



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

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE ENALAPRIL
DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA BÁSICA DO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

ISABELLY DA SILVA VENÂNCIO DE MACÊDO

CUITÉ – PB

2015

ISABELLY DA SILVA VENÂNCIO DE MACÊDO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE ENALARPIL
DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA BÁSICA DO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

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

CUITÉ - PB

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

M141a Macêdo, Isabelly da Silva Venancio de.

Avaliação da qualidade de comprimidos de enalapril disponibilizados na farmácia básica do município de Cuité - PB. / Isabelly da Silva Venancio de Macêdo. – Cuité: CES, 2015.

43 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Enalapril. 2. Controle e qualidade de comprimidos. 3. Comprimidos. I. Título.

CDU 615

ISABELLY DA SILVA VENANCIO DE MACÊDO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE ENALARPIL
DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA BÁSICA DO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

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

Aprovado em: _____ / _____ / _____.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza - UFCG

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira – UFCG

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano– UFCG

Aos meus pais, Adilson Venancio de Macêdo e Maurisa da Silva Macêdo, que com muito amor depositaram em mim todo o esforço de suas vidas me trazendo até aqui, dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo sopro de vida, por toda força e fé que me concedeu durante essa caminhada e por todos os momentos em que minhas súplicas foram atendidas. ATi Senhor, a minha vida, o meu louvor e a minha gratidão.

Aos meus pais, Adilson Venancio de Macêdo e Maurisa da Silva Macêdo, pelo amor, zelo e dedicação dispensados a mim todos dias. A quem sempre embalou o meu sono e impulsionou os meus sonhos, o meu amor e a minha gratidão.

Ao meu namorado, Diogo Alves Rodrigues, pelo apoio, compreensão e amor; por tornar doces até os dias mais árduos dessa longa caminhada e por fazer seus, os meus projetos.

A minha orientadora, Prof^ª Dr^ª Julia Beatriz Pereira de Souza , pela dedicação, por cada ensinamento, pela paciência, pelas portas que me abriu durante todo o curso e para além daqui, minha infinita gratidão.

A banca examinadora, Prof Dr. Fernando de Souza Oliveira e Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano, que prontamente se disponibilizaram para corrigir esse trabalho.

A secretaria municipal de saúde do município de Cuité-PB, por disponibilizar as amostras para que esse trabalho pudesse ser realizado.

Aos amigos que se fizeram apoio constante e com quem pude contar para chegar até aqui.

Aos colegas de curso, meus companheiros de guerra, pela importância singular que cada um teve durante essa caminhada. Enfim, depois de tanto lutar, nós vencemos e muitas outras vitórias virão!

A todos os professores do curso de Bacharelado em Farmácia, pelos ensinamentos e troca de experiências que foram fundamentais na construção dos meus valores profissionais.

A todos os funcionários do CES, por manter sempre em condições confortáveis os blocos de aula, laboratórios, biblioteca e demais dependências do campus.

A todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

**“Mas esforçai-vos, e não desfaleçam as
vossas mãos; porque a vossa obra tem
uma recompensa.”**

(II Crônicas 15:7)

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) apresenta-se como um dos problemas de saúde de maior magnitude na atualidade. É uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Os fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina possibilitaram grande avanço no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O Enalapril é um medicamento anti-hipertensivo, pró-fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina, de longa ação, muito utilizado pela sua rápida absorção e boa disponibilidade. A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante; desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até tornar-se um problema de saúde pública. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade dos comprimidos de Enalapril 5 mg e 10 mg disponibilizados pela farmácia básica do município de Cuité-PB. Foram analisados: peso médio, a dureza, a friabilidade, o tempo de desintegração e o teor de fármaco. As amostras analisadas apresentaram peso médio, dureza e tempo de desintegração dentro das especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira. No entanto, para os testes de friabilidade e teor, as amostras de enalapril 5 mg e 20 mg apresentaram-se, respectivamente, fora dos padrões estabelecidos pelos compêndios oficiais. A avaliação da qualidade aponta os índices de segurança e eficácia dos medicamentos dispensados na rede pública e deve ser utilizada como uma ferramenta para a qualificação de fornecedores e um subsídio para o aprimoramento do processo licitatório.

Palavras chave: Enalapril, Controle de qualidade. Comprimidos.

ABSTRACT

The Systemic Arterial Hypertension (SAH) is one of the most important health problem nowadays. This is a multifactorial clinical condition characterized for high arterial pressure sustained. The angiotensin-converting enzyme inhibitors allowed huge advancement in the hypertension therapy. The Enalapril is an antihypertensive prodrug, angiotensin-converting enzyme inhibitor with action long. It is very utilized because of your fast absorbing and good bioavailability. The drug quality determination is a very important fact. Deviation in the recommended characteristics can mean serious risk to the patients health and may become a public health problem. The objective this work was evaluate the quality of the Enalapril tablets of 5 mg and 10 mg available in the basic farmacy of Cuité city of the Paraíba state. Was analised: middle-weight, hardness, friability, desintegration time and drug contente. The analysed samples presented middle-weight, hardness and desintegration time within especifications of Brazilian Farmacopoeia edition 5; however the sample of Enalapril tablets of 5 mg and 10 mg showed up outside the oficial specifications for the friability and drug content tests respectively. Quality evaluation points out the safety indices and efficacy of medicinal products supplied in the public system and can be used as a tool for supplier qualification and to enhance the bidding process.

Key words: Enalapril, Quality Control, Tablets

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-Mecanismo de regulação da pressão arterial.....	20
FIGURA 1: Estrutura química do maleato de enalapril.....	21
FIGURA 2: Gráfico da massa, peso médio, limite superior e limite inferior de amostras de comprimidos de enalapril 5 mg disponíveis na farmácia básica do município de Cuité - PB.....	32
FIGURA 3: Gráfico da massa, peso médio, limite superior e limite inferior de amostras de comprimidos de enalapril 20 mg disponíveis na farmácia básica do município de Cuité -PB	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Resultados obtidos nos ensaios físicos de qualidade dos comprimidos de enalapril 5 mg e 20 mg disponibilizados na farmácia básica do município de Cuité – PB.....	33
TABELA 2: Resultados obtidos no doseamento para amostras de enalapril 5 mg e 20 mg disponibilizadas na farmácia básica no município de Cuité-PB	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

$C_{20}H_{28}N_2O_5$ -Fórmula Molecular do Maleato de Enalapril

ECA- Enzima Conversora de Angiotensina

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

IECA- Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IMC- Índice de Massa Corpórea

OMS- Organização Mundial da Saúde

PA- Pressão Arterial

REMUNE- Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

RENAME- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RESME- Relação Estadual de Medicamentos Essenciais

UV-VIS- Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO	13
2.0	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivos específicos	15
3.0	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Hipertensão arterial	16
3.2	Terapia não-medicamentosa	17
3.3	Terapia medicamentosa	19
3.3.1	Inibidores da ECA	19
3.3.2	Enalapril	20
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	23
3.8	Ensaio Oficial	24
3.8.1	Determinação de peso médio	24
3.8.2	Teste de dureza	25
3.8.3	Teste de friabilidade	25
3.8.4	Teste de desintegração	25
3.8.5	Doseamento	26
4.0	MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1	Amostras	28
4.2	Determinação de peso médio	28
4.3	Teste de dureza	28
4.4	Teste de friabilidade	29
4.5	Teste de desintegração	29
4.6	Doseamento	29
4.6.1	Doseamento de Enalapril	29
5.0	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1	Ensaio Físico de Qualidade	31

5.2 Doseamento	34
6.0 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1.0 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) apresenta-se como um dos problemas de saúde de maior magnitude na atualidade. É uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. É um importante fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, sendo responsável por cerca de 14% das mortes por doenças cardiovasculares no mundo (SILVEIRA, 2013).

