



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA 50mg**

Cascavel

2018

GUILHERME ANDRE GOMES DA SILVA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA 50mg**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário da
Fundação Assis Gurgacz, FAG, Curso
de Farmácia.

Prof. Orientador: João R. Rutkauskis

Cascavel

2018

GUILHERME ANDRE GOMES DA SILVA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA 50mg**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário FAG,
como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a
orientação do Professor JOÃO RICARDO RUTKAUSKIS

BANCA EXAMINADORA

Profº Msc. João Ricardo Rutkauskis

Profº Msc. Giovane Zanin

Profª Msc. Patrícia Lucca

Cascavel, 01 de dezembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Às memórias de Odair e José, meus avôs
que moram em meu coração.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e
seus planos serão bem-sucedidos.”*

Provérbios 16:3

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus que me deu saúde e força para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais Sergio e Rose, pelo amor, carinho, incentivo e apoio incondicional, que sem eles eu não teria conseguido fazer essa graduação.

Ao meu orientador Ms. João Ricardo Rutkauskis, por sempre me incentivar, me ajudar, ser mais que um professor, mas um amigo, pois nos momentos difíceis, foi ele quem me impulsionou.

A todos os professores, que durante a graduação, foram mais que mestres, nos ensinando como ser um grande profissional de sucesso.

Aos meus amigos e colegas de turma, que em momento algum saíram de perto de mim.

E por fim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha graduação, o meu sincero muito obrigado.

Sumário

REVISÃO DE LITERATURA.....	7
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
ARTIGO ORIGINAL.....	27
NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	40

REVISÃO DE LITERATURA

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

Um problema preocupante no Brasil são as doenças crônicas não transmissíveis que nos últimos anos estão adquirindo cada vez mais notoriedade, não somente no Brasil, mas em todo o mundo, passando liderar as causas de óbitos no país, ultrapassando as taxas de mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias (WANG et al., 2010).

Em nosso país, as enfermidades cardiovasculares são responsáveis por 33% dos óbitos com causas conhecidas. Além disso, essas doenças foram a primeira causa de hospitalização no setor público, entre 1996 e 1999, e responderam por 17% das internações de pessoas com idade entre 40 e 59 anos e 29% daquelas com 60 ou mais anos (ADETUNJI et al., 2015).

Dentre as doenças cardiovasculares, a hipertensão é a mais comum, podendo causar infarto do miocárdio, insuficiência renal e morte, acidente vascular cerebral, se não for detectada precocemente e tratada adequadamente (ODUNFA et al., 2009).

Conforme WEBER et al (2014) uma das características típicas da hipertensão arterial é o aumento dos níveis pressóricos, o que é medido através de mmHg, e sua média deve ser 90 mmHg. Ela se associa a distúrbios metabólicos, alterações de função e de estrutura de órgãos-alvo, podendo ser agravada por outros fatores de riscos presentes, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito.

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se exteriorizam, predominantemente, por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. É responsável por 25 e 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais, respectivamente (BRASIL, 2008).

Trata-se de uma patologia que na maior parte do seu curso é assintomática, o que dificulta o diagnóstico e faz com que o tratamento seja frequentemente negligenciado, o tratamento anti-hipertensivo na redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares, principalmente na prevenção de acidentes vasculares,

insuficiência cardíaca e renal se torna de suma importância nos dias de hoje (BRASIL et al., 2006).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a primeira avaliação de um doente com hipertensão arterial sistêmica, abrange a aprovação de um diagnóstico, a desconfiança e a assimilação de causa secundária, além da avaliação do risco. As lesões de órgão-alvo e enfermidades adjuntas, também devem ser averiguadas. Nessa averiguação, fazem parte a medição da pressão arterial na clínica, empregando o procedimento adequado e equipamentos validados, histórico médico, individual e familiar, análise física e averiguação clínica e laboratorial (OLIVEIRA et al., 2014).

O controle da hipertensão arterial inicia-se com a detecção e observação contínua, não devendo ser diagnosticada com base em uma única medida da pressão arterial. Após sua confirmação, deve ser classificada como hipertensão primária ou secundária, verificação do prejuízo dos órgãos alvos como coração, cérebro e rins e levantamento de outros fatores de risco cardiovasculares (ABEGUNDE, 2007).

A adesão, segundo Alves-Silva (2014), corresponde à concordância entre a prescrição médica e a conduta do próprio paciente. Porém, são muitos os fatores que contribuem para a falta de adesão, tais como as dificuldades financeiras, o maior número de medicamentos prescritos, o esquema terapêutico, os efeitos colaterais dos fármacos, a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, a inadequação da relação médico-paciente, a característica assintomática da doença e a sua cronicidade.

2. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial incide em táticas que pretendem alterar o estilo de vida e que podem acarretar à redução da dosagem dos fármacos ou inclusive não fazer uso dos mesmos.

Esse tratamento tem, como objetivo principal, diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares por meio de alterações do estilo de vida que beneficiem o abaixamento da pressão arterial. (OLIVEIRA, 2011).

Intervenções não farmacológicas têm sido apontadas na literatura pelo baixo custo, risco mínimo e pela eficácia na diminuição da pressão arterial. Entre elas

estão a redução do peso corporal, a restrição alcoólica, o abandono do tabagismo e a prática regular de atividade física, deste modo, a intervenção não-farmacológica presta-se ao controle dos fatores de risco e às modificações no estilo de vida, a fim de prevenir ou deter a evolução da hipertensão arterial (COELHO & BURINI, 2009).

O tratamento e a prevenção da hipertensão por meio de intervenções não medicamentosas, tem conquistado vários aderentes, médicos e pacientes, estão empregando esta estratégia terapêutica com mais assiduidade, desfrutando dos seus benefícios a médio e longo prazo. (MIO JR, 2002).

3. MEDICAMENTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Para pacientes hipertensos, mais ou menos graves, e para os que possuem algum fator de risco para enfermidades cardiovasculares ou alguma lesão de importância em órgãos-alvo, é aconselhado o tratamento com medicamentos, ou seja, o tratamento farmacológico. Contudo, raros pacientes hipertensos alcançam o controle correto de sua pressão arterial com apenas um medicamento e, muitas vezes, é necessário associar uma terapia a mais, principalmente em pessoas idosas e com comorbidades relevantes (PIERIN, 2011).

O tratamento medicamentoso, uma vez que se demonstra eficaz na diminuição dos níveis da pressão arterial, da morbimortalidade, ele possui um grande custo e pode apresentar efeitos adversos, o que na maioria das vezes leva ao abandono do tratamento (MALTA et al., 2014).

