

## AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS DE ATENOLOL

### QUALITY EVALUATION OF ATENOLOL TABLETS AND CAPSULES

Kauanna Oliveira<sup>1</sup>  
Flávia Lada Degaut Pontes<sup>2</sup>  
Letícia Bonancio Cerqueira<sup>3</sup>

#### RESUMO

A ampla variedade de medicamentos disponibilizados por laboratórios farmacêuticos e farmácias magistrais está em constante ascensão, justificando a necessidade da garantia da qualidade visando assegurar a efetividade, segurança e qualidade destes medicamentos para a população. No presente estudo, foram realizados os ensaios de qualidade: peso médio, identificação, doseamento, friabilidade e dureza para comprimidos genéricos e referência e ensaios de peso médio, identificação e doseamento para cápsulas obtidas em farmácia magistral de Curitiba. Os resultados dos ensaios realizados para os comprimidos demonstraram conformidade com os valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira Volume 2, 5ª Edição. Entretanto, as cápsulas não apresentaram resultado conforme no teor de doseamento de princípio ativo, apresentando valores (85,3-87,1%) abaixo dos resultados preconizados pela Farmacopeia (90-110%), assegurando não conformidade e potencialmente baixa efetividade no tratamento farmacológico. Este estudo detém de resultados satisfatórios para comprimidos e insatisfatórios para cápsulas, evidenciando a necessidade da complementariedade dos ensaios de qualidade para cápsulas e a garantia da qualidade e fiscalização pelos órgãos competentes frente aos comprimidos.

**Palavras-Chave:** Atenolol; controle de qualidade; comprimidos; cápsulas.

#### ABSTRACT

The wide variety of medicines available from pharmaceutical laboratories and magisterial pharmacies is constantly increasing, justifying the need for quality assurance in order to ensure the effectiveness, safety and quality of these medicines for the population. In the present study, quality assays were performed: mean weight, identification, determination, friability and hardness for generic tablets and reference and mean weight tests, identification and assay for capsules obtained at a master pharmacy in Curitiba. The results of the tests performed for the tablets showed compliance with the values recommended by the Brazilian Pharmacopoeia Volume 2, 5th Edition. However, the capsules did not present results according to the active ingredient dosage content, presenting values (85.3-87.1%) below the results recommended by the Pharmacopoeia (90-110%), ensuring non-compliance and potentially low treatment effectiveness pharmacological. This study has satisfactory results for tablets and unsatisfactory for capsules, evidencing the necessity of the complementarity of the quality tests for capsules and the quality assurance and supervision by the competent organs against the tablets

**Key words:** Atenolol; quality control; tablets; capsules.

<sup>1</sup> Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário Autônomo do Brasil – UNIBRASIL

<sup>2</sup> Doutora em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná

<sup>3</sup> Doutoranda em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná

## INTRODUÇÃO

Atualmente as indústrias farmacêuticas oferecem uma ampla variedade de medicamentos à população, sendo imprescindível a garantia da qualidade, não apenas como requisito ético e moral, mas principalmente como requisito legal para sua comercialização <sup>(1,2)</sup>.

A realidade da melhoria da qualidade provém de décadas e em 1967 surgem as Boas Práticas de Fabricação (BPF) como iniciativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), visando assegurar o cumprimento de padrões mínimos necessários durante a fabricação de medicamentos. No Brasil, a resolução que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos é a RDC 17/2010 <sup>(3,4,5)</sup>.

O controle de qualidade é imprescindível para a execução das BPF e contempla ensaios necessários que caracterizem satisfatoriedade na qualidade do produto obtido <sup>(6)</sup>. Os padrões de qualidade para comprimidos se baseiam em aspectos físicos como: aparência, peso e sua variação, espessura, dureza, tempo de desintegração e velocidade de dissolução <sup>(7)</sup>.

Dentre as alternativas farmacêuticas, os medicamentos genéricos demandam de grande preferência pela população, tendo em vista seu menor custo, fato atribuído ao crescente consumo de medicamentos genéricos no Brasil<sup>(1)</sup>. Os medicamentos genéricos são regulamentados no Brasil pela ANVISA desde 1999 e obrigatoriamente são submetidos aos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, a fim de garantir sua intercambialidade frente ao medicamento referência <sup>(8)</sup>.

O medicamento referência é o primeiro a surgir no mercado, ou seja, são inovadores, passando por estudos clínicos regulamentados para constatação de sua eficácia, segurança e qualidade, sendo necessários anos de estudos e ensaios clínicos para tal feito. Em razão disso, este é assegurado por um determinado período de tempo para sua comercialização exclusiva, não podendo ser reproduzido até o término desta patente <sup>(9)</sup>.