De acordo com Cipullo et al., (2010) a prevalência da hipertensão é maior em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, mas a grande massa populacional em países em desenvolvimento tem contribuído de forma significativa para o número total de indivíduos hipertensos no mundo todo. Estima-se que por volta de 2025, 1,5 bilhões de pessoas serão hipertensos. Atualmente, a prevalência média mundial estimada da hipertensão é de 26,4%, com uma ampla variação dependendo da população estudada, atingindo 21,0% nos EUA e Canadá, 33,5 a 39,7% nos países europeus, 15 a 21,7% nos países africanos e asiáticos e cerca de 40% na América Latina. A prevalência da hipertensão no Brasil varia de 24,8 a 44,4%.

Os fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) possibilitaram grande avanço no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O desenvolvimento dos primeiros compostos desta classe desencadeou uma enorme expansão no conhecimento do sistema renina-angiotensina (SILVA, 2006). O enalapril é um representante dos IECA derivado de dois aminoácidos, a L-alanina e a L-prolina; um pró-fármaco com potencial de ação muito inferior ao metabólito ativo, este precisa ser hidrolisado no fígado para assim produzir ácido dicarboxílico ativo, o enalaprilato, sendo muito utilizado pela sua rápida absorção e boa disponibilidade (CÂMARA, 2014).

Sodré et al., (2014), ressaltam que a adesão plena ao tratamento, incluindo mudança comportamental por parte do paciente, em conjunto com o tratamento farmacológico e não farmacológico, é fator preponderante no controle da hipertensão arterial e garantia de um tratamento adequado. Contudo, para garantir a eficácia clínica do tratamento e a segurança do paciente, é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na velocidade e quantidade adequada, já que a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito da sua dissolução (PONTES, 2009).

A forma farmacêutica comprimido exhibe uma série de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos e tem, por isso, maior divulgação em relação às outras formas farmacêuticas. Apresentam o menor custo em relação às outras

formas farmacêuticas orais, possuem conservação mais garantida e maior estabilidade, permitem a administração de dose única exata do fármaco, exibem variação mínima de conteúdo e grande precisão na dosagem (PEIXOTO et al., 2005).

A determinação da qualidade de medicamentos é um fato extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até tornar-se um problema de saúde pública (PONTES, 2009).

Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção. O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. A não conformidade representa um somatório de atribuições para a empresa que podem resultar, além dos prejuízos decorrentes do retrabalho, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde (PEIXOTO et al., 2005).

No Brasil, as exigências estabelecidas para que se atinjam os requisitos de qualidade são bastante rígidas. Além de fazer respeitar os padrões internacionais, o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por uma série de normas legais que estabelecem os requisitos mínimos para que a indústria farmacêutica possa produzir medicamentos de qualidade, em adição, a ANVISA é também responsável pela fiscalização da observância a essas normas por parte da indústria (CARVALHO; ACCIOLY; RAFFIN, 2006).

Nos dias atuais, mesmo com todos os avanços obtidos durante anos de pesquisas e com toda uma legislação vigente para produção, distribuição, armazenamento e comercialização, os medicamentos produzidos ainda sofrem desvios de qualidade (SERAFIM et al., 2007 apud; KÖHLER et al., 2009 apud; KNAPPMANN et al., 2010).

A avaliação da qualidade de comprimidos dispensados pelo sistema único de saúde é importante por representar uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto durante todo o prazo de validade, tendo em vista que para o paciente, o desvio na qualidade do medicamento pode ocasionar sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde (BRASIL, 2006).

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de amostras de comprimidos de enalapril disponibilizados pela farmácia básica do município de Cuité.

2.2 Objetivos específicos

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

3.0 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Hipertensão arterial

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma síndrome de origem multifatorial, reconhecida como grave fator de risco para o acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, além da doença renal crônica terminal. A HAS possui alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública no Brasil e no mundo (SANTOS; ARAÚJO; SOUZA 2013).

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010), a HAS é caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial, associada frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. São considerados portadores de HAS indivíduos com pressão arterial igual ou superior a 140 x 90 mmHg.

A prevalência da hipertensão arterial no Brasil, avaliada por estudos populacionais que possam refletir a situação da doença no país como um todo é ainda desconhecido. Estudos de prevalência, regionais e isolados, levam-nos a crer que em torno de 30 % da população adulta apresenta hipertensão arterial sistêmica. Considerando-se valores de PA \geq 140/90 mHg, 22 estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos (NOBRE et al., 2013).

Para Amado e Arruda (2004) são considerados como fatores de risco associados à hipertensão: herança genética, idade acima de 60 anos, sexo, etnia, tabagismo, alcoolismo, dislipidemias, diabetes mellitus, obesidade, estilo de vida sedentária, fatores dietéticos, entre outros.

Como aspectos fisiopatológicos envolvidos com a HAS, destacam-se o mecanismo neurogênico desencadeado pelo Sistema Nervoso Simpático, os mecanismos hormonais regulados pelo Sistema Renina-angiotensina, hormônios vasoativos do sistema cinina-caliceína e ação da vasopressina, mecanismos de disfunção endotelial mediada pelo óxido nítrico e endotelina (IRIGOYEN; CONSOLIN-COLOMBO; KRIEGER, 2001).

O controle dos níveis tensionais, dependente do tratamento adequado, reduz tanto a mortalidade quanto a morbidade associada à HAS. O tratamento da HAS consiste

basicamente na terapia medicamentosa e tratamento não-farmacológico anti-hipertensivo, também chamado de não-medicamentoso ou mudança no estilo de vida. Via de regra, o tratamento não-farmacológico deveria ser a primeira proposta terapêutica, especialmente nos casos de hipertensão arterial leve, ou estágio I, quando os níveis tensionais estão entre 140-159 x 90-99 mmHg; para valores pressóricos superiores, o tratamento farmacológico é associado ao não-farmacológico, possibilitando a redução dos níveis da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg e consequente redução da mortalidade cardiovascular (BALDISSERA; BARROS; PELLOSO, 2009).