Do ponto de vista farmacológico, é recomendada, no início do tratamento para hipertensos leves, uma droga pertencente a uma das 6 classes de anti-hipertensivos, a saber: diuréticos, betabloqueadores, simpatolíticos de ação central, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II. Quando não há controle da pressão arterial com monoterapia ou surgem efeitos adversos, pode-se aumentar a dose da droga em uso, adicionar uma segunda droga ou substituir a monoterapia (BATLOUNI, 2005).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, os medicamentos anti-hipertensivos de uso corrente em nosso meio podem ser relacionados em 6 diferentes grupos, porém dos de importância prática estão descritos a seguir:

a. Betabloqueadores

Segundo Nicolau (2010), o mecanismo anti-hipertensivo, abrange a redução do débito cardíaco (ação inicial), a diminuição da excreção de renina, readaptação dos barorreceptores na diminuição da morbidade e do número de mortes por doenças cardiovasculares. Os que possuem atividade simpatomimética essencial são úteis em hipertensas grávidas e em doentes com feocromocitoma. Compõem a primeira alternativa na hipertensão arterial adjunta a doença coronariana ou arritmias cardíacas. São benéficas em pacientes com enxaqueca.

Entre efeitos adversos dos betabloqueadores se sobressaem: espasmos brônquicos, bradicardia excessiva, distúrbios da condução atrioventricular, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica, lucubração, marasmos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Visto do ponto metabólico, podem ocasionar intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e redução do colesterol-HDL. A seriedade clínica das alterações lipídicas desviadas pelos betabloqueadores ainda não se faz confirmada.

A cessação ríspida desses bloqueadores pode gerar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou aparecimentos de isquemia miocárdica. Essa classe é convencionalmente contraindicada em enfermos com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus. Necessitam ser usados com cuidado em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (NICOLAU et al., 2010).

b. Vasodilatadores diretos

Os fármacos dessa classe de medicamentos, como a hidralazina, agem diretamente sobre a musculatura da parede vascular, acarretando relaxamento do músculo com consecutiva vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica. Em decorrência da vasodilatação arterial direta, desencadeia retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que não é indicado seu uso como terapia única, necessitando ser empregados adjuntos a diuréticos e/ou betabloqueadores (PENELA, 2011).

c. Antagonistas dos canais de cálcio

A atuação anti-hipertensiva dos antagonistas dos canais de cálcio deriva da diminuição da resistência vascular periférica por redução da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Não obstante o mecanismo final comum, essa classe de anti-hipertensivos é subdividida em 4, com propriedades químicas e farmacológicas distintas: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem), diidropiridinas (nifedipina) e antagonistas do canal T (mibefradil). São drogas dinâmicas como terapia individual, e a nitrendipina manifestou-se ao mesmo tempo eficaz na diminuição da morbidade e no número de mortes causadas por problemas cardiovasculares em idosos com hipertensão sistólica isolada. (NIGRO & FORTES, 2005).

No tratamento da hipertensão arterial, necessita dar prioridade a prescrição dos antagonistas dos canais de cálcio de extenso tempo de ação (intrínseca ou por formulação galênica), não sendo indicada a uso de antagonistas dos canais de cálcio de baixo tempo de ação (BOMBIG & PÓVOA, 2009).

Os efeitos colaterais desse grupo incluem: cefaleia, atordoamento, rubor facial e edema periférico. Mais raramente, pode causar hipertrofia gengival. Os diidropiridínicos de curta duração de ação ocasionam respeitável excitação simpática reflexa, insalubre ao sistema cardiovascular. Verapamil e diltiazem podem gerar depressão miocárdica e obstrução atrioventricular. Bradicardia excessiva ainda tem sido descrita com esses dois fármacos e com o mibefradil de maneira especial quando empregados em agregação com betabloqueadores. Constipação intestinal é uma reação adversa observada especialmente com verapamil (RIBEIRO & MUSCARA, 2001).

d. Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O mecanismo de ação dessas substâncias é essencialmente subordinado da inibição da enzima conversora, inibindo, assim, a alteração da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. São eficientes na terapia individual no tratamento da hipertensão arterial.

Além disso, diminuem a morbidade e a mortalidade de enfermos hipertensos com insuficiência cardíaca, e de doentes com infarto agudo do miocárdio, principalmente daqueles com baixa fração de ejeção. Se administrados a longo prazo, os inibidores da ECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética e de outras etiologias (PROTOGEROU et al., 2009).

Dentre os efeitos indesejáveis, destacam-se tosse sem secreção, mudança do paladar e reações de hipersensibilidade (edema angioneurótico, entre outros). Em pacientes com insuficiência renal crônica, podem levar ao aumento dos níveis de potássio no sangue. Em doentes com hipertensão renovascular bilateral ou com um único rim, podem causar a diminuição da filtração glomerular com ampliação dos níveis séricos de ureia e creatinina (SHIMIZU, 2015).

Seu uso em pessoas com função renal diminuída, pode ser acompanhada de ampliação dos níveis séricos de creatinina. Contudo, em longo prazo, prepondera o efeito nefro protetor dessas drogas. Em uso associado com diurético, a ação anti-hipertensiva dos inibidores da ECA é engrandecida, podendo ocorrer hipotensão postural (BALAKUMAR & JAGADEESH, 2014).

Seu uso é contraindicado na gravidez. Em jovens e moças de idade fértil e que não realizam uso de anticonceptivo aceitos por médicos, o emprego dos inibidores da enzima conversora de angiotensina deve ser prudente devido ao risco de más-formações fetais (DELL'ITALIA & FERRARIO, 2013).

Os medicamentos da classe inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser dispostos em 3 subclasses de acordo com a suas propriedades químicas. O primeiro possui um radical sulfidril, é composto basicamente pelo captopril, o segundo contém um radical carboxil e é composto principalmente pelo enalapril e o ultimo contém um radical fósforo que tem como representante o fosinopril.

e. Antagonista do receptor de angiotensina II

Essas drogas antagonizam a atuação da angiotensina II por meio do impedimento característico de seus receptores ATI. São eficazes na terapia individual no tratamento do paciente hipertenso. Em um estudo, mostraram-se eficazes na diminuição da morbidade e do número de mortos de pacientes anciãos com carência cardíaca (MERWE, 2008).

Apresentam bom perfil de tolerância e os efeitos adversos propostos são atordoamento e, raramente, reação de alergia cutânea. Os cuidados para seu uso são análogos às descritas para os inibidores da ECA (WANG et al., 2008).

f. Diuréticos

O mecanismo de ação anti-hipertensivo dos diuréticos está conexo, numa fase elementar, à redução de volume e, a seguir, à diminuição da resistência vascular periférica desinente de mecanismos diferentes (NEVES, 2011).

É eficaz como monoterapia no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido evidenciada sua potência na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Como anti-hipertensivos, dá-se prioridade aos diuréticos tiazídicos e similares. Diuréticos de alça são reservados para ocasiões de hipertensão adjunta a insuficiências renal e cardíaca (BATLOUN, 2009).

Os diuréticos poupadores de potássio proporcionam baixa potência diurética, mas quando associados à tiazídicos e diuréticos de alça são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia. O uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes com redução de função renal pode acarretar no aumento dos níveis de potássio no sangue (GOLAN et al., 2014).

