



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DE LAGARTO-SE

ERICA DOS SANTOS CRUZ

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS
DE HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS NO MUNICÍPIO
DE LAGARTO-SE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LAGARTO, SE

Abril, 2017.

ERICA DOS SANTOS CRUZ

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE
HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE LAGARTO-SE**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe Campus de Lagarto, como requisito parcial para obtenção do diploma de bacharel em Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Mairim Russo Serafini

LAGARTO, SE

Abril, 2017.

ERICA DOS SANTOS CRUZ

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE
HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE LAGARTO-SE**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe Campus de Lagarto, como requisito parcial para obtenção do diploma de bacharel em Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Mairim Russo Serafini

Aprovado em: 04/04/2017

Marília dos Santos Bezerra

Prof^a. MSc Marília dos Santos Bezerra
Universidade Federal de Sergipe
(EXAMINADOR (A) 1)

Bruno dos Santos Lima

MSc Bruno dos Santos Lima
Universidade Federal de Sergipe
(EXAMINADOR (A) 2)

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

C957 Cruz, Erica dos Santos
Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE/ Erica dos Santos Cruz; orientadora Mairim Russo Serafini. – Lagarto/SE, 2017.
36 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –
Universidade Federal de Sergipe, 2017.

1. Hipertensão arterial. 2. Farmácia magistral. 3. Tiazídico. I. Serafini, Mairim Russo, orient. II. Título.

CDU 615.1:616.12-008.331.1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1	HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA)	10
2.2	HIDROCLOROTIAZIDA	11
2.3	FARMÁCIA MAGISTRAL E CONTROLE DE QUALIDADE	12
2.4	CÁPSULAS DURAS	15
2.5	MÉTODOS GERAIS APLICADOS AO CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	16
2.5.1	PESO MÉDIO	16
2.5.2	DESINTEGRAÇÃO	17
2.5.3	DISSOLUÇÃO	17
2.5.4	UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	AQUISIÇÃO DAS CÁPSULAS	19
4.2	PESO MÉDIO	19
4.3	DESINTEGRAÇÃO	21
4.4	ANÁLISES DE HIDROCLOROTIAZIDA POR CLAE	21
4.5	DISSOLUÇÃO	22
4.6	UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	23
4.6.1	VARIAÇÃO DE PESO	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1	PESO MÉDIO	25
5.2	DESINTEGRAÇÃO	26
5.3	ANÁLISES POR CLAE	26
5.4	DISSOLUÇÃO	28
5.5	UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	28
6	CONCLUSÃO	31
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida.....	11
Figura 2. Balança analítica utilizada para a realização do teste.....	20
Figura 3. Desintegrador utilizado para a realização do teste.....	21
Figura 4. Cromatógrafo líquido utilizado para a realização do teste.....	22
Figura 5. Dissolutor utilizado para a realização do teste.	22
Figura 6. Curva de calibração da hidroclorotiazida.	27
Figura 7. Cromatograma da hidroclorotiazida.	27
Figura 8. Resultados obtidos no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas.	20
Tabela 2. Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP).	23
Tabela 3. Peso médio das cápsulas manipuladas de Hidroclorotiazida.	25
Tabela 4. Desintegração de cápsulas magistrais de Hidroclorotiazida 25 mg.....	26
Tabela 5. Avaliação da uniformidade de dose das cápsulas de Hidroclorotiazida 25 mg.	29
Tabela 6. Cálculo do Valor de Aceitação e Limite de Aceitação na uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de hidroclorotiazida 25 mg.	30

RESUMO

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE HIDROCLOROTIAZIDA MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE LAGARTO-SE

Erica dos Santos Cruz, Lagarto, 2017.

Hipertensão arterial é uma condição clínica multifatorial de risco para o desenvolvimento de diversas patologias, principalmente cardiovasculares. O tratamento estabelece mudanças no estilo de vida e medidas farmacológicas. A hidroclorotiazida é um dos fármacos mais prescritos na formulação industrial e magistral, tendo em vista que cresceu significativamente em fornecimento de medicamentos personalizados e de custo baixo. Devido à impossibilidade do setor em realizar o controle de qualidade de todas as formulações manipuladas, evidências mostram que através de testes simples de controle é possível qualificar o produto e torná-lo seguro e eficaz. Diante do exposto esse trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas magistrais do anti-hipertensivo hidroclorotiazida (25 mg) a partir de amostras obtidas em três diferentes farmácias de manipulação do município de Lagarto/SE. O controle de qualidade das cápsulas magistrais foram avaliadas através de testes descritos na Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010), sendo estes: a determinação do peso médio, desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso. As cápsulas manipuladas pela Farmácia X foram aprovadas no teste de desintegração e dissolução, para a Farmácia Y as cápsulas foram aprovadas somente no teste de desintegração, e a Farmácia Z as cápsulas produzidas foram aprovadas no teste de peso médio, desintegração e dissolução, porém nenhuma das farmácias encontraram-se dentro dos limites farmacopeicos estabelecidos para a uniformidade de doses unitárias através do método de variação de peso. Neste estudo é possível concluir que algumas farmácias apresentaram desvios de qualidade em alguns testes farmacopeicos realizados.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Farmácia magistral; Tiazídico; Anti-hipertensivo.

ABSTRACT

QUALITY CONTROL OF HYDROCHLOROTHIAZIDE MAGISTRATIVE CAPSULES MANIPULATED IN THE MUNICIPALITY OF LAGARTO-SE

Erica dos Santos Cruz, Lagarto, 2017.