3.2 Terapia não-medicamentosa

O tratamento não medicamentoso tem, como principal objetivo, diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares por meio de modificações do estilo de vida que favoreçam a redução da pressão arterial e está indicado a todos os hipertensos, independente da idade. Dentre as modificações que comprovadamente reduzem a PA, tem-se: redução do peso corporal, da ingestão do sal e do consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos com regularidade. Como argumentos positivos para a adoção dessas medidas, temos: baixo custo e risco mínimo; redução da pressão arterial, favorecendo o controle de outros fatores de risco; aumento da eficácia do tratamento medicamentoso; e redução do risco cardiovascular (OLIVEIRA; MOREIRA, 2012).

Para Oliveira et al., (2013) quanto maior o excesso de peso, maiores são os níveis pressóricos, observando-se que a redução nos valores de índice de massa corporal – IMC e nos valores de circunferência abdominal reproduzem consequentemente diminuição estatisticamente significativa nos níveis de pressão arterial das populações estudadas. A perda de 10 kg pode diminuir a pressão arterial sistólica em 5 a 20 mmHg, sendo a medida não-medicamentosa de melhor resultado. Uma dieta com baixa caloria e um aumento do gasto energético com atividades físicas, são fundamentais para a perda de peso (LOPES; BARRETO-FILHO; RUCCIO, 2003).

O consumo crônico de dieta com conteúdo elevado de sal está associado com maior pressão arterial e mortalidade por doenças cardiovasculares (COSTA; MACHADO, 2010). Evidências sobre a associação do consumo de sódio e hipertensão foram relatadas principalmente quando foram avaliadas as diferenças nas prevalências de hipertensão arterial associadas ao nível de industrialização das populações estudadas e outros estudos foram

conduzidos nesta direção em várias populações com objetivo de comprovar a hipótese de que uma grande ingestão de sal na dieta aumenta os níveis pressóricos, independentemente da idade e de outros fatores, hoje já bem estabelecidos (MOLINA et al., 2003). Uma metanálise realizada em 2003 mostra que a redução da pressão arterial é tanto maior quanto maior for a diminuição no conteúdo de sal na dieta. Os autores verificaram que a redução de 3g no consumo de sal diminui de 3,6 a 5,6 mmHg na pressão sistólica e de 1,9 a 3,2 mmHg na diastólica, em portadores de hipertensão. Com redução de 6g e 9g no consumo de sal, o efeito hipotensor duplica e triplica respectivamente (OLIVEIRA; MOREIRA, 2012).

Sobre o uso de bebida alcoólica, (OLIVEIRA; MOREIRA, 2012) ressaltam efeito direto do álcool na ativação do sistema nervoso simpático, causando elevação na PA e prejudicando também o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial. Estudos evidenciados segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial apontam que pode ocorrer declínio de até 4,1 mmHg no valor da pressão sistólica e 2,6 mmHg na pressão diastólica somente com a redução no consumo de etanol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

A prática regular de exercício físico de intensidade moderada está associada a uma redução da tensão arterial sistólica e diastólica muito semelhante à da monoterapia anti-hipertensora farmacológica, 10 mmHg e 5 mmHg, respectivamente (CRUZ-FERREIRA; LOUREIRO; PIMENTEL, 2013). Segundo Zaar, Reis e Sbardelotto (2014), uma única sessão de exercício físico diminui a pressão arterial em indivíduos hipertensos-e que esse efeito hipotensor pode ser continuado com a inclusão de sessões de exercícios aos hábitos de vida.

A instituição de programas de alteração dos estilos de vida que incluam a restrição do consumo de sal (para menos de seis gramas por dia), a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras, bem como a prática regular e continuada de exercício físico e a moderação do consumo de álcool são, para a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC), recomendações de classe I e nível de evidência B, de acordo com as Guidelines Europeias para a Prevenção de Doenças Cardiovasculares na Prática Clínica 2012 (CRUZ-FERREIRA, LOUREIRO; PIMENTEL, 2013).

3.3 Terapia medicamentosa

Uma estratégia racional para o tratamento farmacológico com algumas evidências que a sustentam e recomendadas pelas diretrizes atuais da British Hypertension Society é iniciar o tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou com um antagonista do subtipo 1 de angiotensina II em pessoas mais jovens e brancas, ou com um diurético tiazídico ou antagonista do canal de cálcio em pessoas mais idosas e de origem africana que tem maior probabilidade de apresentar renina plasmática baixa. Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos são menos tolerados e as evidências que sustentam seu uso de rotina são menos fortes do que para outras classes de anti-hipertensivos. São úteis para hipertensos com alguma indicação adicional para um bloqueio beta, como angina ou insuficiência cardíaca (RANG & DALE, 2008).

3.3.1 Inibidores da ECA

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritor endógeno, que ao ligar-se ao receptor AT1 do endotélio provoca constrição, aumentando a resistência vascular periférica, a qual é diretamente proporcional à pressão arterial. Seus efeitos benéficos sobre a hipertensão arterial são resultantes da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina, proveniente do rim, atua sobre o angiotensinogênio circulante de origem hepática, produzindo angiotensina I no plasma. A ECA cliva a cadeia, convertendo-a em angiotensina II. A liberação de angiotensina II ativa a secreção de aldosterona no córtex da glândula suprarrenal. A aldosterona é responsável pela retenção de sódio e água, elevando a PA, devido ao aumento do volume sanguíneo circulante. Esse mecanismo de ação configura a elevação da pressão arterial sistêmica (TEIXEIRA et al., 2012). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina impedem a conversão de angiotensina I para o potente vasoconstritor angiotensina II, sendo dessa forma particularmente efetivos no tratamento da hipertensão arterial de pacientes hipertensos (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

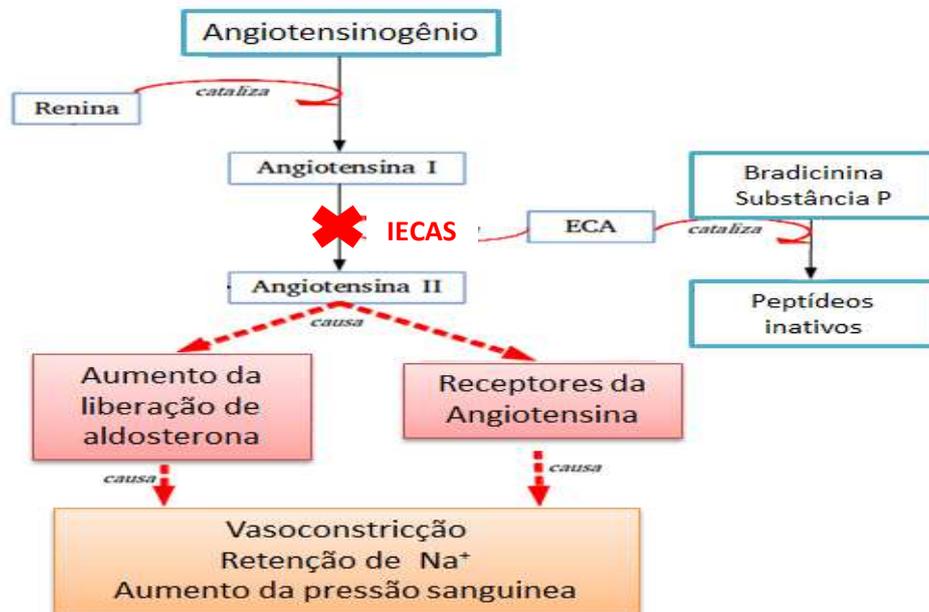


Figura 1: Mecanismo de regulação da pressão arterial. Fonte: adaptado <http://4.bp.blogspot.com/VIdI02FCzr8/Uk3mDPIUzI/AAAAAAAAAHco/CHENHqmEqKk/s1600/Sistema%2BRenina%2BAngiotensina.png>

