



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE MALEATO DE
ENALAPRIL DISPONÍVEIS NAS FARMÁCIAS BÁSICAS DE SEIS MUNICÍPIOS
PARAIBANOS**

VIVIANE AZEVEDO DE ANDRADE

CUITÉ – PB

2018

VIVIANE AZEVEDO DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE MALEATO DE
ENALAPRIL DISPONÍVEIS NAS FARMÁCIAS BÁSICAS DE SEIS MUNICÍPIOS
PARAIBANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Farmácia da Universidade Federal de
Campina Grande como requisito parcial para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

A553a Andrade, Viviane Azevedo de.

Avaliação da qualidade dos comprimidos de maleato de enalapril disponíveis nas farmácias básicas de seis municípios paraibanos. / Viviane Azevedo de Andrade. – Cuité: CES, 2018.

48 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Controle de qualidade. 2. Medicamentos. 3. Teor. I.
Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615

VIVIANE AZEVEDO DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE MALEATO DE
ENALAPRIL DISPONÍVEIS NAS FARMÁCIAS BÁSICAS DE SEIS MUNICÍPIOS
PARAIBANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro de Educação e
Saúde da Universidade Federal de
Campina Grande, como pré-requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

APROVADA EM: 05 de Julho de 2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof^ª Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza

(Orientadora/UAS/CES/UFCG)

Prof^ª Dra. Camila de Albuquerque Montenegro

(Examinador/ UAS/CES/UFCG)

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

(Examinador/UAS/CES/UFCG)

Cuité-PB

2018

Dedico este trabalho a minha família, em especial meus pais e meus avós que sempre me incentivaram, me apoiando a não desistir, fonte de amor e superação, me mostrando que tudo é possível.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me proteger onde quer que eu ande. Aos meus pais, Valdemir e Fernanda, os maiores incentivadores, que sempre me apoiaram e lutaram me proporcionando o melhor, nunca mediram esforços quando precisei. Meus irmãos, Vitória e Pedro Eduardo, os quais tiveram paciência comigo, sendo meus amigos e eternos confidentes. Meus avós, Martinho e Josefa Catarina, minha inspiração de amor e cuidado, durante todos os dias em Cuité se fizeram presentes nos meus pensamentos. Aos meus familiares que sempre torceram e acreditaram em mim e que me ajudaram em meio tantas mudanças de residência.

Agradeço a minha orientadora professora Júlia Beatriz Pereira de Souza, por ter aceitado a orientação, pela colaboração e desenvolvimento neste trabalho, pela paciência e ensinamentos passados. Aos professores Toshiyuki Nagashima e Camila Montenegro por aceitarem participar da minha banca examinadora, compartilhando seus conhecimentos e contribuindo nessa etapa tão importante na minha vida acadêmica.

Agradeço aos companheiros de luta diária, que estão comigo desde o início, André, Gustavo e Thiago, as minhas amigas que fiz em Cuité e vou levar no meu coração, Thalyta, Taires, Kamylla e Anne Caroline. As amigas que sempre me apoiaram desde o começo, Thamyres, Larissa, Marília, Renata, Crizelides e Raíssa. E os que surgiram no final da caminhada, mas que já são especiais e fazem parte da minha vida, me ajudando e apoiando, Denner, Ericlebson e Isis.

*“Presentemente eu posso me considerar um sujeito de sorte
Porque apesar de muito moço me sinto são e salvo e forte
E tenho comigo pensado Deus é brasileiro e anda do meu lado.”*

(Belchior)

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica não transmissível (DCNT) e multifatorial. O maleato de enalapril é um anti-hipertensivo de uso contínuo, que atua como inibidor da enzima conversora de angiotensina amplamente utilizado no tratamento da HAS. O objetivo deste trabalho foi realizar o controle de qualidade físico-químico dos comprimidos de maleato de enalapril adquiridos através de processo licitatório e dispensados pelas farmácias básicas de seis municípios do estado da Paraíba. Foram analisados: o aspecto visual, o peso médio, a friabilidade, a dureza, desintegração e teor do fármaco, de acordo com as metodologias descritas pela Farmacopeia Brasileira (2010). Todas as amostras foram aprovadas nos testes de peso médio, friabilidade e desintegração, entretanto, das seis amostras utilizadas, duas apresentaram desvio da qualidade em relação à dureza e teor de princípio ativo. No teste de dureza a amostra F apresentou dureza média de 23,8 (N) menor que a mínima aceitável de 30 (N) podendo comprometer na eficácia do tratamento, pois a perda de princípio ativo provocada pela ruptura do comprimido acarretará em dosagem inadequada. No teste de doseamento apenas a amostra E apresenta valor elevado de 114,5% em relação os valores permitidos pela Farmacopeia Brasileira de 90% a 110%, podendo levar o paciente a intoxicação medicamentosa e a não adesão ao tratamento farmacoterapêutico. O controle físico-químico garante que os medicamentos dispensados nas farmácias básicas possuam qualidade adequada e que possam ser utilizados com segurança pelos pacientes. Recomenda-se a implantação de um sistema de gestão da qualidade que inclua a qualificação de fornecedores.

Palavras-chave: Controle de qualidade, medicamentos, teor.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension is a chronic non-transmissible disease (CNCD) and multifactorial. Enalapril maleate is an antihypertensive of continuous use, which acts as an inhibitor of the angiotensin converting enzyme widely used in the treatment of hypertension. The objective of this work was to perform the physical-chemical quality control of enalapril maleate tablets purchased through a bidding process and dispensed by the basic pharmacies of six municipalities in the state of Paraíba. The visual aspect, mean weight, friability, hardness, disintegration and drug content were analyzed according to the methodologies described by the Brazilian Pharmacopoeia (2010). All the samples were approved in the tests of average weight, friability and disintegration, however, of the six samples used, two presented a deviation of the quality in relation to the hardness and content of active principle. In the hardness test, the F sample had a mean hardness of 23.8 (N) lower than the acceptable minimum of 30 (N), which could compromise the effectiveness of the treatment, since the loss of active principle caused by the rupture of the tablet will result in an inadequate dosage. In the assay test only sample E shows a high value of 114.5% in relation to the values allowed by the Brazilian Pharmacopoeia from 90% to 110%, which can lead the patient to drug intoxication and non adherence to the pharmacotherapeutic treatment. The physical-chemical control ensures that the medicines dispensed in basic pharmacies are of adequate quality and can be used safely by patients. It is recommended to implement a quality management system that includes the qualification of suppliers.

Keywords: Quality control, medicines, content.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto visual das amostras de comprimidos de maleato de enalapril analisados	32
Figura 2. Esfarelamento de comprimido de maleato de enalapril da amostra A, durante a retirada do blister	34
Figura 3. Representação gráfica do peso médio e limites de variação das amostras de comprimidos de maleato de enalapril.....	36
Figura 4. Representação gráfica da curva padrão do maleato de enalapril obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 215nm (N=3).....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peso médio das amostras A, B, C, D, E e F de maleato de enalapril comprimido, com o respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e desvio padrão.....	35
Tabela 2. Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras.....	37
Tabela 3. Friabilidade dos comprimidos de maleato de enalapril das amostras analisadas.....	38
Tabela 4. Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras analisadas	39
Tabela 5. Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras analisadas	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Amostras de comprimidos de maleato de enalapril dispensados em seis municípios paraibanos	31
Quadro 2. Excipientes utilizados nas amostras de comprimidos de maleato de enalapril analisados	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Atenção Farmacêutica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAF	Central de Abastecimento Farmacêutico
UV	Radiação Ultravioleta
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
MG	Minas Gerais
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
C°	Grau Celsius
pH	Potencial Hidrogeniônico
nm	Nanômetro
BPF	Boas Práticas de Fabricação
mL	Mililitros
g	Gramas
L	Litros
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
rpm	Rotação Por Minuto
λ	Lambda
M	Molar
μ g	Microgramas
μ L	Microlitros
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
SUS	Sistema Único de Saúde
HORÚS	Sistema Nacional de Gestão Farmacêutica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos.....	16
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1. Hipertensão arterial	17
3.2. Terapia não medicamentosa	17
3.3. Terapia medicamentosa	18
3.3.1. Inibidores da ECA	19
3.3.2. Enalapril.....	21
3.4. Assistência farmacêutica no SUS	21
3.5. Licitação de medicamentos no SUS	22
3.6. Comprimidos.....	23
3.7. Controle de qualidade físico-químico	24
3.8. Ensaio oficiais	25
3.8.1. Determinação de peso médio.....	25
3.8.2. Teste de dureza	26
3.8.3. Teste de friabilidade	26
3.8.4. Teste de desintegração.....	27
3.8.5. Doseamento.....	27
4. MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1. Material.....	28
4.1.1. Amostras e Reagentes.....	28
4.1.2. Equipamentos e Acessórios	28
4.2. Métodos.....	28
4.2.1. Determinação de Peso Médio	28