Arterial hypertension is a multifactorial clinical condition at risk for the development of several pathologies, mainly cardiovascular. The treatment establishes changes in lifestyle and pharmacological measures. Hydrochlorothiazide is one of the most prescribed drugs in the master and industrial formulation. The master sector has grown significantly in the supply of personalized and low cost medicines. Due to the industry's complexity in quality control of formulations, evidence shows that through simple control testing it is possible to qualify the product and make it safe and effective. The objective of this study was to evaluate the quality of master capsules of the antihypertensive hydrochlorothiazide 25 mg in samples obtained from three different pharmacies in the municipality of Lagarto/SE. The quality control of the magisterial capsules were evaluated through tests described in the Brazilian Pharmacopoeia 5^aed. (2010), being these determination of the average weight, disintegration, dissolution and uniformity of unit doses by the method of weight variation. The capsules handled by Pharmacy X were approved in the disintegration and dissolution test, for Pharmacy Y the capsules were approved only in the disintegration test, and Pharmacy Z the capsules produced were passed the test of mean weight, disintegration and dissolution, but none Of the pharmacies were within the pharmacopoeia limits established for the uniformity of unit doses through the method of weight variation. In this study it is possible to conclude that some pharmacies presented quality control and quality deviations in some Pharmacopoeia tests performed.

Keywords: Hypertension; Compounding Pharmacies; Thiazidic; Antihypertensive.

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial de alta prevalência, que afeta grande parte da população adulta brasileira e integra a principal causa de morbimortalidade no país. Esta enfermidade é caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg, constituindo um grande fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de doenças, principalmente cardiovasculares (SBC/SBH/SBN, 2016).

Medidas farmacológicas e não farmacológicas são adotadas para controlar a HA e melhorar a qualidade de vida das pessoas que possuem hipertensão. Para o tratamento farmacológico dessa patologia são utilizadas drogas anti-hipertensivas dos grupos dos diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), antagonista do receptor AT1 da angiotensina II, antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos. Quanto ao tratamento não- farmacológico, é recomendado evitar o uso de álcool e outras drogas, praticar atividade física, evitar o consumo de sal, dentre outras medidas preventivas.

Pertencente ao grupo dos diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida é um dos medicamentos utilizados para o tratamento da HA. As principais indicações terapêuticas desse fármaco são: insuficiência cardíaca e edema de diferentes causas (BRASIL, 2008). Em relação ao mecanismo de ação, os diuréticos tiazídicos agem sobre os rins, onde inibem o transportador de Na^+/Cl^- do lado luminal das células epiteliais no túbulo contorcido distal. Com isto, eles aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- e, conseqüentemente, de água (KATZUNG, 2010). O fármaco está disponível na forma farmacêutica de comprimidos nas concentrações de 25 e 50 mg, mas também pode ser encontrada na forma farmacêutica de cápsulas, produzidas nas farmácias de manipulação. Pode ser comercializada na sua forma isolada ou em combinações com outros anti-hipertensivos.

Com a possibilidade da farmácia magistral promover o acesso da população a medicamentos essenciais, fornecer produtos individualizados, ou seja, personalização de doses, escolha da forma farmacêutica mais adequada ao paciente e de custo baixo, a procura por este setor cresceu significativamente. Uma das

vantagens das formulações magistrais é evitar o desperdício e diminuir a automedicação, pois são manipulados na quantidade necessária para o uso (BONFILIO, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) especifica para este setor, a RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Esta resolução friza a importância do estabelecimento em ter um laboratório capacitado de controle de qualidade para realizar os ensaios necessários e demais atividades relacionadas à qualidade do produto farmacêutico. O termo qualidade designa um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto, já o controle de qualidade é um conjunto de operações indispensáveis na qualidade de medicamentos que tem o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, controlando e monitorando todas as etapas do processo produtivo (BRASIL, 2007).

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica. Na manipulação, as cápsulas de gelatina dura representam a forma farmacêutica mais produzidas. Na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas Farmacopeias e Compêndios Oficiais, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios, precisamente teor e uniformidade de conteúdo, os quais devem ser realizados para garantir a dose unitária dos fármacos. Entretanto, o grande desafio das farmácias magistrais é produzir medicamentos de qualidade, que garanta ao paciente eficácia terapêutica e segurança (BRASIL, 2007).

Diante do exposto, o trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas magistrais do anti-hipertensivo hidroclorotiazida em amostras obtidas de três diferentes farmácias de manipulação situadas no município de Lagarto/SE. Para isso foram realizados os testes de peso médio, desintegração, dissolução, doseamento, identificação e uniformidade de doses unitárias pelo método variação de peso conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA)

Segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (2016) a HA, popularmente conhecida como pressão alta, é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Esta enfermidade frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal (SBC/SBH/SBN, 2016).

O ideal é que os níveis pressóricos sejam mantidos abaixo de 140/90 mmHg na população em geral e abaixo de 130/80 mmHg nos diabéticos e pacientes com insuficiência renal. A tendência global para a hipertensão entre os homens e as mulheres são semelhantes embora os números sejam mais elevados para os homens até 50 anos de idade, e o aumento dos números para as mulheres, depois dos 50 anos. Isto atribui as alterações climatéricas hormonais que ocorrem nas mulheres devido à menopausa, sendo elas mais suscetíveis a problemas cardiovasculares (GÓMEZ-ALVAREZ, 2012).

Para o controle da HA faz-se necessário estabelecer medidas não farmacológicas ou mudanças no estilo de vida como por exemplo: evitar bebidas alcóolicas, tabagismo, consumo exarcebado de sal, sedentarismo, alimentação inadequada, controlar o peso, praticar exercícios físicos, dentre outros, o tratamento farmacológico é realizado com anti-hipertensivos dos grupos dos diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), antagonista do receptor AT1 da angiotensina II, antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos. Essas medidas farmacológicas e não farmacológicas são capazes de melhorar significativamente o prognóstico da doença

e a qualidade de vida dos pacientes (GOTARDELO, 2006; ZATTAR *et al.*, 2013; ROYO, 2014).

Uma medida não farmacológica efetiva recomendada pela 6ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (2010) é a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) utilizada como alternativa de prevenção e tratamento da HAS, pois tem papel fundamental na diminuição dos níveis pressóricos de pacientes com hipertensão. Pesquisadores salientam que a redução do consumo de sal na alimentação melhora a qualidade de vida e diminui os riscos cardiovasculares. A dieta DASH é rica em frutas e vegetais, reduzida em gordura total, gordura saturada e colesterol, ou seja, ela preconiza consumir frutas, verduras, produtos lácteos com baixo teor de gordura, cereais integrais, peixe, aves e nozes, ao mesmo tempo que incentiva um menor consumo de carne vermelha, doces e açúcares. Então essa dieta resulta no aumento na ingestão de potássio, magnésio, cálcio e fibras, que irão contribuir também para redução da pressão alta (PIPER, 2012).