3.3.2 Enalapril

O Enalapril é um medicamento anti-hipertensivo, pró-fármaco da enzima conversora angiotensina de longa ação, sendo hidrolisado no fígado a enalaprilato, o qual é o metabólito ativo (CHIARELLO, 2014). Atua como inibidor da enzima conversora de angiotensina e corresponde quimicamente ao éster etílico da 1[[carboxi-3-fenilpropil]-L-alanilprolina (Figura 1) (ALMEIDA JÚNIOR et al., 2014).

Como os demais inibidores da enzima conversora de angiotensina, o enalapril causa uma diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca. A dose inicial para pacientes com função renal normal é de 5 mg/dia, e 2,5 mg/dia para pacientes que apresentam clearance de creatinina menor do que 30 ml/min (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

O enalapril consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME e é comercializado no Brasil como medicamento genérico, similar e referência, na forma de comprimidos de 5 mg, 10 mg e 20 mg (ALMEIDA JUNIOR et al., 2014).

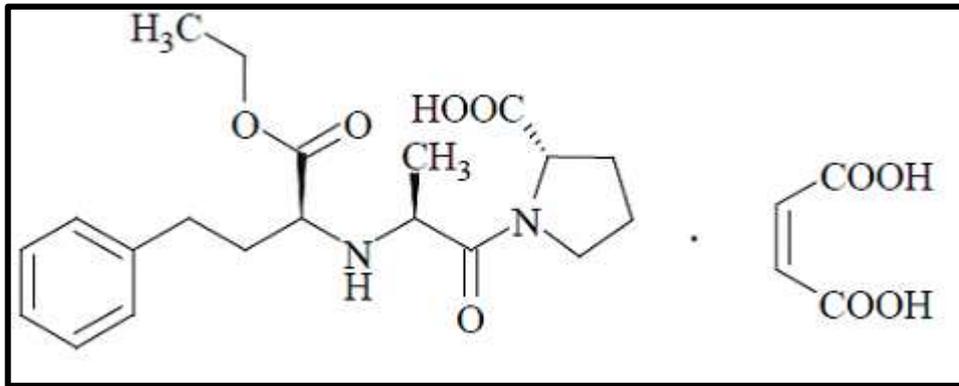


Figura 2: Estrutura química do maleato de enalapril. Fonte: ALMEIDA JUNIOR, et al., 2014.

3.4 Assistência farmacêutica no SUS

A exigência de profissional farmacêutico como responsável técnico pelas farmácias municipais está prevista na Lei Federal nº 5.991/73, bem como consta nos protocolos assinados pelos municípios ao assumirem a responsabilidade sobre o gerenciamento da Assistência Farmacêutica Básica e nos vários programas de Saúde implantados pelo Sistema Único de Saúde. O papel do medicamento no contexto de tais ações é indiscutível (BRASIL, 2013).

A assistência farmacêutica passou, desde 1998, com a publicação da Política Nacional de Medicamentos, a integrar formalmente a agenda de governo, com o compromisso da garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos ao menor custo possível, da promoção do seu uso racional e o do acesso da população aos medicamentos essenciais (BRUNS; LUIZA; OLIVEIRA, 2014).

Sucessivas portarias vêm organizando esta área no âmbito público desde a criação do SUS, sendo as principais delas: a Portaria GM/MS nº 3.986/1998 que regulamenta a Política Nacional de Medicamentos estabelecendo como finalidades principais a garantia da segurança, eficácia, e qualidade dos medicamentos; a promoção do uso racional dos medicamentos e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais; a

Resolução CNS nº 338/2004 que regulamenta a Política Nacional de Assistência Farmacêutica; a Portaria nº 399/2006 que define o financiamento da assistência farmacêutica como responsabilidade comum às três esferas de gestão do SUS, e mais recentemente a Portaria GM/MS nº 533/2012 que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do SUS (BRASIL, 2013).

3.5 Licitação de Medicamentos no SUS

A aquisição de medicamentos é uma das principais atividades da Gestão da Assistência Farmacêutica e deve estar estreitamente vinculada às ofertas de serviços e à cobertura assistencial dos programas de saúde. A seleção e a programação (o que e quanto comprar) devem avaliar a posição do município no contexto regional e microrregional quanto ao fluxo de usuários, devendo-se prever os serviços de referência, quando for o caso (BRASIL, 2006).

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é um documento de referência nacional, norteador da Política Nacional de Medicamentos, da Política de Assistência Farmacêutica e da produção do mercado farmacêutico. Serve para orientar e subsidiar os estados e municípios, na elaboração das suas respectivas relações de medicamentos – Resme e Remume (BRASIL, 2001).

É uma determinação constitucional estabelecida no art. 37, inciso XXI (BRASIL, 1988), regulamentada pela Lei Federal nº 8.666, de 21 de junho de 1993, atualizada pelas Leis 8.883, de 8 de junho de 1994 e 10.520/2002, que impõe à Administração Pública o dever de licitar (BRASIL, 1988).

A licitação é um conjunto de procedimentos formais, uma série ordenada de atos, que devem ser registrados em processo próprio e obedecer aos princípios da legalidade, igualdade, publicidade, probidade administrativa, vinculação ao edital e do julgamento objetivo, entre outros. A licitação destina-se a garantir a observância do princípio constitucional da isonomia e a selecionar a proposta mais vantajosa para a Administração Pública. Tais conceitos estão expressos na Lei de Licitações e Contratos Administrativos (Lei nº 8.666/1993). A esses princípios devem ser acrescentados os da celeridade, oralidade, concentração dos atos e razoabilidade, decorrentes da Lei nº10.520/2002 que instituiu a modalidade de licitação denominada Pregão (BRASIL, 2006).

3.6 Comprimidos

A via oral é a mais habitualmente empregada para administração de fármacos. Isto pelo fato de ser uma via econômica, segura, ter uma boa comodidade em relação a sua aplicação, mínimos efeitos colaterais etc. Os comprimidos apresentam algumas vantagens em relação às outras formas farmacêuticas orais: são invioláveis; possui um menor custo; são formas mais fáceis e baratas de embalar; são mais leves e compactos; podem ser produzidos em grandes escalas; possuem maior precisão da dose; de fácil deglutição; portáteis (JUSTI, 2009).