A hipertensão arterial (HA) é considerada um problema de saúde pública mundial em decorrência de sua alta taxa de mortalidade. A mesma é caracterizada por pressão arterial sistólica  $\geq 140$  e/ou diastólica  $\geq 90$  mmHg sustentada e de prevalência crescente associada a idade e a qualidade de vida dos brasileiros <sup>(10,11,12)</sup>.

O atenolol é um beta bloqueador adrenérgico seletivo amplamente prescrito como anti-hipertensivo <sup>(13)</sup>. Considerando que a hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica e seu tratamento deve ser por toda a vida, representando gastos significativos mensais para famílias brasileiras, justifica-se a procura do paciente pelo atenolol de menor preço em farmácias e drogarias <sup>(11)</sup>.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a qualidade de atenolol, contemplando genérico e referência e ainda cápsulas de atenolol produzidas em farmácia magistral na região de Curitiba.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Amostras comerciais de atenolol e substância química de referência (sqr)

Foram adquiridas em farmácias locais cinco caixas de comprimidos de atenolol 25 mg, denominadas R, A, B, C e D e quatro caixas de atenolol 50 mg, denominadas R1, A1, B1 e D1, todas contendo 30 comprimidos e de laboratórios diferentes. Cápsulas de atenolol 25 e 50 mg foram obtidas em farmácia magistral localizada na região de Curitiba, sendo denominadas, respectivamente, F e F1.

A substância química de referência atenolol (99,9%) foi obtida da U.S. Pharmacopeial Convention (Maryland, EUA).

### Solvente

Metanol (grau HPLC) foi obtido da Panreac Química (Catalunha, Espanha).

## ANÁLISE DAS AMOSTRAS

As amostras foram analisadas conforme a metodologia descrita para atenolol comprimidos da Farmacopeia Brasileira, volume 2, 5ª edição, 2010<sup>(14)</sup>. Realizou-se as seguintes análises no período de abril a outubro de 2018: peso médio, identificação, doseamento, friabilidade e dureza no Centro de Estudos em Biofarmácia da Universidade Federal do Paraná.

### PESO MÉDIO

Pesaram-se 20 comprimidos de atenolol 25 e 50 mg separadamente em balança analítica (Mettler Toledo, modelo Excellence Plus XP 205, Ohio, EUA). O mesmo método foi empregado para as cápsulas de atenolol. Posteriormente foram calculados a média, desvio padrão e desvio padrão relativo (DPR).

### IDENTIFICAÇÃO

A identificação foi realizada por espectrofotometria de absorção no ultravioleta - UV (Ultravioleta 8453 UV-Visible Spectroscopy System, Agilent, Connecticut, EUA). Para isso, foi preparada uma solução da SQR na concentração de 0,01% (p/v) em metanol. Essa solução foi analisada em triplicata na faixa de 230 a 350 nm.

## DOSEAMENTO

Para o doseamento, foram triturados 20 comprimidos de atenolol. Posteriormente, foi transferida uma alíquota equivalente a 0,25 g do pó de atenolol para balão volumétrico de 250 mL ao qual foi adicionado 150 mL de metanol. Na sequência, a mistura foi aquecida a 60 °C durante 10 minutos e submetida a agitação mecânica durante 15 minutos. Por fim, completou-se o volume com metanol. A amostra foi filtrada em filtro de seringa (PVDF 0,22 µm) e diluída em metanol a fim de obter a concentração final de 0,01% (p/v).

A solução padrão foi preparada com atenolol SQR conforme o preparo das amostras. Utilizou-se metanol para o ajuste do zero.

As amostras e solução padrão foram analisadas em espectrofotômetro de absorção no UV em 275 nm (Ultravioleta 8453 UV-Visible Spectroscopy System, Agilent, Connecticut, EUA).

A quantidade de atenolol foi calculada através de suas respectivas absorbâncias comparada com a absorbância da SQR que corresponde a 100%. Os resultados foram expressos em porcentagem (%).

## FRIABILIDADE

Obteve-se o peso de 20 comprimidos de atenolol, sendo considerado o peso inicial. Em seguida, os mesmos foram submetidos ao friabilômetro Nova Ética (modelo 300) com velocidade de 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. O peso final dos comprimidos, depois de finalizada as 100 rotações, foi anotado e obteve-se a diferença entre os pesos em %.