2.2 HIDROCLOROTIAZIDA

Como descrito na Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010b), a hidroclorotiazida (Figura 1) é um pó cristalino, branco ou quase branco e inodoro. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Sua faixa de fusão varia entre 266 °C e 270 °C, apresentando decomposição. Sua fórmula molecular é $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, peso molecular de 297,74 M, e seu nome químico é 1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida.

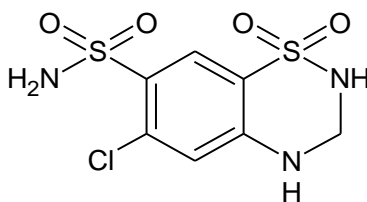


Figura 1. Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida.

A hidroclorotiazida é um dos medicamentos utilizados para o tratamento da HA, encontra-se no grupo de escolha dos medicamentos diuréticos que pode ser usada isoladamente ou em associações com outras drogas anti-hipertensivas. Como medicamento industrializado, está disponível no mercado brasileiro na forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 25 e 50 mg, e também em farmácias magistrais na forma de cápsulas (BRASIL, 2014; SOUSA *et al.*, 2014).

A ação dos diuréticos é estimular a excreção renal de água e eletrólitos, de forma que são usados para regular o volume e a composição interna em condições diferentes, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca, disfunção renal, síndrome nefrótica, entre outros. Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala e estes também demonstraram redução significativa da morbimortalidade como tratamento anti-hipertensivo (MACHÍN, 2011).

Embora o tratamento farmacológico e as mudanças no estilo de vida sejam eficazes, muitos estudos mostram baixa adesão ao tratamento da hipertensão. Estudos de revisão evidenciam os fatores que interferem para uma baixa adesão, são eles: regime terapêutico; escolaridade; aspectos socioeconômicos e demográficos; relação com os serviços e profissionais de saúde; aspectos psicossociais e culturais, e apoio familiar e social. Destaca-se que homens e idosos com baixa renda constituem as populações mais vulneráveis. Algumas estratégias de educação em saúde podem ser realizadas para corrigir a não adesão ao tratamento, como por exemplo adoção de hábitos alimentares saudáveis, o incentivo constante na mudança do estilo de vida para, assim, consequentemente, reduzir ou evitar os fatores de risco cardiovasculares. É imprescindível a identificação e acompanhamento da população hipertensa nas unidades de saúde para reduzir a morbimortalidade (TAVARES *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2016).

2.3 FARMÁCIA MAGISTRAL E CONTROLE DE QUALIDADE

As farmácias de manipulação são responsáveis por uma considerável parcela do mercado de medicamentos no Brasil. Este setor vem desempenhando papel fundamental na saúde do consumidor, oferecendo os mesmos medicamentos da indústria com custos mais baixos, seguros e eficazes, além de promover o uso

racional de medicamentos e acesso da população a medicamentos essenciais e personalizados. Neste contexto, insere-se o conceito de uso racional de medicamentos, que é o processo que compreende a prescrição apropriada, os preços acessíveis, dispensação em condições adequadas, dose e tempo indicados. (FERREIRA, 2008; BONFILIO *et al.*, 2010). De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF) a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG) ressalta que existem 7.200 farmácias magistrais no Brasil. Um setor composto de microempresas e empresas de pequeno porte, de propriedade de farmacêuticos e que gera 90 mil empregos diretos no país (ANFARMAG, 2015).

O controle de qualidade é um conjunto de operações indispensáveis na qualidade de medicamentos que tem o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado. Com isso permite controlar e monitorar a qualidade do medicamento em todas as etapas de produção, isto é, a qualidade do produto é construída durante o processo produtivo, e não simplesmente testada no produto final. Dessa forma vale ressaltar que a qualidade dos medicamentos não é responsabilidade exclusiva da farmácia magistral, os fornecedores e toda a equipe profissional da cadeia produtiva até o consumidor final são parceiros nesta missão (BRASIL, 2007).

Dentre as atividades promovidas pelo controle de qualidade, destacam-se: aprovação ou rejeição das matérias-primas, materiais de embalagens e rótulos, a execução de análises em amostras, seja por ensaios físicos, químicos e microbiológicos, fazer o acompanhamento de cada processo produtivo para certificar que os métodos de produção padronizados estão sendo seguidos, avaliação das condições ambientais da área de produção e o controle do produto final.

Existem normas e regulamentos que foram publicados visando a implementação e o cumprimento das Boas Práticas de Manipulação em Farmácia (BPMF). A ANVISA publicou em 19 de abril de 2000 a primeira regulamentação específica para este setor, a RDC nº 33 a qual instituiu as boas práticas de manipulação em farmácias e propiciou significativas evoluções quanto à qualidade dos produtos magistrais, sendo complementadas e atualizadas pela RDC nº 214 de 12 de dezembro de 2006 e, posteriormente revogada pela RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, a qual se encontra em vigor e dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias (BRASIL, 2007).

A RDC nº 67 de 2007 determina que o estabelecimento tenha laboratório capacitado de controle de qualidade para realizar os ensaios necessários, além de questões relacionadas às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários (BRASIL, 2007; TAVARES, 2011).

A farmácia é classificada conforme os 6 (seis) grupos de atividades estabelecidos no Regulamento Técnico da RDC nº 67 de 2007, de acordo com a complexidade do processo de manipulação e das características dos insumos utilizados, para fins do atendimento aos critérios de BPMF. Apesar de já possuir uma exigência maior em relação ao controle de qualidade, a RDC nº 67 de 2007 foi complementada pela RDC nº 87 de 21 de novembro de 2008 que passou a exigir a padronização de excipientes para as formulações, a submissão de análises de uniformidade de conteúdo e teor de ativos ao menos uma vez a cada dois meses para cápsulas com menos de 25 mg de ativo. A RDC nº 67 de 2007 trouxe para o setor magistral as mesmas exigências da indústria, como por exemplo, controle de processos, profissionais treinados e qualificados, dentre outros, apesar desses dois setores possuírem realidades diferentes (BRASIL, 2007; TAVARES, 2011).