4.2.2. Teste de dureza	28
4.2.3. Teste de friabilidade	29
4.2.4. Teste de Desintegração	29
4.2.5. Teor do Princípio Ativo	29
4.2.5.1 .Curva de Calibração	29
4.2.5.2. Doseamento.....	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1. Determinação de Peso Médio	34
5.2. Testes Resistência Mecânica.....	37
5.2.1. Dureza.....	37
5.2.2. Friabilidade.....	38
5.3. Teste de Desintegração	39
5.4. Teor do Princípio Ativo.....	40
5.4.1. Curva de Calibração	40
5.4.2. Doseamento.....	41
5.5. Monitoramento na qualidade dos medicamentos.....	42
6. CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS	

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade, as doenças crônicas não transmissíveis são as que mais acometem a população, dentre elas está a hipertensão arterial sistêmica (HAS), caracterizada pelos níveis pressóricos ≥ 140 sistólico e/ou 90 diastólico mmHg de forma sustentável. Apresenta crescimento considerável no Brasil, estando associada a alguns fatores de risco como, excesso de peso, obesidade, ingestão de sal, excesso de bebidas alcoólicas, entre outros, e ao desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares (SCALA; MAGALHÃES; MACHADO, 2015).

O tratamento é feito por terapia medicamentosa e não medicamentosa. Em muitos dos casos é necessária a intervenção farmacológica, muitas vezes composta por medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), após instituição e implementação de políticas públicas de saúde que estruturaram a assistência farmacêutica no Brasil, como a Política Nacional de Medicamentos (PNM) e a Política Nacional da Assistência Farmacêutica (PNAF), que cooperam para o melhoramento do serviço prestado a população, nos cuidados com o uso racional de medicamentos, tratamento adequado, na distribuição e dispensação. A PNM tem como uma das diretrizes, a doação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) a qual contempla os medicamentos da atenção básica, atendendo as necessidades de saúde da população brasileira (BLATT et al., 2014; BRASIL, 2016).

Dentre os medicamentos presentes na RENAME o enalapril é um agente anti-hipertensivo que atua como inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), e tem como função a diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca. As políticas públicas de saúde garantem o acesso a este medicamento, por meio da dispensação realizada em farmácia básica dos municípios (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

Com a grande demanda de medicamento e o desenvolvimento da indústria, o mercado farmacêutico representa uma importante fonte econômica nos dias atuais, além de grande competitividade, o que estimula a indústria a ganhar a confiança do consumidor, por meio de insumos de qualidade adequada. Na indústria, os processos de fabricação são fiscalizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), devendo seguir procedimentos de validação, fabricação e controle de qualidade, cujos métodos são descritos na Farmacopeia Brasileira (BARRETO, 2017).

O controle de qualidade tem como objetivo certificar a conformidade do produto com a farmacopeia. É necessário garantir a qualidade de todos os produtos na indústria, desde a matéria-prima até o medicamento finalizado, para reduzir a ocorrência de falhas no processo de fabricação e evitar colocar a vida do consumidor em risco. A indústria farmacêutica está investindo em técnicas novas para melhor atender as necessidades dos consumidores, cumprindo com a função de melhora e cura do paciente (BARRETO, 2017).

Os medicamentos têm papel essencial na saúde da população, sabendo disso se faz necessária/ a utilização de medicamentos de qualidade e eficácia garantida, para diminuir e eliminar as chances de erros na fabricação, evitando assim de colocar em risco a vida do paciente. O farmacêutico tem a importante função na indústria de garantir que a matéria-prima utilizada e os medicamentos produzidos cheguem às farmácias com a qualidade adequada.

Sendo assim, este trabalho teve como intuito reforçar a necessidade de monitoramento dos medicamentos dispensados na rede pública de municípios da Paraíba, oferecendo indícios da qualidade adequada dos produtos farmacêuticos e o sucesso da farmacoterapia.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de amostras de comprimidos de maleato de enalapril disponibilizados pela farmácia básica de seis municípios do estado paraibano.

2.2. Objetivos Específicos

- Solicitar os comprimidos de maleato de enalapril disponíveis na farmácia básica dos 6 municípios paraibanos para análise;
- Realizar os testes físico-químicos de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento;
- Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopéicos.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Hipertensão arterial

No Brasil a população idosa apresenta um crescimento considerável, aumentando à carga de doenças, em especial as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), com destaque para a hipertensão arterial sistêmica (HAS) que é uma doença crônica não transmissível (DCNT), sendo uma das principais causas de morte no mundo, inclusive no Brasil, apresentado como problema de saúde pública de grande relevância, que acomete cerca de 60% dos idosos (BRASIL, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) a hipertensão arterial é um fator de risco importante para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que frequentemente se manifestam por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. É responsável por cerca 25 e 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais, sendo assim a HAS a origem das doenças cardiovasculares, causando a redução da qualidade e expectativa de vida da população.

A HAS é caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis pressóricos ≥ 140 sistólico e/ou 90 diastólico mmHg, associado a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e estruturais de órgão-alvo, podendo ser agravada quando relacionada a outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância á glicose e diabetes mellitus (DM). Alguns fatores de risco podem desencadear a HAS no individuo como a idade, excesso de peso, ingestão de sal, a ingestão elevada e crônica de bebidas alcoólicas, sedentarismo, fatores socioeconômicos e a genética (SCALA; MAGALHÃES; MACHADO, 2015).

3.2. Terapia não medicamentosa

O tratamento não medicamentoso (TNM) na HAS envolve mudanças de hábitos como o controle do peso, prática de atividades físicas, controle do estresse, suspensão do tabagismo entre outros fatores. O peso corporal elevado está relacionado ao aumento da pressão arterial (PA) tanto em adultos com em crianças, por isso, medidas nutricionais devem ser seguidas para o sucesso do tratamento na HAS, sem exageros e

dietas rígidas, que ocasionem a desistência do tratamento. Deve ser avaliado o padrão alimentar total, que permite ser analisado o sinergismo entre nutrientes/alimentos. O consumo de sódio em excesso está relacionado ao aumento da PA. No Brasil o consumo médio é de 11,4 g/dia, porém o consumo associado à diminuição da PA é de 2,0 g/dia (IBGE, 2011).

A falta de atividade física é considerada um dos principais fatores de risco na HAS. A prática regular de exercícios físicos tanto é favorável na prevenção e no seu tratamento, como reduzindo o risco de morbimortalidade. Indivíduos que praticam alguma atividade física apresentam menor risco de desenvolver HAS (BALDISSERA; CARVALHO; PELLOSO, 2009).

O tabagismo é considerado um fator negativo para o controle da PA, aumentando o risco para doenças cardiovasculares. A nicotina, substância presente no cigarro, causa aumento da liberação de catecolaminas séricas, ocorrendo a vasoconstrição e aumentando a frequência cardíaca, levando ao aumento da pressão arterial. O monóxido de carbono diminui a oxigenação das células e dos órgãos em geral, altamente prejudicial para o coração e o cérebro (SOUZA, 2016).

A colaboração da equipe multiprofissional: médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas, professores de educação física, educadores, comunicadores e agentes comunitários, ajuda em um melhor manejo da HAS, estando ligada diretamente a adesão do tratamento, seja ele medicamentoso ou não (PINHO; PIERIN, 2013).

3.3. Terapia medicamentosa

O uso racional de medicamentos propõe que os usuários utilizem o fármaco apropriado para sua condição clínica, nas doses que supram as necessidades de saúde individuais, por um menor custo para si e para a comunidade. A utilização ineficiente e irracional dos medicamentos pode acarretar problemas que afetam o âmbito da saúde da população, incluindo eventos adversos e falha terapêutica. O acesso facilitado e a grande quantidade de propagandas insinuam que os medicamentos estejam livres de risco (BERNARDI, et al., 2014; ZUGE et al., 2015).

Quando se é tomada a decisão pela prescrição da terapia medicamentosa, deverá ser feita a orientação correta ao paciente e a importância da adesão ao tratamento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a adesão é um processo dinâmico, multifatorial, que está relacionado ao comportamento psíquico e social, sendo de responsabilidade compartilhada, entre o paciente e equipe de saúde, em alguns casos é feito ajustes de doses, trocas ou associações de medicamentos, se eventualmente apresentar efeitos adversos. Ao iniciar assim, os medicamentos anti-hipertensivos possuem a capacidade de reduzir a morbimortalidade cardiovascular, sendo eficazes por via oral, utilizados poucas vezes ao dia, muitas vezes usado em associação e requerendo a realização do controle de qualidade em sua produção (BERNARDI, et al., 2014; KOHLMANN, 1999).