Entre os efeitos adversos dos diuréticos, ressalta-se essencialmente a hipopotassemia, por vezes arritmias ventriculares, e a hiperuricemia. É ainda acentuado o fato de os diuréticos poderem acarretar intolerância à glicose. Podem também originar aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, em geral dependente da dose, transitório e de importância clínica ainda não comprovada. Em muitos casos, geram disfunção sexual. Em geral, a manifestação dos efeitos indesejáveis dos diuréticos está relacionada a dosagem utilizada (ELER et al., 2016).

Os diuréticos tiazídicos têm sido utilizados, há aproximadamente 40 anos, no tratamento de pacientes que tem o aumento da pressão arterial e ainda são umas das classes de fármacos anti-hipertensivos mais utilizados, tanto como terapia individual como de maneira especial, em associação (ZHANG et al., 2012).

Essa classe possui um custo baixo e adequada tolerabilidade, além disso demonstram efeitos potencializadores para os demais medicamentos para hipertensão. Contudo, a admissão de medicamentos inovadores anti-hipertensivos nos últimos 25 anos, com mecanismos de ação distintos, os diuréticos devem ser, no

grande número dos casos, associados ao esquema terapêutico (BARCELOS et al., 2014).

Visto que os diuréticos são medicamentos utilizados de modo crônico, as vezes ao longo de toda a vida, se vê necessário expor os efeitos colaterais que podem ocorrer nessa ocasião, principalmente metabólicas e eletrolíticas. Além de que, esses fármacos possuem algumas interações medicamentosas com outros medicamentos para hipertensão arterial e com alguns outros fármacos usados frequentemente no tratamento de enfermidades associadas (BATLOUNI, 2005).

Muitas das alterações eletrolíticas e metabólicas dos tiazídicos foram observadas quando se utilizaram inicialmente doses elevadas no tratamento da hipertensão arterial (LOPES et al., 2015).

Visto isso, os diuréticos tiazídicos começaram a ser usados em doses mais baixas (6,25 a 25 mg/dia), sem a perda da eficácia terapêutica, porém com diminuição importante dos efeitos metabólicos colaterais (FERREIRA et al., 2013).

Pertencendo ao grupo dos tiazídicos o hidroclorotiazida é um medicamento dinâmico por via oral, tendo boa absorção pelo trato gastrointestinal facilmente excretada pela urina, sobretudo por excreção tubular, agindo diretamente sobre o mecanismo de reabsorção de eletrólitos no túbulo contornado distal, aumentando a excreção de sais e água. A hidroclorotiazida pode ser usada em edemas e no tratamento da hipertensão arterial isolada ou em conjunto com outros fármacos (RANG et al., 2011).

No mercado farmacêutico nacional, a hidroclorotiazida é vendida na forma de comprimidos, nas concentrações de 25 e 50 mg, e 12,5mg em associações. O Clorana® (Sanofi-Aventis) é o medicamento inovador, podendo ser encontrados na forma de medicamentos genéricos e similares a ele (MENDES et al., 2013).

Segundo Joffres et al (2013), o medicamento inovador é aquele cuja eficácia e segurança foram determinadas por meio de ensaios clínicos durante o desenvolvimento do produto, após a expiração da patente passa também a ser considerado medicamento de referência.

Os medicamentos Genéricos foram introduzidos no Brasil através da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, e é definido como sendo similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser intercambiável com esse, tem sua eficácia, segurança e qualidade estabelecida pela bioequivalência que compara a biodisponibilidade do medicamento de referência e do genérico (BRASIL, 2007).

De acordo com a RDC nº60, de 10 de outubro de 2014 (BRASIL, 2007), medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

4. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Com a diversidade de produtos ofertados no mercado nacional, a qualidade é muito comentada e por isso acaba se tornando tema de estudos, onde em vários revelados, são expostos os problemas correlacionados com a qualidade de medicamentos, de maneira especial quanto aos ensaios físico-químicos presentes na farmacopeia brasileira, tais como: desintegração, dureza, friabilidade e peso médio, que podem comprometer a eficácia terapêutica do medicamento (ARAÚJO et al., 2010).

Segundo Oliveira et al. (2015), muitos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos como a utilização de matéria prima e material de embalagem de qualidade confusa, adoção de processos de produção impróprios, e alguns fatores como temperatura, armazenamento e transporte, podem afetar a estabilidade do medicamento.

Assim sendo, é formidavelmente avaliar a qualidade dos medicamentos produzidos por indústrias farmacêuticas no Brasil, em virtude que estes produtos se encontram disponíveis à população em farmácias e drogarias.

O termo “controle de qualidade” abrange todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes e autoridades governamentais para garantir a qualidade dos medicamentos. Dentre os objetivos do controle de qualidade está a obtenção de medicamentos cada vez melhores, mais eficazes e seguros, menos tóxicos e mais estáveis (BRASIL, 2007).

O Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica é regulamentada pela ANVISA pela Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Esta resolução nos indica condições mínimas a serem adotadas na produção de fármacos, para

padronizar a averiguação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos durante as vistorias sanitárias. As substâncias para o uso na indústria farmacêutica, tanto princípios ativos quanto excipientes, estão sujeitos a condições de propriedade farmacêutica apresentados nas BPFM. Para que se garanta a maior segurança do produto, as diretrizes de BPFM, contidas nesta resolução, solicitam análises características, uma vez que afora aos testes de rotina de liberação da substância, a identificação deve ser realizada para toda a embalagem da matéria-prima, de todos os lotes (BRASIL, 2010)

De acordo com a Farmacopeia Brasileira volume I, os conceitos dos testes físico-químicos para o controle de qualidade dos medicamentos são, o teste de desintegração verifica se os comprimidos e cápsulas se desintegram no tempo máximo especificado pela Farmacopeia, quando seis unidades do lote são colocadas à ação de aparelhagem específica (desintegrador) sob condições experimentais expostas, o teste de dureza permite avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é competente à força de compressão e opostamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, os comprimidos sem revestimento o teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (friabilômetro). O teste se aplica, exclusivamente, a comprimidos não revestidos (OIGMAN, 2015).

O teste de dissolução determina a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica (dissolutor), sob condições experimentais proporcionadas. O resultado é demonstrado em percentualidade da concentração revelada no rótulo. O teste se destina a comprovar se o produto acata as cobranças constantes na monografia do fármaco em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

Os ensaios de doseamento determinam a quantidade de substância ativa em um determinado fármaco. É um teste muito importante, que pode ser realizado por diversas metodologias, como espectrofotometria, titulação e cromatografia (BECKTOLD, 2008).

O doseamento de fármacos é de extrema importância, avaliar a quantidade de substância ativa a ser administrada, visto uma dose incorreta está diretamente relacionada com aumento de efeitos adversos, possibilidade de intoxicação e

ineficácia do medicamento, contudo deve-se levar em consideração também a dissolução e desintegração, parâmetros diretamente ligados (ZARBIELLI, 2007).

A uniformidade de doses unitárias dependendo da forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco podem ser determinadas por dois métodos, sendo eles variação de peso e uniformidade de conteúdo. Sendo que nesse último determina-se através do doseamento do conteúdo individual de substância ativa em um dado número de doses unitárias se está dentro dos limites das especificações (COUTO, 2011).

5. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Para muitos produtos a qualidade é apenas uma questão de competitividade, mas quando falamos em produtos para a saúde é imprescindível que se cumpra todas as especificações de qualidade, pois o não cumprimento pode levar a sérios danos. Sendo assim para garantir a qualidade, eficácia, e segurança deve se cumprir a regulamentação sanitária, enfatizando a fiscalização e inspeção, que em âmbito nacional é realizada pela ANVISA, que norteia as políticas de medicamentos (GIL, 2007).

Por conta de todos os testes feitos pelos medicamentos de referência já consagrados no mercado e com a entrada de novos medicamentos genéricos e similares, levantou-se o questionamento se esses últimos teriam os mesmos resultados dos medicamentos de referência. E após tramitação a RDC nº 9.787 foi aprovada, nela estão contidas as definições para medicamentos de referência, genérico e similar. Sendo que os genéricos e similares precisam passar por testes que comprovem sua segurança, eficácia e qualidade, e bioequivalência ao medicamento de referência, e a equivalência farmacêutica pode ser considerada um indicativo de bioequivalência (STORPIRTIR & et al. 2004, BRASIL, 1999).

Medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos, além de possuírem a mesma molécula ativa na mesma quantidade e forma farmacêutica, devem cumprir as mesmas especificações da Farmacopeia Brasileira, e na ausência de monografia na Farmacopeia, seguir o que diz em outros códigos devidamente autorizados pela legislação, ou ainda cumprir com outros padrões de qualidade que sejam aplicáveis, relacionados à identidade, pureza, dosagem, uniformidade de

conteúdo, velocidade de dissolução e velocidade de desintegração, quando for necessário (PIANETTI, 2003).

O teste de equivalência farmacêutica implica na realização de testes físico-químicos entre o candidato e o medicamento de referência, esses testes são realizados por um centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR), habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS-ANVISA). Diferenças apresentadas nos resultados podem significar diferenças na biodisponibilidade, comprometendo a bioequivalência (PUGENS, 2008).

A partir da implantação da política de medicamentos genéricos a ANVISA estabeleceu sobre eles e os medicamentos similares novos regulamentos, que demandaram de regulação dos critérios de qualidade, eficácia e segurança, tanto para os que iriam entrar no mercado quanto para os que já estavam nele. E assim a ANVISA publicou a RDC nº 134/2003, que estabeleceu critérios para que os medicamentos já registrados passassem por adequação, realizando testes equivalência farmacêutica e biodisponibilidade/bioequivalência, perfil de dissolução. A fim de comprovar a equivalência terapêutica entre o candidato e o referência (ANVISA, 2003).

Dessa forma são fornecidas informações técnicas e científicas para a intercambialidade, que nada mais é que o poder de escolher entre dois ou mais medicamentos para os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos, entre o genérico ou similar, e o medicamento de referência, já que fica comprovada a equivalência terapêutica, ou seja, eficácia clínica e mesmo potencial de gerar efeitos adversos (RUMEL, 2006).

Os testes de equivalência farmacêutica são relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Os resultados desses testes devem cumprir as especificações da farmacopeia ou outros códigos autorizados pela legislação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGUNDE, D. O.; MATHERS, C. D.; ADAM, T.; ORTEGON, M.; STRONG, K. **The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries**. Lancet. 2007. p.1929-1938.

ADETUNJI, O. A.; ADIGUN, N. F.; ODENIYI, M. A. **Pharmaceutical equivalent studies of some commercially available brands of Loratadine hydrochloride tablets**. Afr J Med Med Sci. 2015. p.269-276.

ALVES-SILVA L. S. **Hipertensão arterial sistêmica e morbidade cardiovascular: foco na epidemiologia no Brasil**. Rev Bras Hipertens. 2014. p.163-180.

ANDRADE, J. P. de et al. Programa nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral às doenças cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 100, n. 3, p. 203-211, Mar. 2013.

ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. Á.; et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação**. Rev Panam Salud Publica. 2010. p. 480-492. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892010001200010>. Acesso em 12 de novembro de 2018.

BALAKUMAR, P.; JAGADEESH, G. **A century old renin–angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology**. Cellular Signalling, [s.l.], v. 26, n. 10, p.2147-2160, Elsevier BV. Out, 2014.

BARCELOS, A. C.; TREIN, A. M.; SOUSA, G. S.; FLEURY, NETO. L. BALDAÇARA, L. **Efeitos cardiotoxicos resultantes da interação da risperidona com diuréticos tiazídicos**. J Bras Psiquiatr. 2014. 379-383

BATLOUNI, M. **Interações medicamentosas em cardiologia**. In: Batlouni M. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 567-578

BATLOUNI, M. **Diuréticos**. Rev. Bras. Hipertens. 2009. p.211-214.

BECKTOLD, C. G.. **Análise comparativa de qualidade de comprimidos de captopril: genérico, similar e de referência**. Monografia. Blumenau: Universidade Regional de Blumenau, 2008.

BOMBIG, M. T. N; PÓVOA, R. Interactions and associations of drugs in antihypertensive treatment – Calcium channel blockers. **Rev Bras Hipertens**. v. 16, n. 4, 2009. p. 226-230.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos **de Atenção Básica: Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde Básica**. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. Diário da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 de out. 2007.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **Hipertensão arterial: consumo de medicamentos é alto entre pessoas saudáveis**. São Paulo. 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução **RDC Nº 17 de 16 de abril de 2010**: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e de outras providências**. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

COELHO, C. F.; BURINI, R. C.; Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. Rev Nutr. 2009. Acesso em: 12 de novembro de 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732009000600015&lng=en

CORREIA, L. F.; GOUVÊA, M. M.; MACEDO, E. V.; PEREGRINO, C. A. F.; MOURÃO, S. C. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro.** Rev Bras Farm. 2015. p.1266-1284.

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. **Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de 21 manipulação de Santa Catarina.** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(1):263- 268.

DELL'ITALIA, L. J.; FERRARIO, C. M. **The Never-ending Story of Angiotensin Peptides: Beyond Angiotensin I and II.** Circulation Research, [s.l.], v. 112, n. 8, p.1086- 1087, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2013.

ELER, J. F. C.; OLIVEIRA, J. T.; MUCUTA. P. O.; CUPERTINO, L. H. **Medicamentos Anti-hipertensivos dispensados em uma Unidade de Saúde Básica no município de Ipatinga – MG.** Única Caderno Acadêmico. V.3, N.1 (2), 2016.

FERNANDES, C; CAMPOS, L.M.M; PIANETTI, G.A. **Validação de metodologia para doseamento e estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de lamivudina 150 mg.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 39, n. 4, out./dez., 2003

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITAS, M. B. **Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos.** Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2013. p.63-68.

FILHO, A. S.; BARBOSA. L. F.; ANDRADE, D. A. P.; SANTOS, A. O.; SANTOS, A. V. SILVA, L. G. **Análise da influência do ganho de peso interdialítico sobre a pressão arterial e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes sob tratamento hemodialítico**. Rev Port Nefrol Hipert. 2004. p.227-233.