De acordo com 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o comprimido pode ser definido como uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniforme de partículas. São feitos com materiais em pós, cristalinos ou grânulos, usados isoladamente ou em combinação os excipientes, como por exemplo, diluentes, lubrificantes, desintegrantes (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (SANTOS; ARAÚJO; SOUZA, 2013).

3.7 Controle de qualidade físico-químico

Os medicamentos essenciais se constituem em um dos principais instrumentos para a realização de uma efetiva política de medicamentos, e são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como: “... aqueles que servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância na saúde pública, provas quanto à eficácia e à segurança e com estudos comparados de custo-efetividade. Devem estar sempre disponíveis, nas quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas requeridas e a preços que os indivíduos e a comunidade possam pagar...”(BRASIL, 2006).

Com base nessa diretriz é de suma importância o controle de qualidade efetivo dos medicamentos dispensados à população atendida pelo SUS no tratamento de doenças crônicas, como na hipertensão (TEIXEIRA et al., 2012).

O controle de qualidade possui como atribuição atividades destinadas à amostragem, documentação, organização e avaliação da matéria-prima, métodos estes descritos em compêndios oficiais, como as Farmacopeias, para garantir que o medicamento chegue ao consumidor com total qualidade e exerça o efeito desejado (CORRÊA, 2003).

No processo de produção de comprimidos podem acontecer problemas que comprometem as características físicas e químicas dos comprimidos. Em vista disso, devem preencher um número de especificações químicas e físicas (controle físico-químico). Estes testes são encontrados nas farmacopeias, Os principais são: identificação do fármaco; ensaios de pureza; doseamento; determinação do peso, teste de dureza; friabilidade; desintegração; dissolução; uniformidade de dose e etc (SANTOS; ARAÚJO; SOUZA, 2013).

3.8 Ensaio Oficial

3.8.1 Determinação de peso médio

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada.

Para produtos em dose unitária, o teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.8.2 Teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.8.3 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.8.4 Teste de desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas.

O teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme ou com revestimento açucarado (drágeas), comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. Pode ser aplicado a comprimidos mastigáveis, nesse caso as condições e critérios de avaliação constarão na monografia individual. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada).

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica

do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.8.5 Doseamento

Os ensaios de potência ou doseamento são aqueles que visam quantificar o teor da substância ativa em medicamentos. Nessa perspectiva, a crescente demanda por matérias-primas de composição química definida, com elevado grau de pureza e qualidade tem levado as indústrias a implantar as análises qualitativas e quantitativas com o intuito de garantir que as mesmas atinjam as especificações e que o produto final tenha qualidade adequada para fins de comercialização. As análises quantitativas como teor e uniformidade de conteúdo, são realizadas com o objetivo de estabelecer a concentração do princípio-ativo presente em determinadas amostras (GIL; MATIAS, 2007).

Segundo Gil (2010), dependendo do fármaco e forma farmacêutica, podem existir diferentes métodos válidos oficiais ou não para a determinação do teor. A escolha do método analítico está atrelada à realidade econômica, no entanto, deve ser criteriosa, já que ele não pode comportar falhas, pois a segurança e eficácia do medicamento depende da fidedignidade do resultado fornecido.

Os métodos instrumentais destacam-se pela maior sensibilidade, operando com amostras na ordem de microgramas. Entre os principais métodos instrumentais utilizados na rotina de análises de doseamento, tem-se a espectroscopia de absorção UV-visível (GIL, 2010).

As técnicas espectrofotométricas estão fundamentadas na absorção da energia eletromagnética por moléculas que depende tanto da concentração quanto da estrutura das mesmas. De acordo com o intervalo de frequência da energia eletromagnética aplicada, a espectrofotometria de absorção pode ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho, podendo ser utilizada como técnica de identificação e quantificação de substâncias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Muitos compostos orgânicos e inorgânicos podem ser determinados quantitativamente, através da medida da absorção baseada na radiação UV-VIS. As variáveis que influenciam o espectro de absorção de uma substância incluem o pH da solução, a

temperatura, a natureza do solvente empregado, a concentração de eletrólitos e os componentes da amostra. A UV-VIS é conhecida pelas vantagens relacionadas ao seu uso, sendo utilizada principalmente no controle de qualidade na indústria farmacêutica, que exige rapidez e confiabilidade nos resultados. Além disso, possui baixo custo operacional, sendo de fácil utilização e produz resultados de interpretação bastante simples (BALDISSERA, 2014).

4.0 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostras

Foram analisadas amostras de comprimidos não revestidos de maleato de enalapril de 5 mg e 20 mg de diferentes marcas, obtidos por meio de licitação menor preço, disponibilizados pelo sistema único de saúde –SUS, dispensados na farmácia básica do município de Cuité- PB.

4.2 Determinação de peso médio

Os testes foram realizados com comprimidos não revestidos de enalapril 5 mg e posteriormente em comprimidos não revestidos de enalapril 20 mg- Foram medidas as massas, individualmente, 20 comprimidos de cada amostra de enalapril 5 mg e 20 mg, em balança analítica e determinou-se o peso médio, por meio do somatório das massas individuais de cada amostra dividido pelo total de unidades usadas.

Foram toleradas não mais que duas unidades fora dos limites especificados pela 5ª edição Farmacopeia Brasileira (2010) em relação ao peso médio, desde que, nenhuma acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

No caso de forma farmacêutica em dose unitária, comprimidos não revestidos de peso médio maior que 80 mg e menor 250 mg, o limite de variação permitido foi de $\pm 7,5\%$.

4.3 Teste de dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos de cada amostra analisada, utilizando-se o aparelho durômetro calibrado com precisão de 1 N. Eliminou-se todo o resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações, como define a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010).

4.4 Teste de friabilidade

Para esse teste foram pesados 20 comprimidos de cada amostra analisada (enalapril 5 mg e enalapril 20 mg). Após a pesagem os comprimidos foram introduzidos no aparelho friabilômetro ajustado a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos, totalizando 100 rotações. Decorrido o prazo, removeu-se todo o resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesou-os novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. Foram considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso, conforme a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010).

4.5 Teste de desintegração

Para esse teste foram utilizados seis comprimidos de cada amostra analisada. Os comprimidos foram colocados um em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho desintegrador, adicionou-se um disco a cada tubo e acionou-se o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão até que todos os comprimidos estivessem completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos, segundo a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010), é de 30 minutos.

4.6 Doseamento

4.6.1 Doseamento de Enalapril

Para o doseamento do Enalapril, seguindo a metodologia validada por Kulkamp et al. (2011) foi preparada uma solução estoque contendo 1mg/mL do padrão de trabalho em solução de ácido clorídrico 0,1 N. Esta solução estoque foi usada para preparação da solução teste, na concentração de 500 µg/mL, utilizando o mesmo veículo para assim obter o espectro de absorção na região do UV da solução teste contendo 500 µg/mL do fármaco.