O tratamento é iniciado, preferivelmente, pelos medicamentos que comprovem a diminuição dos eventos cardiovasculares, os outros estando reservados em casos especiais em que haja a necessidade da associação de múltiplos medicamentos. Os anti-hipertensivos disponíveis são: os diuréticos, agentes de ação central (metildopa, clonidina, guanabenz e os inibidores dos receptores imidazolínicos), betabloqueadores (propranolol), bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino, nifedipino, felodipino, nitrendipino, manidipino, lercanidipino, levanlodipino, lacidipino, isradipino, nisoldipino, nimodipino), inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril). O tratamento é indicado para indivíduos que apresentam PA elevada e alto risco cardiovascular, para pacientes com risco baixo e moderado, o uso de medicamento é conveniente quando as medidas não farmacológicas não apresentam melhora após um período de 90 dias (MALACHIAS, 2016).

3.3.1. Inibidores da ECA

O sistema renina angiotensina aldosterona é um dos principais responsáveis pela regulação da pressão arterial e do volume eletrolítico e hídrico, determinante nas funções fisiológicas e fisiopatológicas (hipertensão arterial, disfunções cardiovasculares e renais), que estão relacionados, frequentemente, ao desequilíbrio homeostático. Esse sistema é composto por grupos de peptídeos, enzimas e pró-hormônios, existindo três substâncias essenciais, o substrato primário (angiotensinogênio), a enzima renina, a ECA, angiotensina I e angiotensina II, sendo liberadas em locais distintos. No córtex

renal, ocorre a estimulação a partir da diminuição da pressão arterial, estimulação renal simpática e diminuição de sódio sérico ou aumento da concentração de sódio no túbulo renal distal, resultando na liberação da enzima renina. O angiotensinogênio é uma globulina plasmática, produzida pelo fígado e clivada pela renina, oriundo das células justaglomerulares nos rins. Pelo angiotensinogênio é formado o decapeptídeo angiotensina I (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

A ECA, que é encontrada no endotélio dos vasos pulmonares, tanto inativa a bradicinina via cininas e vários outros peptídeos como converte a angiotensina I em angiotensina II que é um octapeptídeo vasoconstritor potente mediante a ligação com os receptores AT1 e AT2. Com ação da ECA ocorre a conversão da angiotensina I em angiotensina II (MARTELLI, 2010).

Os inibidores da ECA são amplamente utilizados no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e doença renal crônica, inibindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II e impedindo a degradação da bradicinina, potente vasodilatador endógeno. Com isso, os inibidores da ECA provocam a vasodilatação. Na inibição da conversão de angiotensina I diminui a vasoconstrição mediada por AT1 e reduz a secreção de aldosterona, atuando assim para a diminuição da pressão arterial, sendo dessa forma efetivos no tratamento da hipertensão arterial. Os inibidores da ECA apresentam três padrões de metabolismo. O protótipo inibidor da ECA, captopril, que representa o primeiro padrão, mostra-se ativo quando administrado, porém, é processado a um metabólito ativo. O segundo padrão, que é o mais comum, enalapril e ramipril, derivado de um éster pró-fármaco convertido no plasma em metabólito ativo. O terceiro padrão é representado pelo lisinopril, este fármaco é administrado na forma ativa e excretado de modo inalterado pelos rins, todos esses fármacos foram avaliados em estudos clínicos de grande escala. Apesar de bem tolerados, os inibidores da ECA possuem efeitos adversos importantes como a tosse e angioedema, causado pelo aumento da concentração de bradicinina (GOLAN et al., 2009).

3.3.2. Enalapril

O maleato de enalapril é um agente anti-hipertensivo que atua como inibidor da ECA, e corresponde quimicamente ao éster etílico da 1[carboxi-3-fenilpril]-L-alanilprolina. O enalapril consta na RENAME e é comercializado no Brasil como medicamento genérico, similar e referência, na forma de comprimidos de 5 mg, 10 mg e 20 mg (BRASIL, 2010).

Foi o primeiro inibidor da angiotensina não-sulfidrílico oralmente ativo. Tem como função a diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca, é um pró-fármaco (maleato de enalapril) que, após a ação de esterases circulantes e hepáticas é hidrolisada e liberado o composto ativo, enalaprilato, esse não é absorvido no trato gastrointestinal, possui tempo de meia vida de aproximadamente 5 horas, o enalaprilato é eliminado através de secreção tubular e filtração glomerular. A ingestão de alimentos não altera a biodisponibilidade do enalapril (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

3.4. Assistência farmacêutica no SUS

Dentro do SUS, a Assistência Farmacêutica (AF), abrange as atividades de seleção, programação, aquisição, armazenamento e distribuição, controle de qualidade e utilização (prescrição e dispensação) de medicamentos, para que sejam atendidas as necessidades da população (BRASIL, 1998).

A AF no Brasil deu origem a um novo olhar em relação ao cuidado do usuário, como a identificação, prevenção e a solução de problemas em relação ao uso de medicamentos no âmbito da AF, que antes era limitada apenas a compra e distribuição de medicamentos, sendo feita a implantação de condições para as ações destinadas a promoção do uso racional de medicamentos (BLATT et al., 2014).

Tendo em vista o melhoramento das etapas da AF, fazendo com que a população tenha acesso a tratamentos e cuidados farmacêuticos como o uso racional de medicamentos, foi criado em 2009, pelo Ministério da Saúde, o Sistema Nacional de Gestão Farmacêutica (HÓRUS), um programa com o objetivo de qualificar a gestão da AF nas três esferas do SUS, cooperando para o melhoramento do acesso aos

medicamentos e garantindo a qualidade no serviço prestado na atenção á saúde da população (BRASIL, 2015).

O HÓRUS foi planejado para atender as particularidades na gestão da AF no SUS, por meio de seus componentes: básico, estratégico e especializado, trata-se de uma ferramenta disponibilizada aos municípios e estados de forma gratuita diante do interesse do gestor de saúde do local, é um software criado em plataforma web, facilitando e interligando as informações gerenciais e assistenciais realizadas nas farmácias do SUS e nas centrais de abastecimento farmacêutico (CAF), sendo à base de informações sobre as ações e serviços da AF no SUS, instituído pela Portaria nº 271/2013 (RAMOS, 2015).

Uma das diretrizes da política de medicamentos da OMS é o programa de REMANE que se trata de uma lista de medicamentos que devem satisfazer as prioridades da população brasileira, oferecendo a aquisição, o uso seguro e racional de medicamentos, devendo ser direcionados para as ações de AF no SUS (BRASIL, 2016).

3.5. Licitação de medicamentos no SUS

A aquisição de medicamentos é dividida nas etapas de armazenamento e distribuição, na qual o armazenamento se caracteriza pelos procedimentos técnicos e administrativos envolvendo atividades de recebimento, estocagem, segurança, a conservação dos medicamentos e o controle de estoque. Enquanto a etapa de distribuição garante à requisitante agilidade na entrega, segurança e eficiência no sistema de informação e controle (BRASIL, 2007).

Antes da aquisição dos medicamentos deve ser feito um mapeamento epidemiológico das doenças mais relevantes na cidade, levando em consideração os medicamentos presentes na RENAME, evitando assim desperdícios e prejuízo. Devem ser planejados as compras, armazenamento e gerenciamento de materiais em estoque, além da distribuição de materiais para cada setor nas unidades de saúde. Sem este planejamento dificulta o controle e levantamento das reais necessidades de abastecimento ocasionando em falta ou desperdício de materiais (LEITÃO, 2016).

Após ser concluído o ciclo da AF, em que são definidos os medicamentos e suas quantidades necessárias para compra, dando origem a etapa de compra de medicamentos. A aquisição dos medicamentos pode ocorrer mediante processo

licitatório, pela ata de registro de preços, ou por aquisição direta de medicamentos nos laboratórios oficiais no Brasil. Normalmente é escolhido por meio de quanto maior a quantidade de vendas, menor o preço da compra. Geralmente é efetuada a compra em grande volume, com prazos determinados e entregas parceladas. É muito comum em pequenos municípios o consórcio intermunicipal, podendo ser feita compras de maior volume pela junção de vários municípios (OLIVEIRA; ASSIS; BARBONI, 2010)

O cadastro de Fornecedores é importante para a seleção daqueles que apresentam melhor condição para atender as necessidades de entrega, preço e qualidade. O processo de licitação é uma determinação constitucional estabelecida no art. 37, inciso XXI, regulamentada pela Lei Federal nº 8.666, de 21 de junho de 1993 e atualizada pela lei nº 8.883 de 8 de junho de 1994 e pela lei 10.520/2002, estabelece a Administração Pública o compromisso de licitar. Na licitação deve ser registrado em processo próprio, á serie ordenada de atos e necessita seguir os princípios da lealdade, igualdade, publicidade, probidade administrativa ligados ao edital e ao julgamento objetivo (BRASIL, 2006).