GIL, E.S; ORLANDO, R.M; SERRANO, S.H. P; FISHER, D.C. H; MACHADO, S.A. S; MATIAS, R; BARA, M.T. F; CIRILO, H.N; FIGUEIREDO, G & BARBOSA, W.G. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2 a. ed. So Paulo: Pharmabooks; 2007

GIROTTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1763-1772, June 2013.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOTTLIEB, M. G. V.; Schwanke, C. H. A.; Gomes, I.; Cruz, I. B. M., **Envelhecimento e longevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos**. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2011. p.365-380.

JOFFRES, M. et al., Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross- sectional study. **BMJ Open**, 2013. p. 423.

LOPES, J. H. P. et al. **Adesão do paciente à terapia medicamentosa da hipertensão arterial: revisão da literatura**. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo, v. 27, n. 3, p.235-43, set-dez 2015.

MALTA, D. C.; MOURA, L.; PRADO, R. R.; ESCALANTE, J. C.; SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B. **Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011**. Epidemiol Serv Saude. 2014.

MENDES, T. de A. B. et al. **Factors associated with the prevalence of hypertension and control practices among elderly residents of São Paulo city, Brazil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 29, n. 11, p. 2275-2286, Nov. 2013.

MERWE, L. et al. **Genetic variation in angiotensin-converting enzyme 2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy.** Human Genetics, vol. 124, pp. 57-61, 2008.

MIO JR, D. **Hipertensão Arterial.** Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2002.

NEVES, C. A. B. **Manual de práticas da atenção básica: saúde ampliada e compartilhada.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 817- 819, Apr. 2011.

NICOLAU. J. C; et al. **Condutas práticas em Cardiologia.** In: PEDROSA. R. P; DRAGER. L. F. **Hipertensão arterial sistêmica: diagnóstico e classificação.** Manole. São Paulo. 2010. p, 3-8.

NIGRO, D; FORTES, Z. B. **Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio.** Rev Bras Hipertens.v.12, n.2, 2005. p.103-107.

NUNES DA SILVA, E.; RIBEIRO. H.; SANTANA, P. **Clima e saúde em contextos urbanos: uma revisão da literatura.** Revista Bibliográfica de Geografía y Ciencias Sociales. 2014; XIX.

ODUNFA, O.O.; ADEGOKE, O.A.; ONAGA, I.C. **Pharmaceutical Equivalence of Some Commercial Samples of Artesunate and Amodiaquine Tablets Sold in Southwestern Nigeria.** Tropical J. Pharm. Res. 2009.

OIGMAN, W. **Hipertensão Arterial Sistêmica.** Revista Brasileira de Medicina, v 72, n 1/2, p. 5-17, jan-fev 2015.

OLIVEIRA, A. **Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial**. Revista Bioquímica da Hipertensão. São Paulo – SP, 2011.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; SILVA, D. C. G. M. **Quality evaluation of pharmaceutical formulations containing hydrochlorothiazide**. Molecules. 19: p.16824-16836, 2014.

OLIVEIRA, L. P.; MARINHO, M. E.; FUMAGALIL, E. O.; **Nanomedicamentos e os desafios da ANVISA diante da inexistência de um marco regulatório no Brasil**. Amazon's Research and Environmental Law. 2015. p. 36-51.

PENELA, F. A. M. Relação entre hábitos alimentares, estilo de vida e factores de risco de desenvolvimento de hipertensão arterial nos alunos da Universidade Atlântica. **Universidade Atlântica**. 2011.

PEREIRA, M. et al. **Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries**. J Hypertens, 2009. p. 963-75.

PEREIRA, I. O.; BINSFELD, P. C. **Nanomedicamentos: o cenário de regulamentação no Brasil**. Goiânia: Universidade Católica de Goiás. 2016 Disponível em: www.cpgls.pucgoias.edu.br. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

PIERIN, A. M. G.; MARRONI, S. N.; TAVEIRA, L. A. F.; Benseñor, I. J. M.; **Controle da hipertensão arterial e fatores associados na atenção primária em Unidades Básicas de Saúde localizadas na Região Oeste da cidade de São Paulo**. Ciência Saúde Coletiva. 2011. p.1389-1400.

PROTOGEROU, ATHANASSIOS D.; PAPAIOANNOU, THEODORE G.; LEKAKIS, JOHN P.; BLACHER, JACQUES; SAFAR, MICHEL E. **The Effect of Antihypertensive Drugs on Central Blood Pressure Beyond Peripheral Blood Pressure. Part I: Pathophysiology, Rationale and Perspective on Pulse Pressure Amplification**. Current Pharmaceutical Design, v. 15, n. 3, January 2009, pp. 267-271.

PUGENS, A.M. et al. **Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril** .Revista Eletrônica de Farmácia Vol 5(1), 32-45, 2008.

RANG, H.P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.,

RIBEIRO, W; MUSCARÁ, M. N. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II em humanos. **Rev Bras Hipertens**. v. 8, 2001. p. 114-124.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A. A. M. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor**. Rev. Saúde Pública, São Paulo , v. 40, n. 5, p. 921-927, Oct. 2006

SHIMIZU, M., et al., **Correlation of Central Blood Pressure to Hypertensive Target Organ Damages During Antihypertensive Treatment: *The J-TOP Study***. **Am J Hypertens**, 2015. p. 980.

STORPISTIR, S; MARCOLANGO, R; GASPARATTO, S.F & VILANOVA, M.C. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. Infarma, 16 (9- 10): 51-56, 2004.

ZHANG, K.; ZHOU, B.; ZHANG, L. **Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic metaanalysis**. Journal Of The Renin-angiotensin-aldosterone System, [s.l.], v. 14, n. 2, p.181- 188,SAGE Publications, may 29, 2012.

WANG, Shu-xia. FU, C.; ZOU, Yu-bao; WANG, Hu; SHI, Yi; XU, xi-qi; CHEN, J.; SONG, Xiao-dong; HUAN, tu-jun; HUI, Rui-tai. **Polymorphisms of angiotensin converting enzyme 2 gene associated with magnitude of left ventricular hypertrophy in male patients with hypertrophic cardiomyopathy**, Chinese Medical Journal 2008.

WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. **Lubrication in tablet formulations**. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2010.

WEBER, M. A.; SCHIFFRIN, E. L.; WHITE, W. A.; MANN, S.; LINDBOLM, L. H.; VENERSON, J.G. et al. **Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension**. J. Hypertens. 2014.