Para o doseamento de enalapril 5 mg, foram pulverizados 10 unidades de comprimidos. Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 1 mg de enalapril para um balão

volumétrico de 10 ml, completando-se seu volume com ácido clorídrico 0.1N seguindo-se a homogeneização e filtração. Diluiu-se então 500 μ L do filtrado em 10 mL de ácido clorídrico 0.1N. O mesmo procedimento foi utilizado para os comprimidos de 20 mg e para a solução padrão, diferenciando-se apenas a quantidade de pó utilizada, com base nos valores de peso médio obtidos, respectivamente. Em seguida foram medidas as absorvâncias das soluções resultantes em 215nm, utilizando-se ácido clorídrico 0.1M para ajuste do zero. Calculou-se o conteúdo de $C_{20}H_{28}N_2O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Todos os testes foram realizados em triplicata.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe que, para o uso racional de medicamentos, é preciso, além de estabelecer a necessidade do uso do medicamento, que este seja apropriado, prescrito adequadamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento apropriadas, disponível de modo oportuno, a um preço acessível, que se dispense em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade. Também preconiza que se cumpra o regime terapêutico já prescrito e que o medicamento responda sempre aos critérios de qualidade exigidos, de acordo com as especificações de eficácia e segurança comprovados e aceitáveis (CÂMARA et al., 2014).

5.1 Ensaios Físicos de Qualidade

As amostras de enalapril 5 mg e 20 mg foram submetidas as análises físicas de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, sendo os resultados obtidos comparados com as especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira.

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 princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO et al., 2005).

De acordo com os valores encontrados para a massa individual de cada comprimido juntamente com o cálculo do peso médio determinou-se os limites inferiores e superiores de variação para cada amostra.

O peso médio (enalapril 5 mg: 143,8mg; enalapril 20 mg: 177,9mg) dos comprimidos de enalapril analisados situa-se entre 80,0 e 250,0mg (Tabela 1), sendo aceitável a variação de não mais do que duas unidades no limite de $\pm 7,5\%$ e nenhuma unidade com variação de $\pm 15,0\%$ (Figuras 2 e 3).

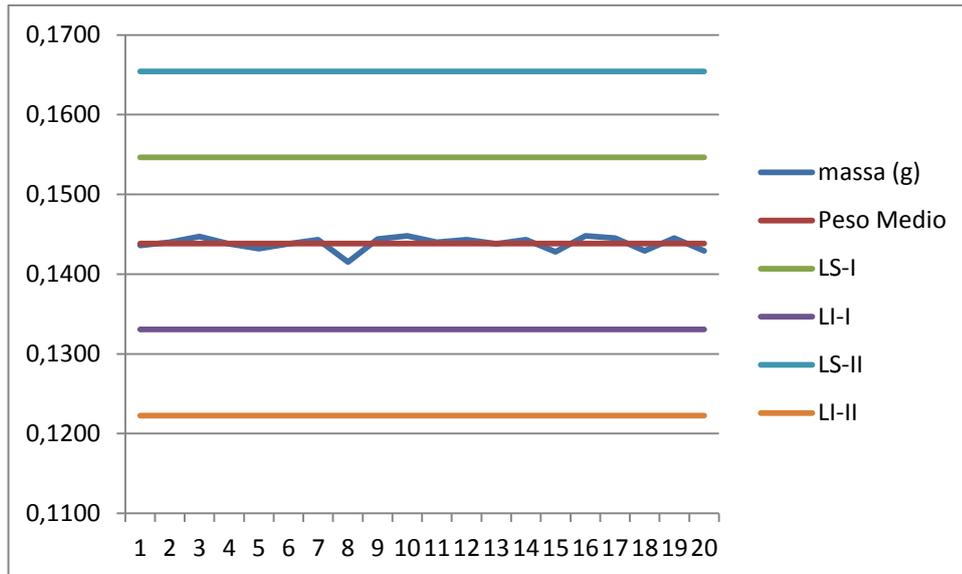


Figura 3: Gráfico da massa, peso médio, limite superior e limite inferior de amostras de comprimidos de enalapril 5 mg disponíveis na farmácia básica do município de Cuité -PB

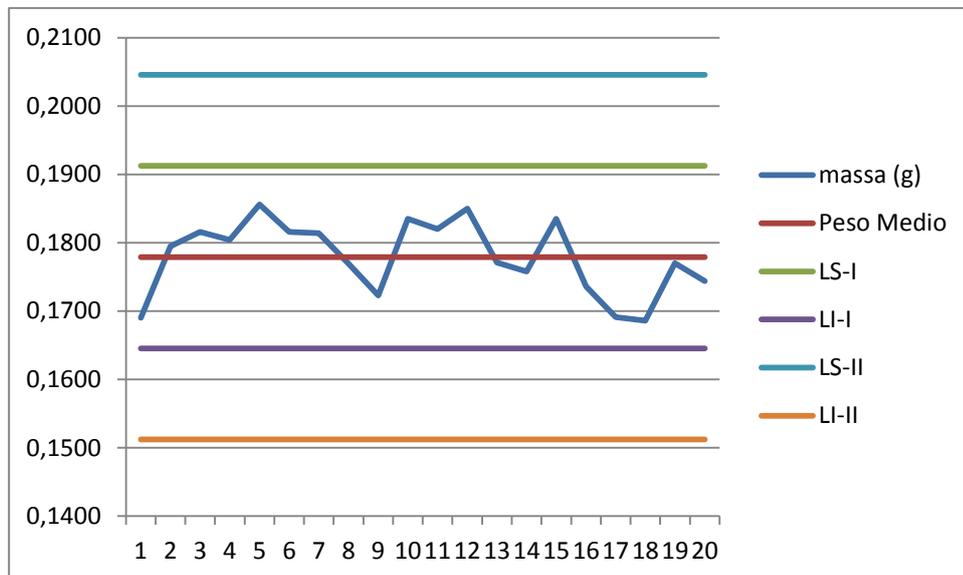


Figura 4: Gráfico da massa, peso médio, limite superior e limite inferior de amostras de comprimidos de enalapril 20 mg disponíveis na farmácia básica do município de Cuité -PB

Todos os comprimidos analisados apresentaram conformidade com as especificações estabelecidas pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, corroborando com os resultados encontrados para os testes com comprimidos de enalapril por Bianchin et. al.,

(2010), que apesar de apresentarem inconformidades (comprimidos quebrados no blister e facilmente pulverizados durante a retirada do blister) não foram reprovados no teste de peso médio.

Uma vez que as fórmulas estão baseadas na massa das formas farmacêuticas, a determinação e os ajustes das massas dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes; o peso irá influenciar, também, na concentração de princípios ativos em cada unidade (RIBEIRO, 2012).