3.6. Comprimidos

Os comprimidos são considerados a forma farmacêutica mais utilizada em todo mundo, representando um total de 70% dos medicamentos dispensados, isto acontece pelas vantagens oferecidas tanto ao paciente como ao fabricante, pois apresenta fácil administração, fácil manuseio, é não invasiva, rapidez no processo de fabricação, estabilidade química e física, grande precisão de dose unitária. Esta forma farmacêutica é constituída por um ou mais princípios ativos e excipientes agrupados em uma formulação, podem se apresentar de formas variáveis e cores, obtidos pela compressão em equipamentos específicos (ALDERBORN, 2005).

Existem três fases principais no processo de compressão, sendo estes: alimentação, compressão e ejeção. Primeiro na alimentação, onde o pó ou granulado flui de um funil alimentador para a matriz, preenchendo pela força da gravidade, o punção inferior veda a parte inferior da matriz, evitando a saída do conteúdo, a compressão é quando os punções, inferior e superior, movimentam-se na matriz até efetuar uma força máxima no conteúdo particulado dentro da matriz, dando origem ao comprimido. Após

este processo a fase de ejeção é realizada, na qual o punção inferior é elevado, ejetando o comprimido da matriz (SINKA et al., 2009; WU et al., 2009).

O processo de compressão será escolhido de acordo com as propriedades dos fármacos e seus adjuvantes, podendo ser executada de três formas diferentes: compressão via úmida, via seca ou compressão direta. A obtenção do granulado pela via úmida é tradicionalmente usada na indústria farmacêutica, onde é feita a tamisação do fármaco e adjuvantes na forma de pós, definindo o tamanho das partículas, é realizado a mistura dos componentes e adicionado o agente aglutinante, sendo granulado e posteriormente é feito o processo da secagem em estufas, permitindo a fabricação de comprimidos com friabilidade e dureza mais adequada (BACHER et al., 2008).

A granulação a seco tem a vantagem de não ser necessário o uso de aglutinantes, podendo ser feita com fármacos termolábeis, já que a granulação por via úmida é limitada quando relacionada a fármacos hidrolisáveis e termolábeis, a etapa de secagem não é feita por esse método e tem um menor tempo de processo. Em contrapartida o aspecto dos comprimidos com friabilidade alta e dureza baixa é inferior aos daqueles que participam de outros processos, além da necessidade de equipamentos específicos para compactação (STAHL, 2014).

Compressão direta é um processo mais moderno, com alto crescimento nos últimos anos, sendo muito utilizado na indústria farmacêutica, é feita a adição de adjuvantes que facilitam a compressão direta de uma simples mistura de pós, não sendo necessária a granulação, nem a etapa de secagem, menos operações unitárias resultando em um menor tempo de processos. No entanto o fármaco deve apresentar características adequadas como a boa fluidez e compressibilidade (ALDERBORN, 2005; EMSHANOVA, 2008).

3.7. Controle de qualidade físico-químico

O controle de qualidade tem como objetivo garantir que o medicamento está de acordo com os parâmetros farmacopeicos. A falta de qualidade ocasiona prejuízo para a indústria, além da perda de credibilidade, levando a cassação da licença de funcionamento e do medicamento que está sendo produzido. É primordial a etapa do controle de qualidade na indústria para que o fármaco possa ser liberado no mercado em

condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e qualidade do produto (PEIXOTO et al., 2005).

O Controle de qualidade faz parte das BPF de medicamentos estando relacionados à amostragem, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que assegurem que os ensaios essenciais foram executados e que os produtos que não apresentam qualidade satisfatória não sejam liberados para venda (BRASIL, 2003).

De acordo com a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, Garantia de Qualidade está associada com todos os princípios que podem interferir na qualidade de um produto, favorecendo a qualidade na fabricação de medicamentos e atestando que os padrões de qualidade do medicamento foram cumpridos como exige a legislação vigente. O controle de qualidade garante a pureza, eficácia e segurança dos fármacos que são liberados a população (BRASIL, 2010).

O controle de qualidade físico-químico assegura a qualidade física e química dos fármacos, sendo uma soma de medidas atribuídas a garantir o padrão dos medicamentos, no qual é avaliada a pureza, eficácia, atividade e inocuidade (FERREIRA, 2011).

3.8. Ensaio oficiais

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) os ensaios que garantem a qualidade dos medicamentos são: peso médio, teste de dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, estes parâmetros devem ser aprovados.

3.8.1. Determinação de peso médio

A determinação de peso médio tem por objetivo conferir se a uniformidade de massa entre as unidades de um mesmo lote, podendo influenciar na concentração de princípio ativo. É analisado em balanças com sensibilidade adequada, e calculado pelo quociente da somatória das massas individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas (GIL, 2010; FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.8.2. Teste de dureza

Determina a resistência dos comprimidos em relação ao esmagamento ou ruptura sob pressão, o teste é feito em um aparelho chamado durômetro, o comprimido é submetido a uma pressão diametral necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N), é utilizada a média dos valores obtidos nas determinações (FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Durante a produção, determinações de dureza são realizadas, a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão na máquina de compressão (FARMACOPEIA BRASILEIA, 2010).

3.8.3. Teste de friabilidade

A friabilidade é caracterizada pela resistência do comprimido diante ao desgaste, a facilidade de uma substância sólida se quebrar em pedaços menores durante fricção, contato ou manuseio. Esse conceito envolve a perda de massa, de forma que migalhas do comprimido se soltem durante o seu processamento da linha de produção até a emblistagem (FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A friabilidade é o parâmetro responsável pela verificação da perda de massa, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e de ações do cotidiano, como embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, ou até mesmo o manuseio pelo paciente. A alta friabilidade pode ocasionar alterações no aspecto e no peso médio, provocando a perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, interferindo diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente, que devido à presença de alterações (rachaduras, esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, o levam a desacreditar na eficiência destes, ocorrendo em muitos casos, à interrupção do tratamento (BIANCHIN, 2013).

3.8.4. Teste de desintegração

O teste de desintegração é aplicado nas formas sólidas como cápsulas e comprimidos, sendo importante, pois a desintegração de fármacos está ligada diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco. É determinado se o comprimido desintegra dentro do limite de tempo especificado por fármaco (FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A desintegração acontece quando nenhum resíduo do comprimido permanece na tela metálica do aparelho desintegrador. Esta afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Para que o fármaco fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é importante a desintegração do comprimido em pequenas partículas, o que aumenta a superfície de contato com o meio de dissolução, contribuindo para a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (OLIVEIRA; CAMPOS, 2011).

3.8.5. Doseamento

Neste teste é analisado o teor de princípio ativo, ou seja, a quantidade de fármaco presente entre os comprimidos. Essa análise evita erros que podem acarretar problemas no tratamento do paciente, quando apresenta uma menor dosagem, não produzindo a ação terapêutica esperada, por não apresentar a quantidade suficiente para atingir o tecido-alvo; ou ocasionando efeitos colaterais, devido uma dosagem maior. Este teste pode ser aplicado em comprimidos simples, comprimidos revestidos, cápsulas duras (ANVISA, 2003; FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Amostras e Reagentes

As amostras de comprimidos de maleato de enalapril foram obtidas por meio de doação das farmácias básicas de seis municípios paraibanos.

Reagente:

- ✓ Solução de ácido clorídrico 0,1 M

4.1.2. Equipamentos e Acessórios

- ✓ Balança analítica Marte, mod AY220;
- ✓ Pipetas automáticas, Digipet[®] ;
- ✓ Vidrarias diversas (vidro de relógio, béqueres, funil)
- ✓ Friabilômetro Longen[®]
- ✓ Durômetro Nova Ética[®]
- ✓ Desintegrador Nova Ética[®]
- ✓ Espectrofotômetro UV-VIS Global Trade Technology[®]

4.2. Métodos

4.2.1. Determinação de Peso Médio

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) foram pesados individualmente em uma balança analítica, 20 comprimidos de maleato de enalapril de cada município analisado. Em seguida, foi calculado o peso médio e a variação de peso de cada comprimido em relação ao peso médio.