## DUREZA

Submeteu-se 10 comprimidos de atenolol a ação do durômetro Nova Ética (modelo 298-ATTS), e em seguida obteve-se a média e o desvio da força aplicada em Newton (N).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Peso médio

Os resultados obtidos através do ensaio de peso médio abordado neste estudo estão representados na tabela abaixo (Tabela 1).

TABELA 1. ENSAIO DE PESO MÉDIO PARA AMOSTRAS REFERÊNCIA, GENÉRICA E MAGISTRAL DE ATENOLOL 25 E 50 MG.

	R	R1	A	A1	B	B1	C	D	D1	F	F1
Média (g)	0,100	0,134	0,172	0,300	0,101	0,205	0,156	0,107	0,214	0,083	0,135
Desvio padrão	0,002	0,001	0,007	0,004	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
DPR (%)	1,662	0,648	3,914	1,408	1,919	0,908	1,287	1,509	0,851	2,451	1,785

O ensaio do peso médio objetiva principalmente garantir a uniformidade de peso do conteúdo, na qual a variação aceitável para princípio ativo <300mg é  $\pm 10\%$  e  $\geq 300\text{mg}$  é  $\pm 7,5\%$ . Neste ensaio, todos os comprimidos e cápsulas encontraram-se dentro dos valores aceitáveis <sup>(14)</sup>.

### IDENTIFICAÇÃO

O ensaio de identificação mostrou-se satisfatório para todas as amostras de comprimidos e cápsulas, tendo em vista que apresentaram picos de absorção no ultravioleta em 275 e 282 nm, comportando-se de forma idêntica a SQR, conforme ilustrado na Figura 1. A figura abaixo é ilustrativa e representa de igual forma todas as amostras de comprimidos e cápsulas de atenolol, tendo em vista que todas as unidades apresentaram mesmo espectro de absorção, bem como a razão entre suas absorbâncias compreende-se entre 1,15 e 1,20.

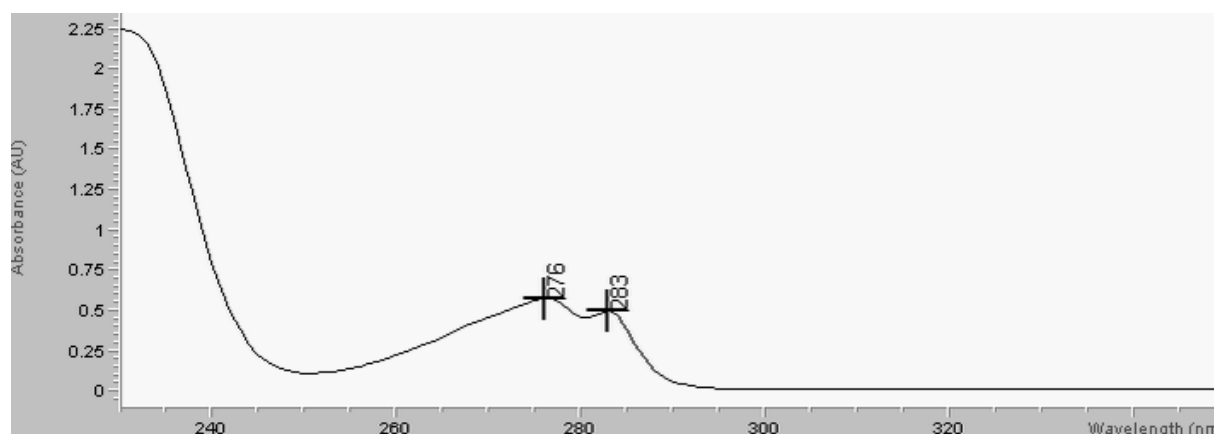


FIGURA 1: COMPORTAMENTO DE AMOSTRA DE ATENOLOL NO ESPECTRO NO UV 230-350 nm

## DOSEAMENTO

Os resultados obtidos através do ensaio de doseamento estão representados na tabela abaixo (Tabela 2).

TABELA 2. ENSAIO DE DOSEAMENTO PARA AMOSTRAS REFERÊNCIA, GENÉRICA E MAGISTRAL DE ATENOLOL 25 E 50 MG.

