in vivo*, nem do seu efeito clínico. Além disso, são realizados para verificar a importância potencial das variáveis da formulação e de processamento sobre as propriedades biofarmacêuticas de comprimidos/cápsulas, bem como procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade das formas farmacêuticas sólidas (SANTOS, 2014).

Todas as amostras submetidas ao teste de desintegração cumpriram a especificação estabelecida pela Farmacopeia Brasileira (2010), estando completamente desintegradas ao final de 45 minutos, segundo demonstrado na **Tabela 5**.

**Tabela 5** – Valores obtidos no teste de desintegração.

<b>Amostras</b>	<b>Tempo de desintegração (min)</b>
Farmácia A	8:11
Farmácia B	6:44
Farmácia C	8:34

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2016.

O tempo de desintegração das 3 amostras testadas apresentou valores bem próximos, no entanto, estas pequenas variações entre elas podem estar relacionadas às diferentes condições de armazenamento dos invólucros de gelatina em cada estabelecimento de manipulação. Esse produto, durante o armazenamento, pode absorver umidade do ambiente com conseqüente aumento de seu tamanho. Podem também perder água em situações de baixa umidade, o que leva ao



ressecamento do invólucro. Essas variações podem influenciar no processo de enchimento das cápsulas e ainda no seu desempenho no momento da desintegração (SANTOS, 2014). Além disso, pode-se sugerir a utilização de diferentes excipientes na composição da fórmula, em cada farmácia magistral.

#### 4.3. DETERMINAÇÃO DE TEOR

O ensaio de doseamento é importante para determinar a quantidade de fármaco contido em um medicamento. A administração de um medicamento com concentração de fármaco acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode representar um risco de intoxicação ou ineficiência terapêutica para o paciente (PERES, 2013).

Na determinação quantitativa, verificou-se que os teores médios de hidroclorotiazida obtidos para as Farmácias A e B encontraram-se um pouco abaixo da faixa de 93,0 a 107%, da quantidade declarada do fármaco. Já para a Farmácia C, os resultados apresentados estão dentro do valor especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010), conforme **Tabela 6**.

**Tabela 6** – Valores obtidos no doseamento das cápsulas por espectrofotometria UV.

<i><b>Amostras</b></i>	<i><b>Teor (%)</b></i>
Farmácia A	91,1
Farmácia B	92,1
Farmácia C	93,3

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2016.

A metodologia empregada no presente estudo não possibilita identificar a possível causa desse desvio, uma vez que as cápsulas foram produzidas por um estabelecimento farmacêutico o qual não houve acesso aos procedimentos produtivos.

Diante disso, o que pode se sugerir é que os teores abaixo dos valores especificados podem estar relacionados principalmente à pesagem inexata do princípio ativo e à mistura não homogênea dos pós.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas de hidroclorotiazida analisadas, das farmácias A, B e C foram aprovadas nos ensaios de peso médio e desintegração. Entretanto, apenas a amostra da farmácia C foi aprovada nos ensaios de doseamento. As cápsulas das farmácias A e B apresentaram teores inferiores à especificação farmacopeica. Além disso, devido à insuficiência de dados não foi possível concluir o ensaio de peso médio seguindo o método do Formulário Nacional (2012). Contudo as amostras das três farmácias foram aprovadas no ensaio para determinação de peso médio seguindo o método farmacopeico.

Levando-se em consideração que o processo de manipulação de cápsulas em farmácias magistrais é, na maioria das vezes, realizado através do método de nivelamento em encapsuladoras manuais, é de fundamental importância que se escolha corretamente os excipientes, bem como haja protocolos padronizando a manipulação, o que permite uma reprodutibilidade dos resultados esperados. Além disso, torna-se necessária uma maior atenção às calibrações e/ou qualificações dos instrumentos de pesagem e treinamento dos técnicos, objetivando minimizar os erros, aumentando a segurança e eficácia dos produtos oferecidos à população.

## 6. REFERÊNCIAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANDERSON, J. F. F. **Desenvolvimento e validação de método analítico por CLAE para determinação quantitativa de anti-hipertensivos e estudo de interação entre componentes da formulação**. 2015. 94f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS. 2015.

ANDERSON, J. F. F. **Desenvolvimento e validação de método analítico por CLAE para determinação quantitativa de anti-hipertensivos e estudo de interação entre componentes da formulação**. 2015. 94f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS. 2008.

ANFARMAG. **Controle de Qualidade na Farmácia Magistral** - Especificação de Matérias primas, Leitura Crítica dos Certificados de Análise. 2006

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta de Produtos: Medicamentos**. Disponível em: <[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp)>. Acesso em: 15 de maio. 2016.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista A de Medicamentos de Referência**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/53a855004bf5636284e5ff9668e712fa/Lista+A+15-4-2016.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 17 de maio. 2016.

AZEVEDO, R. C. P.; RIBEIRO, G. P.; ARAÚJO, M. B. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Alfenas, MG, v. 44, n. 2, p. 261-269, abr/jun. 2008.

BATISTELA, C. G.; LAPORTA L. V.; SANTOS, M. R. Determinação quantitativa de gliclazida em comprimidos por espectrofotometria no ultravioleta. **Revista de Ciências da Saúde**, Santa Maria, RS, v. 14, n. 1, p. 47-59, 2013.

BENETTI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. 2010. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. 2010.