4.2.2. Teste de dureza

Foram utilizados 10 comprimidos de cada amostra submetidos em durômetro individualmente a pressão diametral necessária a para esmagá-los. A força foi medida

em newtons (N), e expressa pela média dos valores obtidos nas determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.3. Teste de friabilidade

Foi realizada a medida de massa exata de 20 comprimidos de cada amostra, após a pesagem foi submetido ao friabilômetro, sendo executadas 100 rotações (25rpm por 4 minutos). Quando retirado do aparelho, os comprimidos foram pesados novamente. A diferença entre a massa inicial e final caracterizou a friabilidade, medida em função da porcentagem de massa perdida. A perda deve ser igual ou inferior a 1,5% (FAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.4. Teste de Desintegração

O teste foi realizado com 6 comprimidos de maleato de enalapril de cada amostra, dispostos em seis tubos do desintegrador, estes foram mantidos em água purificada à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão. A partir de então, pode ser observado o tempo total de desintegração dos comprimidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.5. Teor do Princípio Ativo

Para o doseamento do Enalapril, a metodologia foi adaptada de Kulkamp et al. (2011) e Farmacopeia Brasileira (2010).

4.2.5.1. Curva de Calibração

Para a construção da curva de calibração foi preparada uma solução estoque de concentração 1 mg/mL do padrão de trabalho em solução de ácido clorídrico 0,1 M. Em seguida foram realizadas diluições para obtenção de concentrações de 100, 150, 200,

250 e 300 $\mu\text{g/mL}$, e realizada leituras em espectrofotômetro de absorção na região do UV em $\lambda = 215 \text{ nm}$. A curva foi realizada em triplicata.

4.2.6. Doseamento

Para o doseamento dos comprimidos de maleato de enalapril, foram pulverizadas 10 unidades de cada amostra. Foi pesada e transferida a quantidade de pó equivalente a 1 mg de maleato de enalapril para um balão volumétrico de 10 mL, completando-se seu volume com ácido clorídrico 0,1 M seguindo-se a homogeneização e filtração. Em seguida foram transferidos 200 μL do filtrado para balão de 10 mL e diluídos em de ácido clorídrico 0,1 M, obtendo-se uma concentração teórica de 200 $\mu\text{g/mL}$, para leitura em espectrofotômetro UV em $\lambda = 215 \text{ nm}$, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

O teor determinado de enalapril foi calculado a partir da equação da reta obtida com o padrão de referência.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O controle de qualidade de medicamentos deve ser realizado de forma a garantir a eficácia, qualidade e segurança destes produtos, assegurando aceitação do medicamento pelos usuários.

Foram analisadas seis amostras de comprimidos de maleato de enalapril, de doses variadas, e de cidades e lotes distintos do estado da Paraíba, como apresentado no quadro 1.

Quadro 1. Amostras de comprimidos de maleato de enalapril dispensados em seis municípios paraibanos

Amostra	Dose	Lote	Validade	Origem
A	20 mg	604275	02/20	Alagoa Grande – PB
B	10 mg	524875	05/19	Alagoinha – PB
C	10 mg	598975	11/19	Bananeiras – PB
D	5 mg	1710201	01/19	Borborema – PB
E	10 mg	0408/17	04/19	Cuitegi – PB
F	20 mg	464365	01/19	Solânea – PB

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

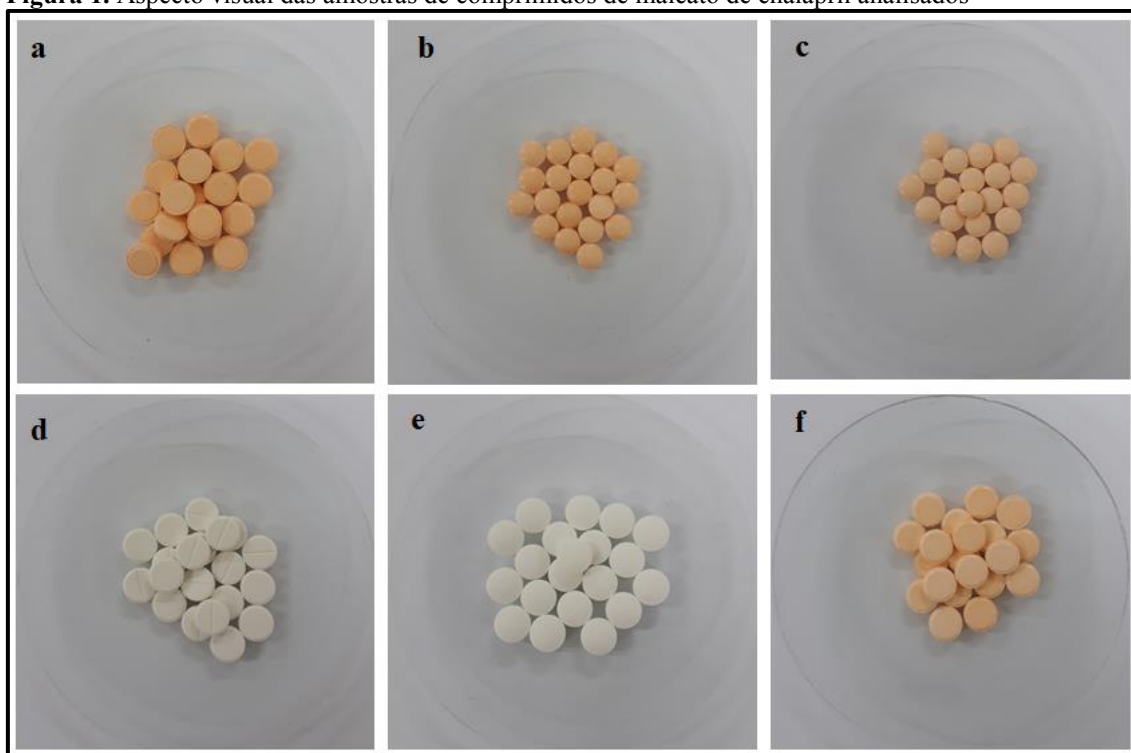
Pode-se observar que cada município disponibiliza o medicamento em dose de único valor e que as dosagens diferem entre os municípios variando de 5 mg, 10 mg e 20 mg.

O enalapril tem ação longa e possui dosagens de até 20 mg pela RENAME, fato importante para diminuição das repetidas doses. Seus efeitos indesejáveis são comprovadamente mais toleráveis quando comparado com o captopril. No estágio 1 (PAS 140 – 159 ou PAD 90– 99) da hipertensão a dose recomendada é de 10 mg ao dia, sendo de 20 mg ao dia para outros graus de hipertensão (CHAVES et al., 2017).

Doses de 5 mg ou menores estão indicadas nos casos de hipertensão renovascular, uma vez que a pressão arterial e a função renal nesses pacientes podem ser particularmente sensíveis à inibição da ECA, assim como nos casos de insuficiência renal leve (5 – 10 mg) (MALEATO DE ENALAPRIL, 2016).

Na figura 1 pode-se observar o aspecto visual dos comprimidos analisados, os quais não apresentavam odor, rachaduras ou problemas quanto à uniformidade da coloração, das amostras que possuíam corantes.

Figura 1. Aspecto visual das amostras de comprimidos de maleato de enalapril analisados



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2018.

Nas Amostras A e F os comprimidos possuem características circulares, plano chanfrado, de cor alaranjada, isento de material estranho e blister laminado. Nas amostras B e C os comprimidos possuem características circulares, biconvexo, de cor laranja, isento de material estranho e blister laminado. Na amostra D o comprimido tem como características cor branca, circular, plano, com vinco unilateral, homogêneo na cor, isento de material estranho e blister de material transparente. Na amostra E o comprimido circular abaulado (forma convexa), sem vinco, branco em blister de material transparente.

Dentre as amostras, quatro pertenciam ao mesmo fabricante, sendo elas A, B, C e F, apresentando assim os mesmos excipientes, que podem ser observados no quadro 2.

Quadro 2. Excipientes utilizados nas amostras de comprimidos de maleato de enalapril analisados

Excipientes utilizados	A	B	C	D	E	F	Função Farmacotécnica
Amido					X		Desagregante/Diluyente
Bicarbonato de sódio	X	X	X	X		X	Agente alcalinizante
Celulose microcristalina	X	X	X	X		X	Desagregante/Diluyente
Amarelo crepúsculo laca alumínio 6	X	X	X			X	Corante
Croscarmelose sódica				X			Superdesintegrante
Dióxido de silício	X	X	X	X		X	Melhorador de fluxo
Estearato de magnésio	X	X	X	X	X	X	Lubrificante
Lactose				X	X		Diluyente
Lactose mono-hidratada	X	X	X			X	Diluyente

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2002), desvio de qualidade acontece durante o processo de fabricação, transporte ou armazenamento se afastaram dos parâmetros de qualidade pré-estabelecidos, representando riscos à saúde. Os desvios de qualidade mais recorrentes em medicamentos são: alterações nas características organolépticas (cor, odor, sabor), falhas no número e na composição de comprimidos nos blisters (casulo vazio, dois comprimidos no mesmo casulo), embalagem com unidades manchadas, comprimidos quebrados e lascados etc.