	Padrão (SQR)	R	R1	A	A1	B	B1	C	D	D1	F	F1
Média (%)	100,0	95,9	102,5	95,5	97,7	104,1	100,2	96,6	102,1	103,8	87,1	85,3
Desvio padrão	0,0	1,6	0,9	0,9	1,4	3,2	2,2	1,5	0,5	0,6	0,7	1,1
DPR (%)	0,8	1,7	0,9	1,0	1,4	3,1	2,2	1,5	0,5	0,6	0,7	1,3

Neste estudo, para os ensaios de qualidade quanto à identificação e peso médio dos comprimidos e cápsulas, obteve-se resultados satisfatórios, sendo estes encontrados em conformidade com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. O ensaio de doseamento de princípio ativo foi satisfatório para os comprimidos, variando o teor de atenolol de 95,5 a 104,1% conforme preconiza a farmacopeia brasileira, sendo aceitável teor de 90 a 110% da quantidade declarada <sup>(14)</sup>.

Em contrapartida, o resultado não foi satisfatório para as cápsulas, pois o teor ficou 87,1% para a concentração de 25 mg (F) e 85,3% para a concentração de 50 mg (F1), não estando em conformidade com a variação preconizada pela Farmacopeia Brasileira <sup>(13)</sup>. Esse resultado pode ser decorrente da mistura inadequada de pós, que é um dos pontos mais críticos durante a manipulação de cápsulas. A homogeneidade correta dos componentes da formulação remete em uniformidade do princípio ativo presente nas unidades. Uma técnica muito utilizada para constatar boa homogeneização é a inspeção visual através da adição de corantes, entretanto, é útil como informativa e não dispensa a análise quantitativa <sup>(15)</sup>.

No Brasil, a resolução que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação para uso humano é a RDC 67/2007 e embora existam ensaios prévios para liberação do lote de medicamentos, muitos estudos têm mostrado falhas nos ensaios de peso médio, na uniformidade de conteúdo, e no doseamento do princípio ativo em farmácias magistrais, caracterizando alguns estabelecimentos como reprovados na execução das Boas Práticas <sup>(16,17,18)</sup>.

O doseamento de princípio ativo visa determinar o teor do ativo presente em determinada unidade, neste estudo para comprimido e cápsula. A importância de garantir a qualidade neste ensaio reflete em condições seguras na utilização do medicamento pela população, visto que teores de doseamento acima do valor determinado na Farmacopeia podem caracterizar em maiores efeitos adversos bem como intoxicação. Em contrapartida, teores de doseamento inferiores aos estabelecidos podem acarretar em baixa efetividade do medicamento <sup>(19)</sup>.

Em 2008, no estudo realizado por Linsbinski et al., foi evidenciado um teor de princípio ativo superior ao aceitável em um medicamento similar já comercializado, o qual poderia acarretar em danos irreversíveis ao seu usuário <sup>(20)</sup>. É fato que o tipo de dano causado está relacionado à classe terapêutica deste medicamento, no entanto não justifica a comercialização de tal produto. Brum et al., em 2012, conduziu um estudo de equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos contendo paracetamol e reprovou um lote no ensaio de doseamento <sup>(21)</sup>. Estes estudos caracterizam não conformidade em medicamento similar e igualmente em genérico.

Além dos já citados, os medicamentos magistrais entram na competição de mercado e estão em constante ascensão, apresentado inúmeras vantagens frente aos medicamentos industrializados, destacando-se a diferença de preço cerca de 20% mais barato que um medicamento industrializado. Além disso, a farmácia magistral dispõe de formulações individualizadas, atendendo a necessidade de qualquer paciente, seja ele alérgico a algum excipiente usado na formulação industrial, seja uma criança ou idoso que necessite de ajuste da forma farmacêutica ou de dosagem <sup>(22)</sup>.

## **FRIABILIDADE E DUREZA**

O teste de friabilidade objetiva determinar a resistência mecânica dos comprimidos não revestidos, avaliando-os frente as condições de manuseio, transporte e acondicionamento <sup>(7)</sup>.

Todos os comprimidos submetidos ao friabilômetro demonstraram resultados satisfatórios, considerando os valores apresentados na Tabela 3, nenhum dos comprimidos apresentou-se danificado, e a perda de peso obtido foi inferior a 1,5% para todos os comprimidos submetidos ao teste, como preconizado na Farmacopeia Brasileira.

Os comprimidos podem variar em relação à dureza, haja visto que esse parâmetro está diretamente relacionado com a dissolução do comprimido. Essa propriedade é influenciada de acordo com o objetivo de dissolução do fármaco, que pode ser lento caracterizando comprimidos

mais duros, ou acelerado se o objetivo compreende liberação imediata do fármaco, caracterizando comprimidos menos duros <sup>(7)</sup>. Os resultados para este ensaio encontram-se na Tabela 3, e têm apenas caráter informativo, tendo em vista que valores de referência não são preconizados em literatura.