ARTIGO ORIGINAL

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 50mg

SILVA, G. A. G. da ¹

RUTSKAUSKIS, J. R. ²

RESUMO

A hidroclorotiazida é um fármaco diurético da classe dos tiazídicos, indicado para o tratamento da hipertensão arterial. A fim de realizar o controle de qualidade físico-químico e a equivalência farmacêutica dos comprimidos de hidroclorotiazida comercializados em uma farmácia de Cascavel-PR, foi realizado um estudo com o medicamento referência, três amostras de genéricos e um similar. Todas as amostras foram aprovadas nos testes físico-químicos, entretanto, o medicamento similar apresentou diferenças significativas no doseamento e dissolução em relação ao medicamento de referência. Nos testes dos perfis de dissolução, apenas os medicamentos genéricos comprovaram equivalência farmacêutica com o medicamento de referência, de acordo com o Método Modelo Independente Simples (F1 e F2). Os resultados sugerem a precisão de monitoramento constante da qualidade e equivalência farmacêutica dos medicamentos vendidos para garantir a conservação das especificações e a equivalência terapêutica.

UNITERMOS

Equivalência Farmacêutica; Controle de Qualidade Físico-Químico; Hidroclorotiazida

¹ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: guilhermefarmacia@live.com

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. 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, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) (LEWINGTON, 2002; WEBER, 2014).

A hidroclorotiazida é um medicamento do grupo dos tiazídicos, dinâmico por via oral, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal e excretada pela urina, especialmente por excreção tubular, agindo inteiramente sobre o mecanismo de reabsorção de eletrólitos no túbulo contornado distal, aumentando a excreção de sais e água. Esse fármaco é usado em edemas e no tratamento da hipertensão arterial isolado ou em associação com outros medicamentos (RANG et al., 2011).

As principais recomendações terapêuticas desse fármaco são hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e edema de diferentes causas, sendo que os comprimidos desse princípio ativo oferecem começo de efeito entre 60 e 120 minutos, com duração terapêutica de 12 a 24 horas (BRASIL, 2008). Atualmente, a hidroclorotiazida é comercializada no mercado farmacêutico na forma de comprimidos em diversas concentrações. Está disponível na forma de medicamentos de referência, genéricos e similar, e todos esses devem possuir uma qualidade, devem ser seguros e eficazes.

No Brasil, é estabelecido que cada fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos produzidos, necessitando garantir que esses medicamentos são adequados para os fins aos quais se destinam, cumprem com requisitos preconizados no momento de sua escritura e não põem os enfermos em risco por proporcionar segurança, qualidade ou eficácia imprópria. Contudo, a avaliação da qualidade é um item das boas práticas de fabricação estabelecida pela RDC 67/2007 e está conexo, de resto, com a segurança de que as análises necessárias e relevantes sejam executadas e que não haja liberação de materiais para uso, nem de produtos para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja considerada satisfatória (BRASIL, 2010a).

Perante dos fatos é muito importante realizar a avaliação da qualidade dos fármacos fabricados por laboratórios farmacêuticos no Brasil, uma vez que estes

produtos se encontram acessíveis à população em farmácias e drogarias. O objetivo do presente trabalho é avaliar, a qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização deste trabalho foram empregados comprimidos de hidroclorotiazida 50mg, sendo eles o medicamento de referência, três genéricos e um similar, adquiridos em uma farmácia da região norte de Cascavel – PR. As amostras foram identificadas como R (referência), G1 (genérico 1), G2 (genérico 2), G3 (genérico 3) e S (similar). As análises foram efetivadas nos laboratórios de tecnologia farmacêutica e química do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. Todas as análises foram realizadas de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

Peso Médio

A análise de peso foi realizada através da pesagem de 20 comprimidos, em balança analítica de Marca Gehaka e modelo AG200, e após a pesagem determinou-se o peso médio. Segundo a farmacopeia, pode-se aceitar somente dois elementos fora do limite especificado de $\pm 7,5\%$.

Dureza

Para análise de dureza foram selecionados 10 comprimidos de cada amostra. Os comprimidos foram submetidos a teste resistência física em Durômetro Marca Nova Ética modelo 298AT, sendo que cada comprimido foi colocado individualmente na câmara do equipamento e submetido a pressão mecânica, registrando-se ao final do procedimento a dureza obtida. Após a análise de todos os comprimidos foi calculada a média, desvio padrão e coeficiente de variação. Segundo a farmacopeia, o resultado do teste é de caráter informativo.

Friabilidade

Foram pesados 20 comprimidos com exatidão e colocou-se no Friabilômetro de Marca Electrolab e modelo EF-1W, o aparelho foi ajustado para 25rpm e tempo

de teste para 4 minutos. Segundo a farmacopeia brasileira, são aprovados os comprimidos se apresentarem dano idêntico ou abaixo a 1,5% do seu peso.

Desintegração

Nesta análise foram utilizados 6 comprimidos de cada amostra para um teste, essa análise foi realizada em triplicata. Esses comprimidos foram colocados em cada tubo da cesta do Desintegrador Marca Electrolab modelo ED-2L, em seguida foi colocado um disco em cada tubo e o aparelho foi acionado para que se realizasse a análise. O tempo limite para desintegração de comprimidos não revestidos segundo é de até 30 minutos.

Doseamento

Para o doseamento dos comprimidos de hidroclorotiazida, pesou-se e triturou-se 20 comprimidos de cada amostra. Agitou-se quantidade do pó, equivalente a 30mg de hidroclorotiazida, com 50 mL de NaOH 0,1 M durante 20 minutos. Diluiu-se para 100 mL com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e foi filtrado. Após isso, foi diluído com água até concentração de 0,0015% (p/v). As soluções padrão foram preparadas nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Mediu-se as absorbâncias das soluções em 273nm, com espectrofotômetro Gehaka, utilizando água para ajuste do zero. Foi calculada a quantidade de hidroclorotiazida nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

Uniformidade de doses unitárias

Esta análise avalia a homogeneidade de distribuição do fármaco nas unidades de um determinado lote. A uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de variação de peso, que consiste no uso do peso individual de 10 comprimidos e, a partir do resultado do peso médio e do doseamento, calculou-se o conteúdo de hidroclorotiazida em cada comprimido. Em seguida foi calculado o Valor de Aceitação (VA) (BRASIL, 2010b).

Perfil de Dissolução

A análise de dissolução, foi realizada em dissolutor da Marca Nova Ética e modelo 299 Modelo, utilizando cestas a 100 rpm por 30 minutos. Durante o teste,

pipetou-se uma porcentagem do meio de dissolução a cada 5 minutos, filtrou-se e diluiu-se com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Foi realizada a leitura das absorvâncias em 272nm, empregando o mesmo solvente para ajuste do zero. Foi realizado a avaliação da quantidade de hidroclorotiazida dissolvida no meio, confrontando as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente. Deve-se tolerar não menos que 60% da quantidade declarada de hidroclorotiazida dissolvidas em 30 minutos.

Análise estatística

A partir dos resultados foram calculados desvios padrão e coeficiente de variação para cada uma das análises. Os valores obtidos foram comparados por análise estatística de variância (ANOVA) a 5% de significância utilizando software Past 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos para o teste de peso médio dos comprimidos mostraram variação entre os laboratórios. A amostra G1 apresentou maior peso médio com 0,249g por comprimido e a amostra G2 mostrou o menor peso médio foi com 0,166g por comprimido. Os coeficientes de variação dentre as amostras analisadas variaram entre 0,7% a 2,857%.