Dentre os comprimidos analisados apenas a amostra A apresentou desvio de qualidade, uma vez que o blister se apresentava com quatro casulos/alvéolos vazios e na retirada do comprimido no blister, houve esfarelamento do mesmo, conforme observado na figura 2.

Figura 2. Esfarelamento de comprimido de maleato de enalapril da amostra A, durante a retirada do blister



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2018.

No estudo de desvios de qualidade detectados em medicamentos da farmácia escola da UFRGS, realizado por Rosa (2013) foi encontrado resultado semelhante, no qual o blister de omeprazol se apresentava com o casulo vazio. Este tipo de desvio de qualidade, em específico é gerado durante o processo de embalagem, por falha da emblistadeira (máquina que permite a produção dos blisters), sendo lacrados faltando um ou mais comprimidos no blister. Desvios como esse deve ser identificado e não deve ser dispensado pela farmácia, evitando assim a falta de adesão do paciente ao tratamento e evitando constrangimentos na relação entre o farmacêutico e o paciente, principalmente em medicamentos de uso contínuo, com o enalapril.

5.1. Determinação de Peso Médio

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de substâncias ativas em cada unidade (RIBEIRO, 2012).

Na Tabela 1, pode-se observar o limite de variação aceitável dos pesos médios e o desvio padrão das amostras de acordo com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2010) para os quais se pode tolerar não mais que duas unidades fora dos limites, em relação ao peso médio, porém, nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro da variação aceitável indicada.

Tabela 1. Peso médio das amostras A, B, C, D, E e F de maleato de enalapril comprimido, com o respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e desvio padrão.

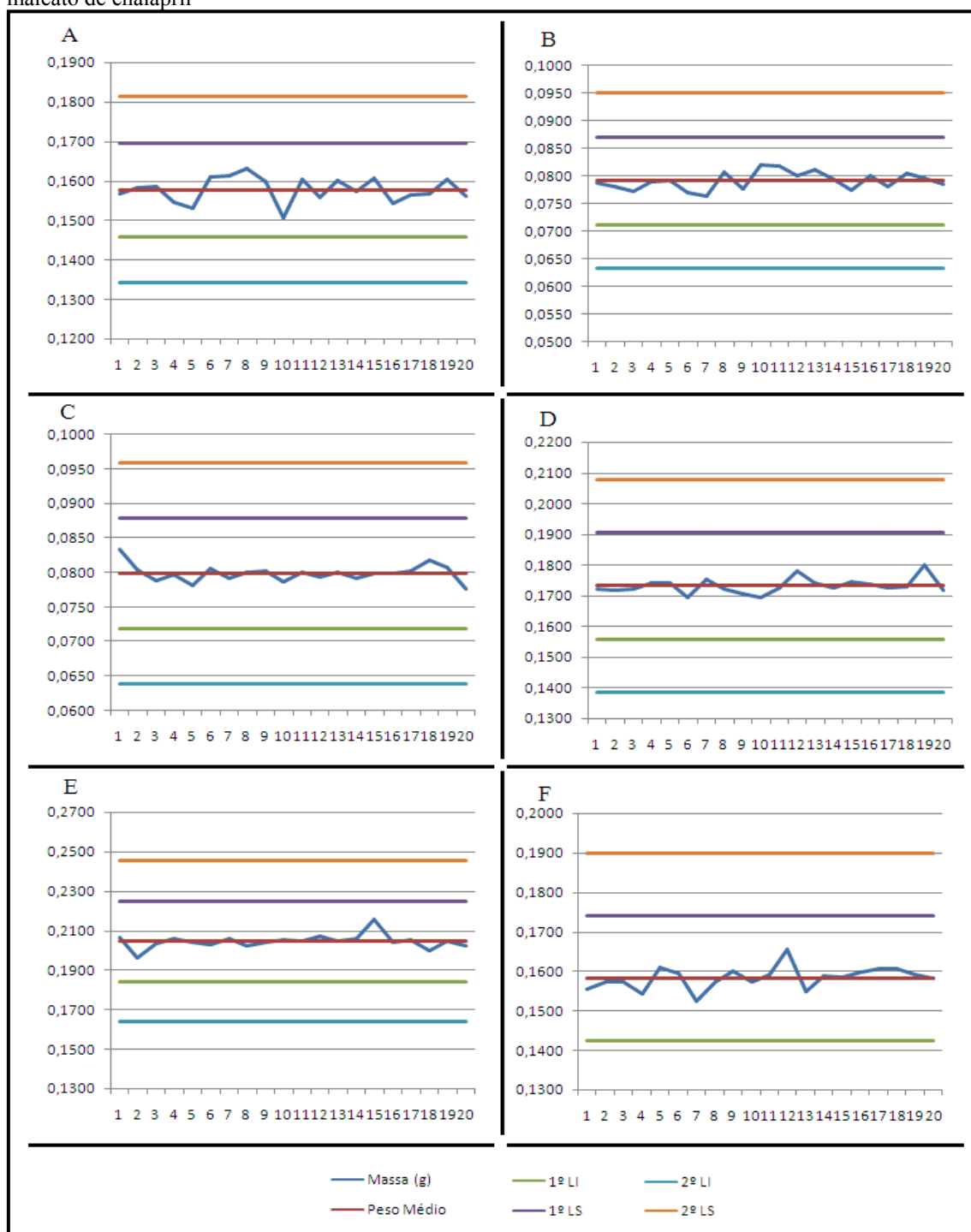
Amostra	Peso médio (g)	Variação aceitável (%)	Peso máximo permitido (g)	Peso mínimo permitido (g)	Desvio padrão
A	0,1578	± 7,5	0,1696	0,1459	0,0031
B	0,0791	± 10	0,0871	0,0712	0,0016
C	0,0799	± 10	0,0879	0,0719	0,0012
D	0,1732	± 7,5	0,1862	0,1602	0,0025
E	0,2046	± 7,5	0,2199	0,1892	0,0036
F	0,1584	± 7,5	0,1702	0,1465	0,0029

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Na figura 3 podem-se observar os limites de variação superior e inferior e o segundo limite, em que não houve reprovação, todas as amostras estavam dentre os limites preconizados.

Resultado semelhante foi obtido por Camara et al. (2013), que analisaram o peso médio de comprimidos de enalapril de referência, genérico e similar, dispensados na rede pública e privada na cidade de Montes Claros - MG, e observaram que nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados.

Figura 3. Representação gráfica do peso médio e limites de variação das amostras de comprimidos de maleato de enalapril



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

5.2. Testes Resistência Mecânica

Quanto à resistência mecânica de comprimidos, as duas formas principais de avaliá-la são através da análise da dureza e da friabilidade, tendo em vista que os mesmos devam apresentar certa resistência para não se quebrarem durante as operações ou a armazenagem.

5.2.1. Dureza

Considerando a média dos resultados obtidos, percebe-se na tabela 2 que a amostra F foi reprovada, pois de acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988) a dureza mínima aceitável é de 30 N. Em contrapartida, valores elevados para as mesmas medidas, como apresentado pela amostra D, podem indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de moldagem dos comprimidos.

Tabela 2. Resultado do Ensaio de Dureza (N) para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras.

Unidade	A	B	C	D	E	F
1°	36	51	42	49	47	22
2°	39,5	47,5	31	43,5	44,5	28,5
3°	32	44,5	30,5	44	54,5	36
4°	39	46,5	31	54	42	22,5
5°	40	49	35,5	54,5	60	16
6°	38,5	42	41,5	67	42	21
7°	62	59	30,5	44,5	31	28,5
8°	48,5	33,5	38	55	42,5	16
9°	52,5	37,5	33	56	48,5	29
10°	53,5	31	30	61,5	51,5	18,5
Média (N)	44,15	44,15	34,3	52,9	46,35	23,8

* Newton (N)

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Na indústria os equipamentos são utilizados em larga escala, sendo esta uma ocorrência normal, entretanto, reflete em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, variando assim no perfil de biodisponibilidade entre as unidades.

Fazendo-se necessária a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicos desses equipamentos (BRASIL, 2003).

Resultados semelhantes foram obtidos no trabalho de Bueno (2010), no qual duas amostras de comprimidos de hidroclorotiazida foram reprovadas, pela dureza, também verificou rachaduras e quebras no ato da retirada dos comprimidos do blister das amostras reprovadas.