TABELA 3. ENSAIO DE FRIABILIDADE E DUREZA PARA AMOSTRAS REFERÊNCIA E GENÉRICA DE ATENOLOL 25 E 50 MG.

	R	R1	A	A1	B	B1	C	D	D1
Friabilidade (%)	0,01	0,38	0,37	0,03	0,01	0,00	0,15	0,32	0,54
Dureza (N)									
Média	41,2	62,7	62,7	92,1	40,2	81,3	52,9	29,4	30,4
Desvio Padrão	0,00	0,00	2,00	3,90	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00

Ainda que elevados valores obtidos no ensaio de dureza configurem boa resistência mecânica, esse grau implica significativamente na dissolução e desintegração do comprimido, podendo influenciar na biodisponibilidade deste fármaco <sup>(7,19)</sup>.

O presente estudo demonstrou resultados satisfatórios no controle de qualidade frente aos testes abordados para os comprimidos, embora o mesmo não tenha sido constatado para as cápsulas manipuladas em farmácia magistral.

Com o avanço da indústria farmacêutica e o crescente consumo de medicamentos magistrais nas últimas décadas, surgem acontecimentos negativos prejudiciais à saúde humana. Em consequência disto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe de medidas preventivas para controle destes riscos através de legislações específicas e fiscalizações <sup>(23)</sup>. Ainda assim, casos de falsificações de medicamentos, troca de matéria prima, intoxicações de usuários e outros acontecimentos relacionados à falta de qualidade de medicamentos são recorrentes e fomentam graves danos à saúde da população <sup>(24,25,26)</sup>.

Estudos demonstram que a adesão ao tratamento farmacológico tem ampla relação com condições socioeconômicas como o custo destes medicamentos <sup>(27,28)</sup>. Condições relacionadas ao tratamento como a não percepção de efeitos benéficos ou a presença de efeitos colaterais também contribuem de forma significativa à não adesão ao tratamento medicamentoso <sup>(28)</sup>. Esses fatores podem ter relação com a garantia da qualidade destes produtos. Faz-se necessário ressaltar que a não adesão ao tratamento farmacológico acarreta em complicações clínicas ao paciente e conseqüentemente aumento dos gastos em serviços públicos e privados <sup>(29)</sup>.



Neste estudo, abordou-se um anti-hipertensivo muito utilizado no controle da hipertensão arterial e constatou-se teor de doseamento de princípio ativo inferior ao declarado em cápsulas, podendo acarretar em baixa efetividade no tratamento. Compete evidenciar que a HA pode desencadear outras patologias como insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, o que em muitos casos pode promover danos irreparáveis, como o óbito do paciente <sup>(30,31)</sup>.

## CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou resultados satisfatórios como requisito parcial de qualidade para comprimidos de atenolol referência e genérico, com ensaios de identificação, peso médio e doseamento de princípio ativo. No entanto, o ensaio de doseamento para cápsulas manipuladas de atenolol foi insatisfatório, sendo reprovadas neste ensaio de qualidade.

Para os consumidores, a ampla variedade de medicamentos ofertados no mercado permite o direito de escolha, seja em virtude do melhor preço, aparência, forma farmacêutica, menos efeitos adversos ou qualquer outra razão. No entanto, o consumidor necessita estar assegurado quanto à segurança, qualidade e efetividade do medicamento.

Este estudo ressalta a importância da complementariedade dos ensaios de qualidade para cápsulas obtidas em farmácia magistrais, e igualmente da garantia da qualidade e fiscalização pelos órgãos competentes, em se tratando de comprimidos, sejam genéricos ou referência, visando garantir à população acesso seguro e qualificado aos medicamentos.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Roberto Pontarolo do departamento de farmácia da Universidade Federal do Paraná por disponibilizar a infraestrutura e os equipamentos para as análises realizadas neste estudo.

## REFERÊNCIAS

- [1] Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. Desafios ao Controle da Qualidade de Medicamentos no Brasil. Cad. Saúde Colet. 2017; 25(3):362-370.
- [2] Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto de saúde pública. Rev. Adm. Saúde 2017; 17(67):1-14.