O medicamento magistral ideal, ou seja, de qualidade, é aquele manipulado corretamente, qualquer que seja a forma de apresentação do medicamento, de longo, médio e curto prazo de validade, que atenda a finalidade pretendida e seja incapaz de produzir efeitos indesejáveis. Em relação ao prazo de validade, de acordo com a característica da forma farmacêutica manipulada, estabelece um limite máximo de 6 meses para a validade do medicamento. Essa data limite para a utilização do produto farmacêutico é baseada em estudos de estabilidade, em determinadas condições de armazenamento e transporte (GIL, 2010).

Com relação ao controle de qualidade dos produtos manipulados, a farmácia tem por obrigação submeter todas as matérias-primas e, por amostragem, os produtos acabados, aos testes exigidos pela RDC nº 67 de 2007. Além disso devem garantir que todos os produtos manipulados sejam rastreáveis. As análises das formulações magistrais e oficinais dependem do tipo da forma farmacêutica e os testes exigidos são: análises das características organolépticas, pH, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução, estabilidade, solubilidade, densidade, ponto de fusão, viscosidade, grau ou teor alcoólico, uniformidade de dose, teor do

princípio ativo, umidade e pureza microbiológica, além de testes físico-químicos e microbiológicos periódicos da água para monitorar a sua qualidade de abastecimento, mantendo-se os seus respectivos registros. É importante ressaltar que os testes de controle de qualidade podem ser terceirizados em laboratórios capacitados, e que existem também os habilitados e certificados pela ANVISA, os quais fazem parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) que prestam serviços confiáveis e responsáveis (BONFILIO *et al.*, 2010).

Entretanto, é preciso controlar e acompanhar todo o processo de obtenção das preparações manipuladas e oficinais, devidamente documentado, para garantir o atendimento às especificações estabelecidas para o produto, em suas diferentes formas farmacêuticas e dessa forma, fornecer um produto com qualidade aos pacientes (GIL, 2010).

2.4 CÁPSULAS DURAS

De acordo com a ANVISA forma farmacêutica é definida como o estado final de apresentação das substâncias ativas após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com ou sem adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração. As formas farmacêuticas são classificadas em: sólidas, semi-sólidas, líquidas e gasosas (ANVISA, 2011).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas, as cápsulas de gelatina dura são as mais manipuladas e disponíveis em tamanhos variados. Essas preparações apresentam inúmeras vantagens, tais como: facilidade e versatilidade de produção, custo baixo, fácil administração e boa aceitabilidade em relação ao uso pelo paciente. As cápsulas duras são formadas por dois invólucros, corpo e tampa, com extremidades arredondadas, e o seu preenchimento se dá com a substância ativa e excipientes na forma sólida (FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA 2ª ed., 2012).

O método de produção de cápsulas pelas farmácias magistrais consiste no processo de mistura das matérias-primas, em seguida a transferência da mistura dos pós para o tabuleiro que contém as cápsulas e por último a distribuição deste dentro de unidades de dosagem (ALLEN *et al.*, 2007). Esse processo pode apresentar

alguns pontos críticos como falta de uniformidade de dose e teor de princípio ativo entre as unidades, acarretando inefetividade de tratamento com sub ou superdosagem. Por isso, faz-se necessário o controle de qualidade para assim evitar e corrigir essas não-conformidades (SILVA, 2007; FERREIRA, 2008; LAPORTA *et al.*, 2013).

Na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas Farmacopeias e Compêndios Oficiais, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir sua qualidade. De acordo com a RDC nº 67 de 2007, para preparações das formas sólidas, as farmácias magistrais e oficinais, no mínimo, devem realizar os seguintes ensaios: descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio. A Resolução nº 67 de 2007 ainda determina que, quando realizado o teste de peso médio das formulações, deve-se também calcular o desvio padrão e o desvio padrão relativo. Para as formas sólidas manipuladas, no monitoramento do processo magistral deve, realizar análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo de pelo menos uma fórmula trimestralmente (BRASIL, 2007; GIANOTTO *et al.*, 2008).

2.5 MÉTODOS GERAIS APLICADOS AO CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

2.5.1 PESO MÉDIO

O teste de determinação de peso se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos e revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). O teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

2.5.2 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e moles. Entretanto, não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada) (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

Este teste permite verificar se os comprimidos e as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Este teste é definido como o estado no qual nenhum resíduo das cápsulas ou comprimidos testados permanece na tela metálica do aparelho denominado desintegrador, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

2.5.3 DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução é definido como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido no organismo e posterior ação terapêutica. Este ensaio possibilita determinar a quantidade de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução quando é submetido à ação do aparelho chamado dissolutor. O meio e tempo de dissolução são especificados na monografia do medicamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

2.5.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de substância ativa em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas, este teste se destina às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de cápsulas magistrais do anti-hipertensivo hidroclorotiazida em amostras obtidas de três farmácias de manipulação do município de Lagarto, SE.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o peso médio das cápsulas magistrais de hidroclorotiazida;
- Realizar o teste de desintegração das cápsulas manipuladas;
- Desenvolver um método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HLPC) para identificação e quantificação da hidroclorotiazida;
- Executar o teste de dissolução das cápsulas magistrais;
- Determinar a uniformidade de doses unitárias das cápsulas pelo método de variação de peso.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 AQUISIÇÃO DAS CÁPSULAS

Atualmente no município de Lagarto do Estado de Sergipe contém três farmácias de manipulação e, através de uma entrevista semi-estruturada realizada com o Responsável Técnico de cada farmácia verificou-se a predominância de formas farmacêuticas sólidas de uso oral, na qual a classe dos anti-hipertensivos são os mais manipulados. Em uma das farmácias pesquisadas o anti-hipertensivo mais manipulado é a cápsula de hidroclorotiazida 25 mg.