O teste de dureza foi realizado para verificar a resistência mecânica dos comprimidos analisados. Foram determinados em unidade de força (Newton) a dureza de dez comprimidos de cada amostra e observou-se que todos os comprimidos foram rompidos com força igual ou acima de 30N (Tabela 1), estando então todas as amostras em conformidade com a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira que define 30N como menor força aceitável para que ocorra rompimento de comprimidos no teste de dureza. Portanto, as amostras analisadas apresentaram resistência mecânica adequada às possíveis abrasões e choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e manuseio bem como encontrado por Câmara et al., (2014) que analisou comprimidos de enalapril de referência: 299,9 N, genérico: 299,6 N, similar: 299,5 N, e da farmácia básica: 299,5 N do município Montes Claros – MG,

Tabela 1: Resultados obtidos nos ensaios físicos de qualidade dos comprimidos de enalapril 5 mg e 20 mg disponibilizados na farmácia básica do município de Cuité – PB.

	Enalapril 5 mg	Enalapril 20 mg
Peso Médio	143,8 mg	177,9 mg
Dureza	43,4 N	36,5 N
Friabilidade	14,89 %	0,0084 %
Desintegração	0'23''	3'32''

A importância do teste de friabilidade é a verificação da resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem,

armazenamento, transporte, distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. A alta friabilidade pode ocasionar a perda do fármaco, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento (OLIVEIRA; CAMPOS, 2014).

Com relação ao teste de friabilidade as amostras de enalapril 20 mg se mostram em conformidade com as especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (Tabela 1) que considera como aceitáveis os comprimidos com uma perda menor que 1,5% do seu peso ou a porcentagem determinada na monografia do produto, apresentando 0,0084% de perda do seu peso. Já as amostras de enalapril 5 mg apresentaram perda superior ao percentual aceitado pela literatura, com uma perda significativa de 14,98% do seu peso, assim como Bianchin et. al., (2010) que encontraram uma amostra reprovada no ensaio de friabilidade, ao analisarem duas amostras adquiridas pela Secretaria Municipal de Saúde de uma cidade do Sul do Brasil.

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. Esta afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (CÂMARA et al., 2014).

Para as amostras analisadas observou-se que nenhuma delas apresentou tempo de desintegração superior ao limite de 30 minutos. Os tempos obtidos foram 0'23'' e 3'32'' para as amostras de enalapril 5 mg e enalapril 20 mg, respectivamente (Tabela 1) considerados aceitáveis pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira.

5.2 Doseamento

A 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza que os comprimidos testados no doseamento devem conter entre 90,0% e 110,0% da quantidade declarada do princípio ativo. As amostras de enalapril de 5 mg e 20 mg apresentaram teores de 96,63% e 111,26%, respectivamente. Logo, a amostra de enalapril 20 mg encontra-se em desacordo com a farmacopeia apresentando teor de princípio ativo superior ao limite preconizado (tabela 2).

Tabela 2: Resultados obtidos no doseamento para amostras de enalapril 5 mg e 20 mg disponibilizadas na farmácia básica no município de Cuité-PB

	Padrão	Comprimido 5 mg	Comprimido 20 mg
	0,811	0,770	0,910
Absorbância	0,802	0,778	0,879
	0,794	0,778	0,889
Média	0,802	0,775	0,893
Desvio Padrão	0,007	0,004	0,013
Coefficiente de Variação (%)	0,87	0,49	1,45
Teor (%)	-	96,63	111,26

Observa-se, ainda, que o coeficiente de variação (enalapril 5 mg: 0,49%; enalapril 20 mg: 1,45%) do método utilizado está dentro do aceitável pela RE 899/2003 de validação, não ultrapassando o valor máximo de 5 % (BRASIL, 2003), demonstrando baixa variação nos resultados obtidos em cada análise (Tabela 2).

Segundo Pezzini, Bazo e Zétola (2004) o teor de princípio ativo superior declarado nas amostras analisadas poderia representar grande risco à saúde do paciente, devido à possibilidade de intoxicação. Da mesma maneira, a concentração de princípio ativo abaixo da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, representando risco à saúde do paciente (PEIXOTO et al., 2005).

Foram encontrados poucos trabalhos que avaliaram especificamente a qualidade de comprimidos de enalapril fornecidos pelo SUS para comparação com os resultados obtidos.

Estudos feitos por Gomes et al. (2005) realizados com cápsulas contendo 5,10, 20 e 50mg de maleato de enalapril e utilizando HPLC como método de análise demonstraram que 26% das amostras analisadas encontravam-se em desacordo com as especificações da 4ª edição da Farmacopeia Brasileira (1988), divergindo com os estudos de Bianchin et al.,

(2010) e Câmara et al., (2014) que obtiveram todos os resultados de suas pesquisas para comprimidos de enalapril em acordo com as especificações dos ensaios oficiais.

Para ambas as amostras observou-se que as análises de peso médio, dureza, e tempo de desintegração apresentaram-se dentro das especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010). Já para o teste de friabilidade e teor, as amostras de enalapril 5 mg e 20 mg apresentaram-se, respectivamente, fora dos padrões estabelecidos pelos compêndios oficiais.

6.0 CONCLUSÃO

O dados obtidos na avaliação da qualidade de amostras de comprimidos de enalapril disponibilizados pela farmácia básica do município de Cuité permitiram observar que:

- Foram disponibilizados comprimidos de enalapril nas apresentações de 5 e 20 mg;
- Ambas as amostras apresentaram-se em conformidade com as especificações oficiais com relação aos parâmetros de peso médio, dureza, e tempo de desintegração;
- A amostra de enalapril 5 mg apresentou-se fora dos padrões estabelecidos para o teste de friabilidade, com perda de massa acima do limite estabelecido;
- A amostra de enalapril 20 mg apresentou não conformidade quanto ao teor de princípio ativo, com valor acima do especificado pela Farmacopeia Brasileira.

Com base nos dados apresentados, no qual ambas as amostras apresentaram inconformidade em algum ponto da análise, ressalta-se a importância da realização de testes para a monitorização da qualidade dos medicamentos adquiridos no setor público. A avaliação da qualidade aponta os índices de segurança e eficácia dos medicamentos dispensados e deve ser utilizada como uma ferramenta para a qualificação de fornecedores e um subsídio para o aprimoramento do processo licitatório.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA JUNIOR, Antonio Martins et al. Desenvolvimento e Validação de um Método para Determinação de Maleato de Enalapril. **UNICIÊNCIAS**, v. 17, n. 1, 2014.

AMADO, Tânia Campos Fell; ARRUDA, Ilma Kruse Grande de. Hipertensão arterial no idoso e fatores de risco associados. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 19, n. 2, p. 94-9, 2004.

AURICCHIO, Mariangela Tirico et al. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. 74-9, 2011.

BALDISSERA, Vanessa Denardi Antoniassi; DE BARROS, Maria Dalva Carvalho; PELLOSO, Sandra Marisa. Adesão ao tratamento não-farmacológico entre hipertensos de um centro de saúde escola. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 30, n. 1, p. 27, 2009.

BALDISSERA, Denise Bom. Espectrofotometria Aplicada na Análise de Nanocarreadores Lipídicos para Lipodistrofia Ginoide, Santa Maria –RS, 2014. Originalmente apresentada como dissertação de Mestrado.

BARTOLOTTI, Luiz Aparecido; COLOMBO, Fernanda M, Consolim, Beta bloqueadores adrenérgicos, **Revista Brasileira de Hipertensão vol**, v. 16, n. 4, p. 215-220, 2009.