A dureza adequada é importante para garantir a integridade física do comprimido, permitindo que ele suporte os choques mecânicos inerentes aos processos de produção, emblistagem, embalagem e transporte (MOISÉS, 2006). Assegurando que o medicamento chegará ao consumidor sem desvio de qualidade, nesse contexto, é importante adequar à dureza nos comprimidos, como no caso da amostra F, pois pode acontecer o rompimento do comprimido, diminuindo a quantidade de princípio ativo, interferindo na farmacoterapia do paciente.

5.2.2. Friabilidade

Conforme a tabela 2, todas as amostras de comprimidos de enalapril apresentaram friabilidade adequada com a Farmacopeia Brasileira (2010), em que o valor máximo aceitável de perda de peso é de 1,5%. Observa-se que a perda de pó não se apresentou significativa nas amostras testadas.

Tabela 3. Friabilidade dos comprimidos de maleato de enalapril das amostras analisadas

Amostra	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidade (%)
A	3,1594	3,1412	0,57
B	1,5831	1,5819	0,08
C	1,5949	1,5940	0,06
D	3,4469	3,4461	0,02
E	4,0917	4,0854	0,15
F	3,1689	3,1606	0,26

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Sabendo-se que a amostra A apresentou maior friabilidade em relação às demais amostras, correlacionando os estudos de friabilidade com os aspectos visuais, pode-se dizer que a friabilidade podendo ter vinculação como esfarelamento do comprimido na retirada do blister, sendo este fato preocupante, uma vez que o consumidor, ao retirar o

medicamento do blister para uso, encontra uma forma farmacêutica frágil e, conseqüentemente, estaria administrando uma dose inferior aquela declarada no rótulo devido a perdas ocorridas antes da administração. Resultado semelhante foi encontrado por Bueno (2010) no estudo de avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida, em que uma amostra, que se apresentava dentro dos limites, com friabilidade de 0,48% partiu-se na retirada do blister.

5.3. Teste de Desintegração

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) a desintegração de comprimidos não deve ser superior a 30 minutos.

Ao observar a tabela 4, percebe-se que no tempo máximo de 07'36'' todas as amostras estavam completamente desintegradas. Percebe-se então que, apesar de todas as amostras terem se desintegrado no tempo preconizado da Farmacopeia Brasileira (2010), houve uma diferença significativa no tempo de desintegração da amostra D entre as demais, tendo-se como justificativa a utilização de um excipiente superdesintegrante, a croscarmelose sódica, que segundo Baracat (2001) trata-se de uma carboximetulcelulose sódica modificada, que apresenta um alto poder desagregante até mesmo em baixos níveis, utilizado em concentrações de 0,5 a 3%, incluindo comprimidos e grânulos de elevada dureza, como apresentada na amostra D.

Tabela 4. Resultado do Ensaio de Desintegração para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras analisadas

Amostras	Tempo (min)	Resultado
A	06'17''	Aprovado
B	07'36''	Aprovado
C	02'55''	Aprovado
D	00'15''	Aprovado
E	02'04''	Aprovado
F	01'44''	Aprovado

Fonte:Dados da pesquisa, 2018.

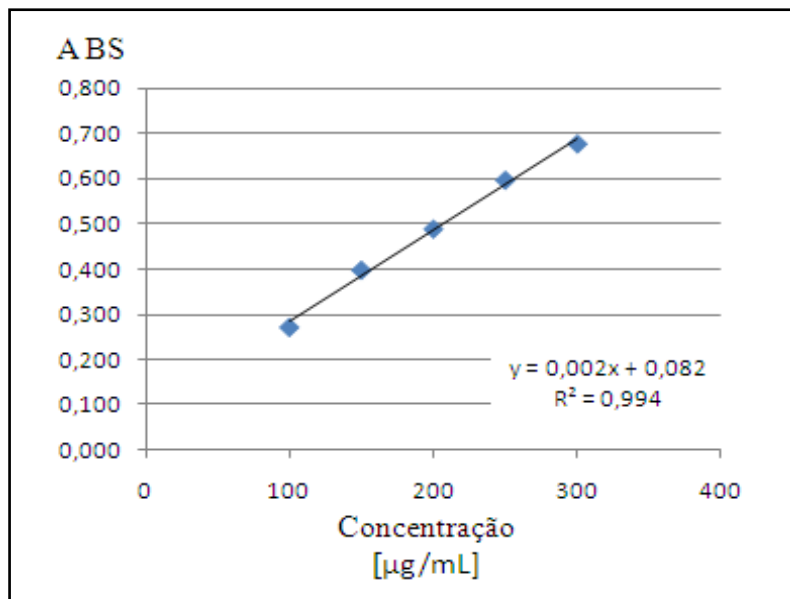
5.4. Teor do Princípio Ativo

5.4.1. Curva de Calibração

A partir da solução estoque, na qual foi produzida a partir da matéria prima pura do enalapril, foram feitas diluições para a construção de uma curva analítica. A absorbância de cada ponto foi medida em triplicata, no comprimento de onda igual a 215 nm. A equação da reta foi determinada a partir da média das leituras. A equação da reta obtida a partir da curva analítica foi usada para determinar o teor de maleato de enalapril. Avaliou-se a linearidade pelos cálculos de regressão linear das três réplicas da curva analítica. Os dados matemáticos obtidos da regressão linear foram utilizados para estimar o grau de linearidade, a partir do cálculo do coeficiente de correlação e a equação da reta com a respectiva inclinação e intersecção do eixo y (KÜLKAMP, 2011).

Como apresentado na figura 4 os valores relacionados à linearidade mostram que os resultados de absorção são correlacionáveis com a concentração de maleato de enalapril, confirmando que o método previamente validado é adequado para ser aplicado ao doseamento das amostras de maleato de enalapril. O método apresentou linearidade válida, com um coeficiente de correlação (r) de 0,994, de acordo com Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003

Figura 4. Representação gráfica da curva padrão do maleato de enalapril obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta (UV) a 215nm (N=3)



Fonte: Dados da pesquisa

Nos estudos feitos por Kulkamp (2011), para o desenvolvimento de metodologia de doseamento de cápsulas de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, foram obtidos resultados semelhantes, embora para escolha do comprimento de onda no qual foram efetuadas as análises, foi obtido o espectro de absorção entre 200 e 300 nm na região do UV da solução teste. A solução apresentou máximo de absorção próximo ao comprimento de onda de 202 nm. Resultados parecidos foram encontrados por Vilarinho (2014), na análise comparativa do maleato de enalapril 5 mg: referência versus genérico, similar e magistral em que utilizando o comprimento de onda de 215 nm, porém foi utilizado uma solução tampão fosfato pH 6,8, com a qual obteve êxito na construção da curva.

5.4.2. Doseamento

O doseamento confirma se as formas farmacêuticas apresentam porcentagem de fármaco conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), com variação mínima de 90 e máxima 110%. A administração de um medicamento com concentração de fármaco acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode resultar em

intoxicação ou falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do usuário do medicamento.

A tabela 5 apresenta os valores de teor de enalapril nas seis amostras analisadas. Observa-se que a amostra E apresentou teor de fármaco (114,8%), portanto acima da especificação farmacopeica.

Tabela 5. Resultado do Ensaio de Doseamento para comprimidos de maleato de enalapril nas amostras analisadas

Amostra	Teor (%)	CV (%)	Resultado
A	107,2	0,3	Aprovado
B	107,4	0,4	Aprovado
C	106,4	0,6	Aprovado
D	109,5	0,5	Aprovado
E	114,8	0,7	Reprovado
F	109,2	0,5	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

O teor de fármaco elevado da amostra E poderá provocar efeitos indesejáveis, pois apresenta quantidade excessiva do fármaco. No trabalho realizado por Biachin et al. (2012), no qual foi feita a avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil, demonstrou teor de princípio ativo abaixo das concentrações declaradas pelo fabricante na embalagem, ocorrendo, neste caso, falha terapêutica do tratamento, representando risco a saúde do paciente. Sob outra perspectiva, Peixoto et al. (2008), encontraram teores adequados em comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana- BA.

5.5 Monitoramento na qualidade dos medicamentos

O monitoramento da qualidade dos medicamentos adquiridos no setor público pode ser feito através de testes de controle ou ainda através da farmacovigilância, que avalia e previne os efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos, através das notificações. O controle de qualidade antecede o risco da utilização e possíveis danos aos pacientes. Com o custo elevado para testes laboratoriais específicos, a farmacovigilância é a alternativa mais viável e eficaz, quando se é incentivada. Estudo feito da Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da Gerência

Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós Comercialização da ANVISA, durante o período de janeiro a setembro de 2002 foram registradas 152 queixas técnicas com suspeita de desvio de qualidade. Com relação aos tipos notificados, as mais comuns foram ineficácia terapêutica (32%), alterações físico-químicas (26%) e relacionadas à embalagem (25%) (LACERDA, 2002).