As amostras de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida na concentração de 25 mg foram adquiridas em três diferentes farmácias de manipulação (X, Y e Z) do município com o intuito de avaliar a sua qualidade. Os testes de controle de qualidade foram realizados no Laboratório de Ensaio Farmacêuticos e Toxicidade (LEFT) da Universidade Federal de Sergipe, Campus São Cristóvão. Realizou-se os seguintes testes:

4.2 PESO MÉDIO

As determinações do Peso Médio das cápsulas foram feitas de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010b), através da pesagem individual de 20 unidades de cápsulas de hidroclorotiazida, em seguida removeu o conteúdo de cada uma, limpou adequadamente e pesou novamente em balança analítica (Figura 2). O peso médio do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1 em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. O peso médio foi calculado de acordo com a equação 1.

Equação 1:

$$\text{Peso Médio} = \frac{\text{Somatório do peso individual de cada cápsula}}{n}$$

Em que n é o nº de unidades pesadas.



Figura 2. Balança analítica utilizada para a realização do teste.

O Desvio padrão relativo (DPR) é determinado pela equação 2 e o resultado é expresso em porcentagem (%). De acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª ed. (2012), os valores de DPR devem ser menor ou igual a 4%.

Equação 2:

$$DPR = \frac{DP}{PM} \times 100$$

Em que DP é o desvio padrão das pesagens e PM é o peso médio.

Tabela 1. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas.

Formas farmacêuticas	Peso médio	Limites de variação
Cápsulas duras e moles	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

Fonte: Tabela adaptada da Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010a).

4.3 DESINTEGRAÇÃO

O teste foi realizado com seis cápsulas de cada formulação. Foi colocada uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador (Nova Ética, Brasil) (Figura 3) nas seguintes condições: meio (água ultrapura), temperatura (37 ± 1 °C), tempo máximo (45 minutos). Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).



Figura 3. Desintegrador utilizado para a realização do teste.

4.4 ANÁLISES DE HIDROCLOROTIAZIDA POR CLAE

O método analítico para quantificação da hidroclorotiazida por CLAE foi adaptado do artigo de Kavitha e Muralidharan (2010) e também da Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010). Para as análises cromatográficas, foi preparada uma solução padrão de 100 µg/mL de hidroclorotiazida diluída em acetonitrila, a qual foi submetida a banho de ultrassom durante 20 minutos e posteriormente filtrada em filtros de membrana PTFE de 0,45 µm antes da injeção na CLAE. As análises foram realizadas em um cromatógrafo líquido Shimadzu® (Figura 4), equipado com um degaseificador DGU-20A3, duas bombas LC-20AD, um injetor automático SIL-20A HT, um forno CTO-20A, um detector de arranjo de diodos SPD20Avp, acoplados a um sistema controlador CBM-20A. Para o desenvolvimento do método analítico, utilizou-se uma coluna C18 de fase reversa de 150 x 4,6 mm (5 µm tamanho de partícula). A taxa de fluxo foi de 1 mL/min e um volume de injeção da amostra de 20 µL. Como fase móvel, foi empregado um sistema isocrático de eluição, constituído de acetonitrila / água na proporção de 40:60, durante 10 minutos de análise. Para a

aquisição dos cromatogramas, o comprimento de onda usado para a detecção da hidroclorotiazida foi de 270 nm. Para a quantificação do teor do fármaco nos experimentos de dissolução foi preparada uma curva de calibração em 5 concentrações diferentes: 10, 15, 25, 50 e 100 µg/mL.



Figura 4. Cromatógrafo líquido utilizado para a realização do teste.

4.5 DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução das amostras foi determinado utilizando um dissolutor automático (Nova Ética, Modelo 299, Brasil) (Figura 5) e executado nas seguintes condições: meio de dissolução: ácido clorídrico (HCl) 0,1 M, 900 mL, à temperatura constante de $37 \pm 0,5$ °C, aparelhagem cestas, 100 rpm, e tempo de 30 minutos. Alíquotas de 2 mL foram coletadas após 5, 10, 15, 20, 30 minutos, repondo o mesmo volume de meio a cada retirada. Após o ensaio, as amostras foram filtradas em filtro de membrana 0,45 µm (PTFE) e analisadas por CLAE. De acordo com a monografia da hidroclorotiazida, após 30 min de experimento, 60% de hidroclorotiazida tem que ser liberada (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).



Figura 5. Dissolutor utilizado para a realização do teste.

4.6 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

A uniformidade de doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. A aplicação de cada método considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP).

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			≥ 25 mg e ≥ 25%	< 25 mg e < 25%
Cápsulas	Duras	Suspensões, emulsões ou géis soluções	VP	UC
	Moles		UC	UC
			VP	VP

Fonte: Tabela adaptada da Farmacopeia Brasileira V (2010a).

4.6.1 VARIAÇÃO DE PESO

As determinações da uniformidade de doses unitárias foram realizadas pelo método de variação de peso. Neste método a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do teor determinado no ensaio de dissolução e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (x_i) são calculadas segundo a equação abaixo:

$$x_i = p_i * A/P$$

Em que: p_i = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas; A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da

quantidade declarada, determinada no ensaio de dissolução; P = peso médio das unidades utilizadas.

O teste foi realizado através da pesagem individual de 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Removeu-se, cuidadosamente, o conteúdo e pesou-se as cápsulas vazias. Foi calculado o peso do conteúdo de cada unidade e, a partir do resultado do teor determinado no ensaio de dissolução, estimou a quantidade de componente ativo em cada cápsula. Assim expressou os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada e foi calculado o *Valor de Aceitação* (VA), conforme a equação abaixo:

$$VA: | M - X_m | + Ks$$

Em que: X_m : Média dos resultados dos conteúdos individuais estimados, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; M : Valor de Referência; K : Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para $n=10$ e 2,0 para $n=30$; s : Desvio-padrão dos resultados.