- [3] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº17, de 16 de Abril de 2010. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa)>.
- [4] Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. 4.ed. Barueri, SP: Manole; 2015.
- [5] Vogler M, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha-Filho MSS. As Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Suas Determinantes. Vigil. Sanit. debate 2017; 5(2):34-41.
- [6] AMORIM SR, KLIER AH, ANGELIS LH. Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. Rev. Bras. Farm. 2013; 94(3):234-242.
- [7] Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9.ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- [8] Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA, Barcellos NMS, Souza G, Bueno M, Storpirtis S. Medicamentos Genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev. Panam. Salud Publica 2010; 28(6):480-492.
- [9] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diferença entre medicamentos referência, similares e genéricos. Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=viw&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2662139&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=saiba-a-diferenca-entre-medicamentos-de-referencia-similares-egenericos&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=viw&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2662139&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=saiba-a-diferenca-entre-medicamentos-de-referencia-similares-egenericos&inheritRedirect=true)>.
- [10] Pereira JC, Barreto SM, Passos VMA. O Perfil de Saúde Cardiovascular dos Idosos Brasileiros Precisa Melhorar: Estudo de Base Populacional. Arq. Bras. Cardiol. 2008; 91(1):1-10.
- [11] Radovanovic CAT, Santos LA, Carvalho MDB, Marcon SS. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2014; 22(4):547-553.
- [12] Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. 2016; 107(3):1-103.
- [13] Hilal-Dandan R, Brunton LL. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
- [14] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Fundação Oswaldo Cruz. Farmacopeia Brasileira. Volume 2. 5ª edição. Brasília: 2010. Disponível em:<[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf)>.

- [15] Rosa M, Flores FC, Beck RCR, Adams AIH, Silva SB. Influência do Processo de Mistura de Pós na Preparação Magistral de Cápsulas de Ibuprofeno. Rev. Saúde (Santa Maria) 2010; 36(2):7-18.
- [16] Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análises de Cápsulas de Captopril Manipuladas em Farmácia. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2005; 26(3):221-225.
- [17] Pisatto S, Prado JN, Moraes EC, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Análise da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. Acta Farm. Bonaerense 2006; 25(4):550-554.
- [18] Meneghini LZ, Adams AIH. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. Rev. Bras. Farm. 2007; 88(2): 67-70.
- [19] Santos MC, Carneiro WJ. Estudo comparativo in vitro e avaliação da qualidade físico-química do antirretroviral aciclovir comprimidos obtidos via internet. Eclética Química Journal 2016; 41(1):43-53.
- [20] Linsbinski LM, Muis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm. 2008; 89(3):214-219.
- [21] Brum TF, Laporta LV, Pons Júnior FR, Gonçalves CA, Santos MR. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2012; 33(3):373-378.
- [22] Brasil. Governo do Brasil. Remédios manipulados são até 20% mais baratos que os industrializados. 2012. Disponível em:< <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/remedios-manipulados-sao-ate-20-mais-baratos-que-os-industrializados>. Acesso em 02/06/2018>.
- [23] Rozenfeld S. Fundamentos da vigilância sanitária. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. Disponível em:< <https://books.google.com.br/books?id=pFNtAwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>>.
- [24] Tubino M, Simoni JA. Refletindo sobre o caso celobar. Quím. Nova 2007; 30(2):505-506.
- [25] Hurtado RL, Lasmar MC. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. Cad. Saúde Pública 2014; 30(4):891-895.
- [26] Marins TA, Galvão TFG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, Wagner J, Guerra JCC, Borges Filho WM, Ferracini FT, Korkes H. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. Rev. Einstein 2014; 12(2):242-244.
- [27] Tavares NUL, Bertoldi AD, Thumé E, Facchini LA, França GVA, Mengue SS. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. Rev. Saúde Pública 2013; 47(6):1092-1101.

- [28] Remondi FA, Oda S, Cabrera MAS. Não Adesão a Terapia Medicamentosa: da Teoria a Prática Clínica. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2014; 35(2):177-185.
- [29] Aquino GA, Cruz DT, Silvério MS, Vieira MT, Bastos RR, Leite ICG. Fatores associados à adesão ao tratamento farmacológico em idosos que utilizam medicamento anti-hipertensivo. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2017; 20(1):116-127.
- [30] Santos JC, Moreira TMM. Fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma regional sanitária do nordeste brasileiro. Rev. Esc. Enferm. USP 2012; 46(5):1125-1132.
- [31] Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2016; 107(3). Disponível em:<  
[http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05\\_HIPERTENSAO\\_ARTERIAL.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf)>.

Recebido em 06/12/2018  
Aprovado em 17/08/2019  
Received in 12/06/2018  
Approved in 08/17/2019