BONFILIO, R., et al. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Alfenas, MG, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. Brasília: Anvisa, 2010a, 524 p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf)>. Acesso em: 31 abril 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, volume 2. Brasília: Anvisa, 2010b, 808 p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf)>. Acesso em: 13 abril 2016.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 224p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202\\_Revisao\\_2\\_COFAR\\_setembro\\_2012\\_atual.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf)>. Acesso em: 07 de janeiro de 2016.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007 – **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**. Disponível em: [https://www.farmacia.ufg.br/up/130/o/RDC\\_87\\_de\\_2008.pdf](https://www.farmacia.ufg.br/up/130/o/RDC_87_de_2008.pdf)>. Acesso em: 20 de maio de 2016.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008 – **Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias**. Disponível em: <[https://www.farmacia.ufg.br/up/130/o/RDC\\_87\\_de\\_2008.pdf](https://www.farmacia.ufg.br/up/130/o/RDC_87_de_2008.pdf)>. Acesso em: 15 de maio de 2016.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. 9ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. 228 p.

BUENO, C. S.; WEBER, D.; MOREIRA, A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Revista Brasileira de Farmácia**, Ijuí, RS, v. 91, p. 126-132, 2010.

CAIXETA-NETO, A. G.; GONCALVES, A. C.; CARDOSO FILHO, G. M. Perfil dos medicamentos anti-hipertensivos utilizados por pacientes atendidos em uma unidade básica de saúde de patrocínio-MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, MG, v. 11, p. 311-315, jan. 2014.

CORREIA, J. M. S.; SILVA, R. F. Estudo da avaliação e rendimento do processo de manipulação de medicamentos na forma cápsulas gelatinosas. In: **VI Congresso Nacional de excelência em gestão**. Niterói, RJ, 2010. p 11.

DUTRA, V. **Dossiê técnico - manipulação de cápsulas**. Rio de Janeiro: Rede de Tecnologia e Inovação, 2012.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora, 2008. p. 96-139. v.1.

FERREIRA, R. A.; BARRETO, S. M.; GIATTI, L. Hipertensão arterial referida e utilização de medicamentos de uso contínuo no Brasil: um estudo de base populacional. **Caderno de saúde pública**, Rio de Janeiro, RJ, v.30, n. 4, p.815-826, abr. 2014.

FUTURO, D. O.; SILVA, R. F. Uso de Ferramentas de Controle Estatístico para o entendimento do processo de produção de cápsulas em farmácias magistrais. **XXVII Encontro nacional de engenharia de produção**. Foz do Iguaçu, PR, 2007. p. 10.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.

JÚNIOR, S. M.; ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Infarma**, Passo Fundo, RS, v.16, n. 1-2, jan./fev. 2004. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/82/i05-infarma\\_005.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/82/i05-infarma_005.pdf)>. Acesso em: 24 de maio.2016.

KULKAMP, I. C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 230f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC. 2003.

LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6. ed. rev. e ampl. São Paulo: Andrei, 1997.

LONGO, M. A. T.; MARTELLI, A.; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, RJ, v. 14, n. 2, p. 271-284, 2011.

LOUREIRO, W. R. M.; WAGNER, R. Alisquireno: uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da hipertensão. **Cadernos da Escola de Saúde**, Centro Universitário Autônomo do Brasil, Paraná, PR, v. 1, n. 5, p. 155-168, 2011.

MENDONÇA, C. F. V. **Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado à cápsulas de gelatina dura gastroresistentes em escala magistral**. 2010. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP. 2010.

PERES, F. G. **Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg**

**referência, genérico e similar.** 2013. 121f. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Farmácia, Universidade Brasília. Brasília, DF. 2013.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, SP, v. 15, n. 3, p. 166-167, jun. 2008.

PINHEIRO, G. M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras.** 2008. 124f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ. 2008.

PINHO, J. J. R. G. et al. Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina. **HU Revista**, Juiz de Fora, MG, v. 37, n. 1, p. 69-76, jan. /mar. 2011.

POZZI, A. C. S. **Desenvolvimento de métodos de análise espectrofotométrica de flavonóides do “maracujá”. (*Passiflora alata e Passiflora edulis*).** 2007. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo. São Carlos, SP. 2007.

PRISTA, L. N., et al. **Tecnologia Farmacêutica.** 7.ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2008. v. 1.

RANG, H.P., et al. **Farmacologia.** 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIBEIRO, A. F. **Análise titulométrica e cromatográfica de alendronato de sódio – matéria-prima e produto acabado.** 2005. 126f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ. 2005.

ROSA, T. C. C. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos.** 2005. 81f. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ. 2005.

SANTOS, B. W. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais.** 2014. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF. 2014

SILVA, M. L. **Aplicação da termogravimetria na determinação do teor de ferro em comprimidos: um estudo comparativo com a espectrofotometria.** 2013. 117f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN. 2013.

TAUFEMBACH, G. F. **Avaliação do teor do medicamento hidroclorotiazida armazenado em banheiros.** 2009. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso

(Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC. 2009.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2006.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 89, n. 3, p. 1-48, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2007001500012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001500012)>. Acesso em: 24 de maio. 2016.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 95, n. 1, supl. 1, p. 1-51, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2010001700001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001700001&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 de maio. 2016.

VILARINHO, A. C. S. G. et al. Análise comparativa do maleato de enalapril 5 mg: referência versus genérico, similar e magistral. **Boletim Informativo Geum**, Recife, PE, v. 5, n. 2, p. 118-123, abr./jun. 2014.