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 unidades testadas não é maior que $L1$ ($L1 = 15$), que corresponde ao valor máximo permitido para o valor de aceitação, e se estiver dentro de um limite $L2$ ($L2 = 25$), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M (Valor de Referência) utilizado nos cálculos do VA. O Valor de Referência (M) assume diferentes valores de acordo com a quantidade de componente ativo e do resultado médio dos conteúdos. Baseado nos cálculos, nenhuma unidade individual deve ser menor que $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01) M$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PESO MÉDIO

O peso médio constitui um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, pois esta ferramenta visa informar a homogeneidade por unidade do lote e indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE *et al.*, 2007).

As determinações do peso médio, maior e menor peso encontrado e DPR das amostras estão representadas na Tabela 3.

Tabela 3. Peso médio das cápsulas manipuladas de Hidroclorotiazida.

Amostras	Peso médio (g) (\pm limite de variação)	Maior peso encontrado (g)	Menor peso encontrado (g)	DPR (%)
X	0,0943 (+0,1037 e 0,0849)	0,1079**	0,0811*	9,04
Y	0,1754 (+0,1929 e 0,1579)	0,2089**	0,1527*	9,14
Z	0,1103 (+0,1213 e 0,0993)	0,1151	0,1039	2,93

*Duas unidades fora do limite inferior; ** Três unidades fora do limite superior

É possível observar que as amostras X e Y não cumpriram com o teste, o que resulta na reprovação do produto, já a amostra Z encontra-se dentro dos limites de variação permitidos, assim demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas, ou seja, o processo de encapsulação foi realizado de forma correta. Em relação ao DPR, as amostras X e Y apresentaram desvio alto na uniformidade de dose das cápsulas, pois este parâmetro de acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ªed (2012) não pode ser maior que 4%, o que mostra na tabela abaixo que a amostra Z cumpre o requisito.

5.2 DESINTEGRAÇÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010), o tempo máximo permitido para a desintegração de cápsulas duras é de 45 minutos. Os resultados obtidos na desintegração das amostras são demonstrados na Tabela 4.

É possível observar que todas as amostras cumpriram com as especificações do teste, sendo estas aprovadas, o tempo máximo de desintegração das amostras foi de 3 minutos e 38 segundos (Farmácia Y) e o mínimo foi de 2 minutos e 16 segundos (Farmácia Z).

Tabela 4. Desintegração de cápsulas magistrais de Hidroclorotiazida 25 mg.

Farmácia	Tempo de desintegração (Média \pm DP)
X	3 min e 4 seg \pm 1,56
Y	3 min e 38 seg \pm 1,42
Z	2 min e 16 seg \pm 0,42

5.3 ANÁLISES POR CLAE

Para a quantificação do teor dos fármacos nos experimentos de dissolução foi preparada uma curva de calibração em 5 concentrações diferentes. A construção da curva analítica (Figura 6) teve como objetivo avaliar a linearidade do método e a faixa de concentração de leitura. O coeficiente de distribuição linear obtido, $R^2 = 0,9973$, se demonstrou linear para a faixa de concentração estabelecida no método, isto é, ao critério mínimo aceitável que é de 0,99 conforme a RE 899 de 29 de maio de 2003.

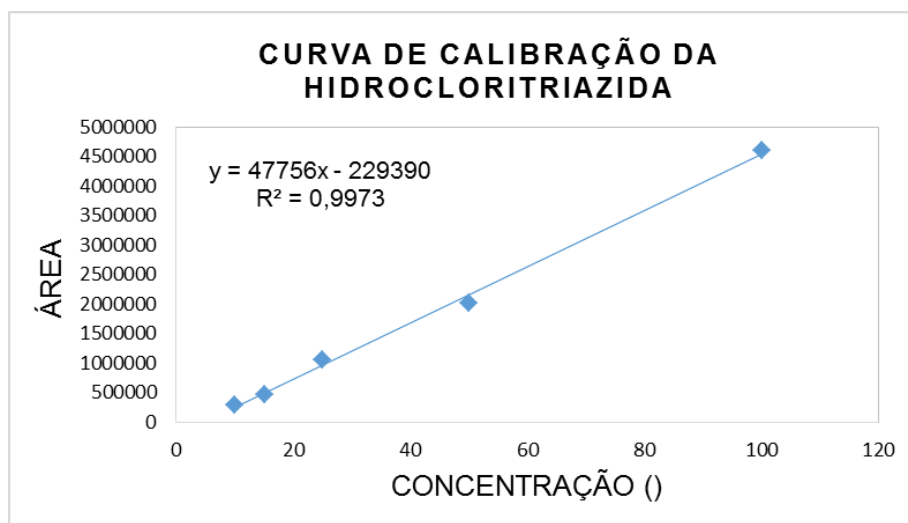


Figura 6. Curva de calibração da hidroclorotiazida.

A Figura 7 mostra o cromatograma da hidroclorotiazida obtido após a otimização do método, no comprimento de onda de 270 nm. O pico da hidroclorotiazida mostrou um tempo de retenção de 3 minutos. Com esses resultados podemos concluir, que a fase móvel constituída de uma mistura de acetonitrila / água foi eficaz para a identificação da substância, pois mostrou um pico com uma boa resolução cromatográfica. O tempo de análise também foi adequado visto que, a hidroclorotiazida foi detectada em um tempo de retenção inferior a 10 minutos.

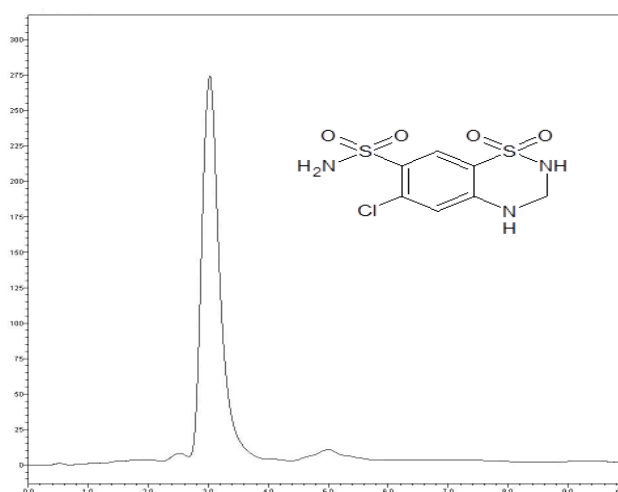


Figura 7. Cromatograma da hidroclorotiazida.