O peso médio permite constatar se a dose terapêutica do comprimido está adequada, pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que podem veicular dosagens de princípio ativo menor ou maior que o especificado, levando a redução do efeito biológico ou super-dosagem (LACHMAN et al., 2001). De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) o limite de variação de peso permitido para os comprimidos analisados é de $\pm 7,5\%$, encontrando-se em conformidade com as especificações. O que comprova que o método de fabricação, no quesito peso médio encontra-se apropriado, nos mostrando que durante o processo de compressão dos comprimidos, o preenchimento da matriz e a regulação das punções estão adequadas. (MOISÉS, 2006).

A friabilidade observada para comprimidos de hidroclorotiazida pertencente a diferentes laboratórios foi satisfatório, sendo que a amostra R apresentou valores de 0,12%, G1 de 0,06%, G2 de 0,28%, G3 de 0,38% e S com 0,21%. Todas as

amostras ficaram dentro dos limites preconizados na monografia, que determina que a perda deva ser igual ou inferior a 1,5% do peso inicial. O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos à fricção mecânica, garantindo que se conservarão íntegros durante todos os métodos de acondicionamento, revestimento, blistagem e transporte (MELO et al., 2008).

Referente a análise de dureza, os resultados obtidos são apresentados na tabela 1.

Amostras	Dureza (KgF)	C.V. (%)
R	3,89	0,207
G1	4,74	0,125
G2	4,28	0,053
G3	4,17	0,139
S	7,23	0,146

Tabela 1: Resultados das análises de dureza para comprimidos de Hidroclorotiazida de 50mg.

Para os comprimidos suportarem aos impactos durante a produção, embalagem, transporte e manuseamento do paciente, deve-se proporcionar dureza e friabilidade apropriadas. Além disso, uma dureza elevada pode influenciar diretamente na sua desintegração e velocidade de dissolução do fármaco, fator que pode prejudicar o paciente e interferir na eficácia terapêutica do fármaco (LACHMAN, 2001).

No teste de desintegração das amostras de hidroclorotiazida, podemos observar que os resultados se mostram de acordo com a farmacopeia brasileira, que preconiza tempo máximo de desintegração de 30 minutos. Os resultados das análises de desintegração são apresentados na tabela 2:

Amostra	Tempo (seg)	C.V. (%)
R	81	0,135
G1	143	0,134
G2	137	0,113
G3	48	0,085
S	49	0,111

Tabela 2: Resultados dos testes de desintegração para comprimidos de hidroclorotiazida 50mg.

O processo de desintegração de comprimidos atinge diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do medicamento. Para o acontecimento do efeito terapêutico almejado é fundamental que o componente ativo fique livre para

ser absorvido e desempenhe a sua ação farmacológica. Para isto, é indispensável que o comprimido se desintegre em pequenas partículas, aumentando assim a superfície de contato com o meio de dissolução e beneficiando a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO et al. 2005).

Já para o doseamento dos comprimidos de hidroclorotiazida, algumas amostras tiveram resultados insatisfatórios quando comparados com a farmacopeia brasileira, onde a mesma preconiza um limite de no mínimo 93% e o máximo de 107% da quantidade declarada de princípio ativo. Na tabela 3 são apresentados os resultados das análises de doseamento:

Amostra	Doseamento	C.V. (%)
R	103,16%	1,271
G1	98,29%	0,966
G2	102,24%	1,243
G3	90,18%	1,191
S	58,57%	6,992

Tabela 3: Resultado para análise de doseamento para comprimidos de hidroclorotiazida 50mg.

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

Para a análise de uniformidade de conteúdo, a farmacopeia brasileira 5ª edição, determina que o valor de aceitação (VA) deve ser ≤ 15 . Os resultados obtidos mostraram-se em conformidade, sendo apresentados na tabela 4:

	R(%)	G1(%)	G2(%)	G3(%)	S(%)
1	105,21	97,23	101,79	90,77	59,15
2	101,52	96,92	101,31	89,91	59,96
3	106,37	99,09	101,97	83,06	58,96
4	102,41	101,92	103,58	88,95	59,27
5	104,97	98,26	102,84	91,83	56,86
6	103,67	95,97	103,21	90,92	59,74
7	100,91	99,01	101,54	91,97	57,11
8	106,05	98,02	102,77	91,87	59,09
9	104,74	97,78	101,54	89,29	59,18
10	105,72	99,32	102,10	91,97	59,96
Média	104,16	98,35	102,26	90,05	58,93
C.V	1,94	1,66	0,76	3,00	1,84
V.A	4,86	3,92	1,87	6,49	2,60

Tabela 4: Resultado para análise de uniformidade de doses unitárias para comprimidos de hidroclorotiazida 50mg.

A análise de uniformidade de doses unitárias realizada com os comprimidos de hidroclorotiazida 50mg, todas as amostras estão de acordo com a monografia do mesmo. Comparando os resultados com Andrade, Carvalho e Freitas (2013), onde realizou essa análise com fluoxetina, as amostras não sofreram reprovação, pois apresentou uniformidade de conteúdo adequada e satisfatória às especificações farmacopeicas.

No que se refere a análise de dissolução, não menos que 60% da quantidade declarada de hidroclorotiazida deve se dissolver em 30 minutos. As amostras R, G1, G2, G3 e S, apresentaram como resultado de dissolução, 62,82%, 67,2%, 71%, 63,11% e 46,47% respectivamente, o que indica que a amostra S foi reprovada nessa análise.

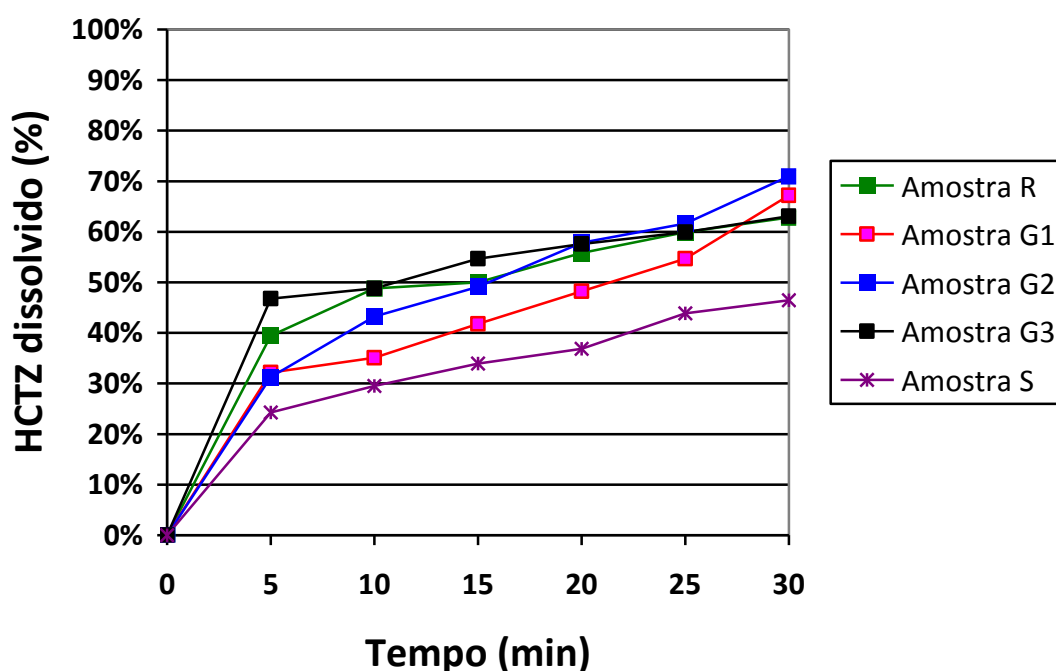


Figura 1: Perfis de Dissolução das amostras dos comprimidos de Hidroclorotiazida 50mg avaliados