Devido à baixa qualidade vista nos testes de controle de qualidade e que são notificados através da farmacovigilância, deveriam ser feitas divulgações, que impulsionam a qualificação dos fornecedores, impedindo a participação em processos licitatórios, para quem não cumpri os requisitos de qualidade do medicamento. A ANVISA tem como função monitorar a qualidade dos medicamentos comercializados no país, avaliando o cumprimento das BPF, por meio de inspeções, ou ainda incentivando a farmacovigilância, com o recolhimento de produtos que apresentem desvios de qualidade ou investigando notificações de produtos que estejam sob suspeita, promovendo assim o uso racional de medicamentos. Enfrentam-se também problemas relacionados com o transporte e o armazenamento inadequados dos medicamentos, que podem influenciar na qualidade dos medicamentos. A qualidade de medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, ético e moral (GIL, 2010).

Segundo Luiza et al. (1999), as ações para melhorar a qualidade incluem: constituir um cadastro qualificado dos fornecedores, especificar corretamente as características desejáveis dos produtos, estabelecer regras claras para o processo de licitação e cumpri-las, constituir um sistema de compras em que os compradores sejam facilmente identificados.

6. CONCLUSÃO

- ✓ Todas as amostras apresentaram resultados favoráveis em relação aos testes de peso médio, desintegração e friabilidade.
- ✓ No teste de dureza a amostra F não atingiu o valor mínimo preconizado.
- ✓ A curva de calibração de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no UV demonstrou linearidade na faixa determinada, podendo ser aplicado de forma simples e rápida.
- ✓ Entre todas as amostras, apenas a E não apresentou conformidade com relação ao teor de concentração do princípio ativo (114,8 %), estando acima dos parâmetros farmacopeicos.
- ✓ Em relação aos medicamentos que apresentaram parâmetros de qualidade comprometidos sugere-se a implantação de um sistema de gestão da qualidade, que inclua a qualificação de fornecedores e aperfeiçoamento do processo de licitação, que exija qualidade adequada dos medicamentos adquiridos e, o monitoramento integrado a ações de farmacovigilância, para a racionalidade no uso dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. **Comprimidos e compressão. Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BACHER, C. et al. Compressibility and compactability of granules produced by wet and dry granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 358, n. 40, p. 69-74, 2008.

BALDISSERA, V, D, A.; CARVALHO, M, D, B.; PELLOSO, S, M. Adesão ao tratamento não-farmacológico entre hipertensos de um centro de saúde escola. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 30, n. 1, p. 27-32, 2009.

BARACAT, M. M. et al. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 19-24, 2001.

BARRETO, L. C. **Controle de qualidade das análises físico-químicas do paracetamol**. 2017. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia Química) – Curso de Engenharia Química do UNIPOR, Centro Universitário de Formiga – UNIFOR, Formiga, 2017.

BERNARDI, L. A. S. et al. Percepção e utilização da educação em saúde para o uso racional de medicamentos por médicos. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 27, n. 4, p. 485-495, 2014.

BIANCHIN, M. D. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência&SaúdeColetiva**, v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BLATT, C. R. et al. Disciplina de Assistência Farmacêutica: ensinando, aprendendo e colaborando com a Assistência Farmacêutica Municipal. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.5, n. 2, p. 34-38, 2014.

BRASIL. **A gestão no SUS**. 1ª Ed. Brasília: CONASS, 2015.

BRASIL. **Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS**. 1ª ed. Brasília: Círculo de Brasília Editora, 2006.

BRASIL. **Assistência Farmacêutica no SUS**. 1ª ed. Brasília: CONASS, 2007.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: ANVISA; 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Qualifar-SUS: Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema. Único de Saúde. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022.** 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

BRASIL. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998** – Dispõe sobre a Política Nacional de medicamentos, 1998. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 24/02/2018.

BRASIL. Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Resolução: **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** 2003. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/210.pdf > Acesso em: 19 mar2017.

BUENO, C. S.; WEBER, D.; MOREIRA, A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Rev. Bras. Farm.**, v. 91, n. 3, p. 126-32, 2010.

CAMARA, R. P. et al. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de enalapril: referência, genérico e similar, dispensados na rede pública e privada na cidade de Montes Claros –MG. **Conexão ciência (Online)**, v. 8, n. 2, p. 52-62, 2013.

CHAVES, Daniel Faria de Lara, JESUS, Jociel Honorato de, GERON, Vera Lúcia Mathias Gomes, NUNES, Jucélia da Silva, LIMA, Regiane Rossi Oliveira. A substituição do captopril pelo enalapril no tratamento de hipertensão arterial no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Saber Científico**, v. 6, n. 2, p. 111-124, 2017.

EMSHANOVA, S. E. Methodological approaches to the selection of excipients for preparation of tablets by direct pressing. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, n. 2, p. 89-94, 2008.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988. p. irreg.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FERREIRA, G.G. **Controle de qualidade de medicamentos.** Fundação Presidente Antônio Carlos. Ipatinga. v. 7, n.2, p. 1-26, 2011.

GIESTAS, A.; PALMA, I.; RAMOS, M. H. Sistema renina-angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 23, n. 4, p. 677-688, 2010.

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

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro; 2011.

KÜLKAMP, I. C. et al. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos: validação de metodologias analíticas: Titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**, 2003. 231 f. Dissertação (Pós-Graduação em farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

KÜLKAMP, I. C. et al. Desenvolvimento de metodologia de doseamento de cápsulas de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. **Rev. Bras. Farm**, v. 92, n. 2, p. 71-76, 2011.

KÜLKAMP, I. C. et al. Desenvolvimento de metodologia de doseamento de cápsulas de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 2, p. 71-76, 2011

LACERDA, E. et al. **Avaliação das notificações de queixas técnicas de medicamentos da unidade de farmacovigilância Anvisa no Período de Janeiro a Setembro de 2002**. Anais do I Simbravisa, Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária, São Paulo, 2002. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b145f50047459775a02ff43fbc4c6735/simbravisa_1.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 08jun2018.

LEITÃO, L. C. A. et al. Análise das demandas judiciais para aquisição de medicamentos no estado da Paraíba. **Saúde e Sociedade**, v. 25, n. 3, p. 800-807, 2016.

LUIZA, V.L. et al. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo. **CadSaude Publica**, v. 15, n. 4, p. 769-776, 1999.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

MALEATO DE ENALAPRIL. [Bula de medicamento]. Responsável técnico: Cláudia Larissa S. Montanher. Cambé-PR. Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.; 2016.

MARTELLI, A. Sistema renina angiotensina aldosterona e homeostase cardiovascular. **UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 12, n. 4, p. 51-55, 2010.

MOISÉS, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. **Fármacos & Medicamentos**, v. 38, n. 3, p. 38 - 46, 2006.

OLIVEIRA, A. **Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial**. **Revista Bioquímica da Hipertensão**. São Paulo – SP, 2011. Disponível em:
<http://bioquimicadahipertensao2011.blogspot.com.br/>. Acesso em 09/02/2018.

OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 11, p 56-64 2017.

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, D. T.; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**.v. 15, n. 1, p. 35-45, 2006.

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação de Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, n. 2, p. 38-43, 2008.

PINHO, N. A.; PIERIN, A. M. G. O Controle da Hipertensão Arterial em Publicações Brasileiras. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 3, p. 65-73, 2013.

RAMOS, K. M. **Análise da implantação do sistema Hórus nos municípios do Estado do Rio Grande do Sul**. 2015. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Gestão em Saúde) – Escola de Administração, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M. N. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 114-124, 2001.

ROSA, B. E. **Desvios de qualidade detectados em medicamentos da farmácia escola da UFRGS**. 2013. 32 f. TRABALHO DE CONCLUSÃO (Bacharel em FARMÁCIA)-Curso de Farmácia da UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS, Porto Alegre, 2013.

SCALA, L. C.; MAGALHÃES L. B.; MACHADO, A. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2ª. ed. São Paulo: Manole, 2015.

SINKA, I. C. et al. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. **Powder Technology**, v. 189, n. 2, p. 276-284, 2009.

STAHL, H. **Uma comparação entre as tecnologias de granulação**, 2014. Disponível em: <https://www.gea.com/pt/stories/comparing-granulation-techniques.jsp>. Acesso em: 16/03/2018.

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

ZUGE, S.S. et al. Adesão ao tratamento antirretroviral para o HIV e sua inter-relação com a vulnerabilidade programática. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, v. 4, n. 7, p. 3406-3417, 2015.