5.4 DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução determina a quantidade de substância ativa dissolvida no meio. Este ensaio está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo (DEFÁVERI, 2012).

Conforme demonstrado na Figura 8, as cápsulas manipuladas pela farmácia Y não foram aprovadas, pois apresentaram menos que o percentual estabelecido do fármaco dissolvido, e isso poderá indicar biodisponibilidade inadequada.

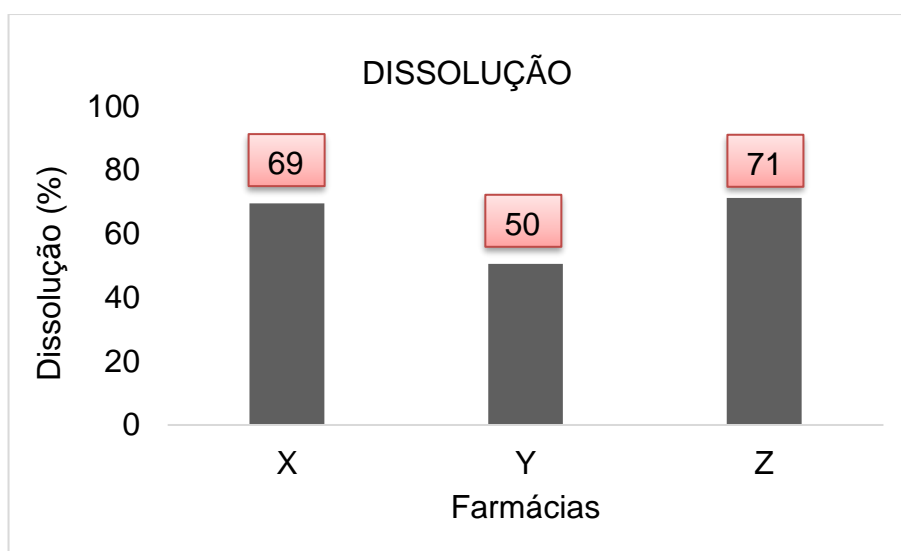


Figura 8. Resultados obtidos no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida.

5.5 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (DIAS, 2012).

De acordo com os resultados obtidos na determinação do conteúdo unitário das cápsulas de cada Farmácia foi possível determinar o Teor estimado (Tabela 5) e o Valor de Aceitação (VA) (Tabela 6).

Tabela 5. Avaliação da uniformidade de dose das cápsulas de Hidroclorotiazida 25 mg.

Cápsula	Conteúdo da cápsula (g)	Teor estimado	Média do teor	DP
(n)		(%)	(%)	
FARMÁCIA X	1	0,0908	69,9	5,93
	2	0,0938		
	3	0,0954		
	4	0,1004		
	5	0,1075		
	6	0,1026		
	7	0,1045		
	8	0,0811		
	9	0,0915		
	10	0,0887		
FARMÁCIA Y	1	0,2089	49,2	5,38
	2	0,1788		
	3	0,1613		
	4	0,1538		
	5	0,1796		
	6	0,1831		
	7	0,1527		
	8	0,1580		
	9	0,1598		
	10	0,1939		
FARMÁCIA Z	1	0,1137	71,0	2,32
	2	0,1109		
	3	0,1039		
	4	0,1108		
	5	0,1073		
	6	0,1133		
	7	0,1151		
	8	0,1126		
	9	0,1060		
	10	0,1105		

Teor estimado: Calculado a partir da Farmacopéia Brasileira V (2010).

Tabela 6. Cálculo do Valor de Aceitação e Limite de Aceitação na uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de hidroclorotiazida 25 mg.

Parâmetros usados no cálculo do Valor de Aceitação	Farmácia X	Farmácia Y	Farmácia Z
Média do teor estimado (%)	69,9	49,2	71,0
Valor de Referência (M) %	98,5	98,5	98,5
K (n = 10)	2,4	2,4	2,4
Desvio-padrão (s)	5,93	5,38	2,32
Valor de Aceitação (VA)	42,8	62,2	33
Limite superior (%)	123,2	123,2	123,2
Limite inferior (%)	73,9	73,9	73,9

Limite de Aceitação: Calculado a partir da Farmacopeia Brasileira V (2010); Valor de Referência (M): Expressado a partir da Farmacopeia Brasileira V (2010).

É possível observar que todas as amostras apresentaram o VA acima do limite estabelecido, estando reprovadas, ou seja, maior que $L1 = 15$ e também não permaneceram dentro do limite aceitável $L2 = 25$. Todas as amostras encontraram-se abaixo do limite inferior 73,9%, isto é, o limite de aceitação calculado a partir da Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010).

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que as cápsulas manipuladas pela Farmácia X foram aprovadas no teste de desintegração e dissolução, para a Farmácia Y as cápsulas foram aprovadas somente no teste de desintegração, e a Farmácia Z as cápsulas produzidas foram aprovadas no teste de peso médio, desintegração e dissolução. Porém, nenhuma das farmácias encontraram-se dentro dos limites farmacopeicos estabelecidos para a uniformidade de doses unitárias através do método de variação de peso.

Assim, podemos afirmar que as farmácias apresentaram desvios de qualidade em alguns testes farmacopeicos. Esses resultados indicam a necessidade do profissional em revisar os procedimentos realizados, ou seja, a técnica de manipulação empregada.

No entanto vale ressaltar a importância das farmácias seguirem as BPM para assegurar a qualidade e eficácia dos medicamentos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, JR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

BERNARDES, M. L. P.; MUELLER, A.; GEBARA, K. Desenvolvimento e controle de qualidade de cápsulas contendo captopril 25 mg. **Interbio**. v.4 n.1, 2010.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JÚNIOR, A. N.; SALGADO, H. R. N. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v.34, n.3, p.653-664 jul./set. 2010.