Segundo Alves e Santos (2014), o ensaio de perfil de dissolução além de ser uma importante ferramenta na avaliação da qualidade de uma formulação, é um parâmetro que permite analisar o comportamento do medicamento ao ser administrado no organismo. A partir desse teste pode-se prever como se dará a liberação do fármaco *in vivo*, para que seja absorvido e se torne biodisponível, visto a necessidade de o ativo estar previamente dissolvido para que possa ser aproveitado pelo organismo (AUTON, 2005). Os testes de equivalência farmacêutica tratam-se de estudos comparativos da qualidade de um medicamento teste frente ao medicamento de referência, que indicam se entre esses produtos pode haver bioequivalência (SORPIRTIS et al., 2004).

A comparação de perfis de dissolução é benéfica nos episódios em que se almeja conhecer a conduta de dois fármacos antes de submetê-los a Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, para dispensa de menores dosagens durante esses estudos e para alterações depois do registro. Nesta comparação analisa-se a curva como um todo empregando o Método Modelo Independente Simples, que utiliza o cálculo do fator de diferença (F1) e do fator de semelhança (F2) (BRASIL, 2010b).

A comparação dos gráficos foi realizada pelo cálculo de F1, que demonstra a diferença entre os perfis de dissolução, e F2, que demonstra a semelhança destes

perfis (BRASIL, 2010b). Sempre que em estudos, adequadamente delineados, o fator f_1 se apresenta superior a 15, os perfis em razão, são avaliados como distintos. De outra forma, são acatados análogos aspectos de dissolução que quando confrontados resultem em valores de f_2 entre 50 e 100. Os valores de f_1 e f_2 calculados para as formulações de comprimidos de hidroclorotiazida estão expressos na tabela 5, onde se observa que apenas a amostra S não apresentou valores de f_1 e f_2 adequados, não sendo equivalente farmacêutica.

MEDICAMENTO	F1	F2
G1	14,654	53,901
G2	8,384	63,166
G3	4,426	71,303
S	32,161	38,374

Tabela 5: Fator de Similaridade (F2) entre medicamentos referência (R) genéricos (G) e similar (S) contendo HCTZ (50 mg) no estudo de perfil de dissolução comparativo.

Estudos mostraram resultados semelhantes ao compararem medicamentos referência com medicamentos genéricos de hidroclorotiazida. Mahle et al. (2007) compararam perfis de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida e obtiveram resultados dentro dos limites especificados para todos os medicamentos analisados, menos para os medicamentos similares que apresentaram perfil de dissolução diferente. Correia et al. (2015) em seu estudo também avaliaram o fator de semelhança F_2 de comprimidos de hidroclorotiazida, disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. Todos os genéricos analisados se enquadraram nos valores preconizados pela RDC 31/2010 (BRASIL, 2010), enquanto que os medicamentos similares não.

CONCLUSÕES

Os resultados identificados nessas análises permitiram concluir que o medicamento similar à base de hidroclorotiazida é estatisticamente diferente do medicamento de referência, pois foram descobertas grandes alterações nos parâmetros de doseamento, dissolução e análise de equivalência analisados.

Para o teste de dissolução, os três medicamentos genéricos estudados apresentaram equivalência farmacêutica com o medicamento de referência, visto que seus valores de F1 e F2 foram aprovados.

Nos testes físicos, tais como peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, todas as amostras foram aprovadas nas análises, quando comparadas com a monografia e com outros autores.

ABSTRACT

Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic drug, indicated for the treatment of arterial hypertension. In order to perform physical-chemical quality control and pharmaceutical equivalence of the hydrochlorothiazide tablets commercialized in a pharmacy in Cascavel-PR, a study was carried out with reference medicine, three generic samples and one similar. All samples were approved in the physical-chemical tests, however, the similar drug presented significant differences in the dosage and dissolution in relation to the reference medicine. In the dissolution profile tests, only the generic drugs showed pharmaceutical equivalence with the reference drug according to the Simple Independent Model Method (F1 and F2). The results suggest the constant monitoring accuracy of the pharmaceutical quality and equivalence of the drugs sold to ensure retention of specifications and therapeutic equivalence.

UNITERMS

Pharmaceutical Equivalence; Physical-Chemical Quality Control; Hydrochlorothiazide

REFERÊNCIAS

ALVES, M.C.; H.C.; POLONINI, U.P.; VAZ, A.O.; FERREIRA, M.A.F.; BRANDÃO. **"Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução"**. Matias Barbosa, 2012.

AUTON, M.E. **"Delineamento de formas farmacêuticas"**. 2 ed., Ed. Artmed, Porto Alegre, 2005.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 ago. 2010.

BRASIL (a). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 abril. 2010

CORREIA, L.F.; GOUVÊA, M.M.; MACEDO, E.V.; PEREGRINO, C.A.F.; MOURÃO, S.C. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. **Revista brasileira de farmácia**. 2015. p.1266-1284.

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

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5°. ed. São Paulo: **Atheneu**, 2010.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica Trad.** João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R. **Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies**. Lancet. 2002. p.1903-1913. Erratum in: Lancet. 2003.

MAHLE, F.; GOELZER, F.; ADRIANO, J.; FELIPPE, M.; VIER, N.; CARLI, R. B. G.; ROSA, T.; COUTO, A. G.; LUCINDA-SILVA, R. M. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 2007. p.265-271.

MOISÉS, P. R. **Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v, 7, n.38, p.38-46, janeiro de 2006.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA**. Infarma, v. 16, n. 13-14, 2005.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5 n. 1, p. São Paulo, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5°.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003, p.414.

SANTOS, B.W. "Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais". Brasília, 2014.

SORPIRTIS, S.; R. MARCOLONGO, F.S.; GASPAROTTO, C.M. VILLANOVA. "A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas". Anvisa, 2004.

WEBER, M. A.; SCHIFFRIN, E. L.; WHITE, W. A.; MANN, S.; LINDBOLM, L. H.; VENERSON, J. G.; et al. **Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension**. J Hyper tens. 2014. p.3-15.

NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas

1. Estrutura dos originais

1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

- Autor (es) por extenso, indicando a (s) instituição (ões) a (s) qual (is) pertence (m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.