BIANCHIN, Mariana Domingues et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciencia e Saude Coletiva**, 2010.

BOMBIG, Maria Teresa Nogueira; PÓVOA, Rui. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo–Antagonistas dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão vol**, v. 16, n. 4, p. 226-230, 2009.

BRASI, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL, Resolução ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 899, de 29 de Maio de 2003. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 de junho de 2003..

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL, Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná; Assistência farmacêutica no serviço público: cartilha para gestores municipais – Curitiba-PR, 2013.

BRASIL, Constituição da República Federativa do Brasil. **Brasília, DF: Senado**, 1988.

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 e 2, 4.ed. Brasília, Anvisa, 1988. Brasil

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 e 2, 5.ed. Brasília, Anvisa, 2010. Brasil.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS : orientações básicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 56 p.

BRUNS, Suelma de Fátima; LUIZA, Vera Lucia; OLIVEIRA, Egléubia Andrade de. Gestão da assistência farmacêutica em municípios do estado da Paraíba (PB): olhando a aplicação de recursos públicos. **Revista de Administração Pública**, v. 48, n. 3, p. 745 a 766, 2014.

CÂMARA, Rayssa Pinheiro et al. Avaliação da qualidade 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, 2014.

CARVALHO, Maria Cleide Ribeiro Dantas de; ACCIOLY JÚNIOR, Horácio; RAFFIN, Fernanda Nervo. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 653-661, 2006.

CHIARELLO, Marilda. Análise dos fármacos enalapril, metformina, paracetamol, tetraciclina e seus produtos de degradação por UHPLC-MS/MS após processo de tratamento biológico associado a membranas em efluente hospitalar. 2014.

CIPULLO, José Paulo et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 519-26, 2010.

CORRÊA, José Carlos Valença. Qualidade dos Medicamentos Comercializados no Brasil Segundo Dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde do Instituto Adolfo Lutz. São Paulo – SP, 2003. Originalmente apresentada como dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2003.

COSTA, Fabiana Pires; MACHADO, Sandra Helena. O consumo de sal e alimentos ricos em sódio pode influenciar na pressão arterial das crianças. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, n. supl 1, p. 1383-1389, 2010.

CRUZ-FERREIRA, António; LOUREIRO, Estela; PIMENTEL, Iva. Exercício físico no tratamento da hipertensão: a propósito de um caso. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 29, n. 2, p. 126-130, 2013.

GIL, Eric Souza. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3a edição, 2010. Pharmabooks.

GIL Eric Souza; MATIAS, Ricardo. **Métodos clássicos de doseamento**. In: Gil ES. Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks. 2007. p. 205- 223.

GOMES, Tatiana Caixeta Ferreira et. al. Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, 2007.

IRIGOYEN, Maria Cláudia; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M.; KRIEGER, Eduardo Moacyr. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 55-62, 2001.

JUSTI, Gabriela Coral. Desenvolvimento e Caracterização de Comprimidos de Captopril 25 mg baseado no medicamento de referência, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2009.

KNAPPMANN, André Leandro; MELO, Eduardo Borges de. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3467-3476, 2010.

KÜLKAMP, Irene Cledes 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.

LOPES, Heno Ferreira; BARRETO-FILHO, José Augusto S.; RICCIO, Grazia Maria Guerra. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 13, n. 1, p. 148-55, 2003.

MOLINA, Maria del Carmen Bisi et al. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 743-50, 2003.

NOBRE, Fernando et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina Ribeirão Preto. (Online)**, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

OLIVEIRA, Célida Juliana de; MOREIRA, Thereza Maria Magalhães. Caracterização do tratamento não-farmacológico de idosos portadores de hipertensão arterial. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 11, n. 1, 2012.

OLIVEIRA, Thatiane Lopes et al. Eficácia da educação em saúde no tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. **Acta Paulistana de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 179-84, 2013.

OLIVEIRA, Valonne Camilly Batista de; CAMPOS, Ranieri. Estudos de Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Ibuprofeno. **Cadernos das Escolas de Saúde**, n. 11, 2014.

PEIXOTO, Maíra Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, p. 13-4, 2005.

PEREIRA, Consuelo Reis. Desenvolvimento e validação de método espectroscópico com calibração multivariada para quantificação de anlodipino e losartano em associação. 2012.

PEZZINI, Bianca Ramos; BAZZO, Giovana Carolina; ZÉTOLA, Melissa. Controle de qualidade na farmácia magistral. **Revista Anfarmag**, v. 51, p. 2-10, 2004.

PONTES, Andréa Vieira. Estudo de equivalência farmacêutica dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol comercializados no programa farmácia popular do Brasil, 2009.

RAMOS, Diego Carneiro; CASALI, Ana Cristina Grisi. Antagonistas dos receptores da angiotensina II: uma revisão de classe. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 1, n. 1, p. 80-94, 2012.

RANG, H. P. Rang & Dale: **Farmacologia**. 6 edição. 2008.

RIBEIRO, Wellington; MUSCARÁ, Marcelo Nicolás. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. *Revista Brasileira de Hipertensão*, p. 114-124, 2001.

RIBEIRO, Paulo Roberto da Silva. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. **Cadernos de Pesquisa**, v. 19, n. 1, 2012.

SANTOS, Diego Pereira Gabriel dos. Obtenção e caracterização de comprimidos de Captopril 50mg via compressão direta, Monografia (Conclusão do Curso), Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013.

SANTOS, Mona Freitas; ARAÚJO, Luciana de Jesus; SOUZA, Samuel Santos. Estudo dos fatores de riscos ambientais para hipertensão arterial em pacientes em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) do Interior do Estado da Bahia. **InterScientia**, v. 1, n. 2, 2013.

SILVA, P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVEIRA, Janaína da et al. Fatores associados à hipertensão arterial sistêmica e ao estado nutricional de hipertensos inscritos no programa. **Caderno de Saúde Coletiva do Rio de Janeiro**, v. 21, n. 2, p. 129-134, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 1, p. 4-62, 2010.

SODRÉ, Évila Fernanda Lameira de Melo et al. Adesão ao Tratamento e Perfil Epidemiológico dos Pacientes Hipertensos Cadastrados na. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 15, n. 4, 2014.

TEIXEIRA, C. M. et al. Análise qualitativa de captopril em amostras de medicamentos disponibilizados em postos públicos utilizando espectroscopia FT-IR. Artigo completo publicado nos anais do IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e X Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba, v. 12244, p. 000, 2012.

VALENTINI, Sóstenes Rosa; SOMMER, Willy Arno; MATIOLI, Graciette. Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de captopril: comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade. **Acta Scientiarum Health Sciences**, v. 26, n. 2, p. 357-364, 2004.

ZAAR, Andriago; REIS, Victor Machado; SBARDELOTTO, Mari Lucia. Efeitos de um programa de exercicios fisicos sobre a pressao arterial e medidas antropometricas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 20, n. 1, p. 13-16, 2014.