BONFILIO, R.; SANTOS, O. M. M.; NOVAES, Z. R.; MATINATTI, A. N. F.; ARAÚJO, M. B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 34(4):527-535, 2013.

BUENO, C. S.; WEBER, D.; MOREIRA, A. C.. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Rev. Bras. Farm.** 91(3), 2010.

BRASIL. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), 2015.

BRASIL, 2007. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007: Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 de outubro de 2007.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Vol.1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Vol.2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico 2014. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 01 de abril de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília, DF, 2008. 897 p. il.

BRASIL, 2003. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RE nº899/2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Poder executivo, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

DEFÁVERI, M. A. S; LAPORTA, L. V.; *et al.* Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disc. Scientia**. v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

DIAS, I. L. T.; ALMEIDA, R. L. B.; CARRIEIRO, E. F. **Revista Eletrônica de Farmácia**, vol. VIII (4), p. 27 - 40, 2011.

DIAS, I.L.T.; ZANOTTI, A. C.; CREVELIN, C. A. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol. IX (4), 1 - 19, 2012.

FERREIRA, A. O. **O Guia prático de Farmácia Magistral**. 3ª ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2008.

GIANOTTO, E.A.S.; MACHADO, H.T.; MIGLIORANZA, B.; FREGONEI-NERY, M.M. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**; 27(5):727-733, 2008.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOMEZ-ALVAREZ, E.; GONZALEZ-JAIMES, A. A terapia combinada de baixa dose para a pressão arterial elevada: um estudo de objetivos terapêuticos na prática clínica de rotina. **Rev. Mex. Cardiol** , México, v. 23, n. 2, p. 43-51, junho 2012.

GOTARDELO, D. R. Avaliação do custo equivalência farmacêutica de hidroclorotiazida em formulações industrializadas e magistrais. 2006. 103 f. Dissertação. (Título de Mestre em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2010.

KAVITHA, J; MURALIDHARAN, S. Development and Validation of New Method for Atenolol, Hydrochlorothiazide and Losartan potassium by RP-HPLC: Its Application to Routine Quality Control Analysis. **International Journal of ChemTech Research**. Vol.2, No.2, pp 880-884, 2010.

LAPORTA, L. V.; BRUM, T. F.; PONS-JR, F. R.; SANTOS, M. R.; GONÇALVES, C. A.. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 34(2):235-244, 2013.

MACHADO, J. C; COTTA, R.M.M.; MOREIRA, T. R.; SILVA, L. S. A adesão ao tratamento não farmacológico: análise do impacto de três estratégias educacionais e nutricionais de saúde em pacientes hipertensos. **Rev. Nutr**. Vol.29, n.1, pp.11-22, 2016.

MACHADO, J. C; COTTA, R.M.M.; MOREIRA, T. R.; SILVA, L. S. Análise de três estratégias de educação em saúde para portadores de hipertensão arterial. **Ciência Saúde Coletiva**. Vol.21, n.2. pp.611-620, 2016.

MALACHIAS, M.V.B; SOUZA, W.K.S.B; PLAVNIK, F.L; RODRIGUES, C.I.S; BRANDÃO, A.A; NEVES, M.F.T; *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 107(3Supl.3):1-83.

OLIVEIRA, A. E.; HOFFMANN, C. L.; COSTA, M. P.; BLOCK, L. C. Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** 35(1):59-65, 2014.

PINTO, C. D. B. S.; *et al.* Preços e disponibilidade de medicamentos no Programa Farmácia Popular do Brasil. **Revista Saúde Pública**, vol.44, n.4, pp.611-619. June 25, 2010.

PIPER, V. A.; CASTRO, K.; ELKFURY, J. L.; SANTOS, Z. E. A.; ALMEIDA, A. G.; MARTINS, S. C.O.; CHAVES, M. L.F. Dieta DASH na redução dos níveis de pressão arterial e prevenção do acidente vascular cerebral. Volume 22, número 2, p. 113-118. **Scientia Médica** - Porto Alegre, 2012.

PEREZ-MACHIN, Maykel *et al.* Validação de um método in vivo para avaliar a atividade diurética. **Rev. Cubana Invest. Biomed.** vol.30, n.3. pp.332-344, 2011.

RIGOBELLO, C.; *et al.* Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Acta Scientiarum. Health Sciences.** v. 35, n. 1, p. 85-90, Jan.-June, 2013.

ROESCH, G. C.; VOLPATO, N. M. A Harmonização da avaliação farmacopéica da Uniformidade de doses unitárias de medicamentos. **Infarma**, v.22, nº 1/4, 2010.

ROYO, V. A.; ARAÚJO E SALDANHA, K. L.; XAVIER, M. P.; FREITAS, R. F.; MENEZES, E. V. Análise do medicamento losartana potássica manipulado em farmácias de Montes Claros, MG. **Infarma.** 10.14450/2318-9312.v26.e4.pp229-232, 2014.

SILVA, R. F. Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação. 2007. 115 f. Dissertação (Mestre em Sistemas de Gestão) - Universidade Federal Fluminense, Niterói.

SILVA, S.S.B.E.; OLIVEIRA, S.F.S.B.; PIERIN, A. M. G. O controle da hipertensão em homens e mulheres: uma análise comparativa. **Revista Esc. De Enfermagem**. USP. Vol.50, n.1. pp.50-58, 2016.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq. Bras. Cardiol. 2010; 95(1 supl.1): 1-51

SOUSA, A. A.; SOUSA, E.L.H.; JOSINO, M. A. A.; FONSECA, G. C. Desenvolvimento de suspensão oral contendo hidroclorotiazida para uso em pediatria. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 62-15, abr./jun, 2014.

TAVARES, D.M.S.; GUIMARÃES, M. O.; FERREIRA, P. C. Qualidade de vida e adesão ao tratamento farmacológico entre idosos hipertensos. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 69(1): 134-141, 2016.

TAVARES, R.C; COUTO, A.G. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 32(1):263-268, 2011.

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**. V.19, nº 1/2, 2007.

ZATTAR, L. C.; BOING, A. F.; GIEHL, M. W. C.; D'ORSI, E. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29(3):507-521, mar, 2013.