



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

IGOR DA CRUZ RAMALHO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA EM APRESENTAÇÃO REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

CUITÉ-PB

2024

IGOR DA CRUZ RAMALHO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA EM APRESENTAÇÃO REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

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

Cuité-PB

2024

R165a Ramalho, Igor da Cruz.

Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida em apresentação referência, genérico e similar. / Igor da Cruz Ramalho. - Cuité, 2024.
39 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

"Orientação: Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza".

Referências.

1. Hipertensão arterial sistêmica. 2. Hipertensão - medicamentos. 3. Doenças crônicas não transmissível. 4. Pressão arterial - medicamentos. 5. Hidroclorotiazida - referência. 6. Hidroclorotiazida - genérico. 7. Hidroclorotiazida - similar. 8. Hidroclorotiazida. 9. Centro de Educação e Saúde. I. Souza, Júlia Beatriz Pereira de. II. Título.

CDU 616.12-008.331.1(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

IGOR DA CRUZ RAMALHO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA
EM APRESENTAÇÃO REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 26/09/2024.

BANCA EXAMINADORA

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

Orientador(a)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

Avaliador(a)

PMe. Maria da Glória Batista de Azevedo

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/10/2024, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA DA GLORIA BATISTA DE AZEVEDO, FARMACEUTICO-HABILITACAO**, em 01/10/2024, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **WELLINGTON SABINO ADRIANO, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/10/2024, às 20:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **4843457** e o código CRC **EB336E01**.

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica é (HAS) é uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) que é caracterizada por elevação persistente da pressão arterial sistólica e/ou diastólica. A hidroclorotiazida pertence a classe dos diuréticos tiazídicos, uma das principais escolhas para a terapia inicial da HAS, cuja ação principal é o bloqueio do cotransportador de NaCl no túbulo contorcido distal, diminuindo o volume extracelular e débito cardíaco e reduzindo a resistência vascular periférica, promovendo assim a diminuição da pressão arterial. O objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida obtidos em farmácias comunitárias privadas nas apresentações referência, similar e genérica. Foram analisados parâmetros como aspecto visual, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e teor do fármaco, de acordo com as metodologias descritas pela Farmacopeia Brasileira (2019). Foram analisadas cinco amostras, sendo uma amostra de medicamento referência, uma amostra de medicamento similar e três amostras genéricas. Todas as amostras apresentaram-se como comprimidos íntegros, com formato circular, cor branca, com diâmetro entre de 6 a 6,5 mm e espessura de 2 a 4 mm. No quesito peso médio, todas as amostras estavam dentro dos limites preconizados. A dureza dos comprimidos variou de 24 N a 45,6 N, enquanto a friabilidade ficou entre 0,04% e 0,43%. O tempo de desintegração variou de 15 segundos até 2 minutos e 49 segundos e os teores de ativo oscilaram de 95,51% a 103,41%. Assim, todas as amostras foram aprovadas nos parâmetros propostos, evidenciando a equivalência farmacêutica entre as diferentes apresentações dos comprimidos de hidroclorotiazida. Desse modo, o controle de qualidade de medicamentos é indispensável, tendo em vista que garante a eficácia e segurança dos produtos.

Palavras-chave: Controle de qualidade. Hidroclorotiazida. Medicamentos. Hipertensão arterial sistêmica.

ABSTRACT

Hypertension is a Noncommunicable Chronic Disease (NCD) characterized by the persistent elevation of systolic and/or diastolic blood pressure. Hydrochlorothiazide belongs to the class of thiazide diuretics, one of the main choices for initial hypertension therapy. Its primary action is the blockage of the NaCl cotransporter in the distal convoluted tubule, reducing extracellular volume and cardiac output, and decreasing peripheral vascular resistance, thus promoting a reduction in blood pressure. The aim of this study was to evaluate the physicochemical quality of hydrochlorothiazide tablets obtained from private community pharmacies, including the brand-name, similar, and generic presentations. Parameters such as visual appearance, average weight, friability, hardness, disintegration, and drug content were analyzed according to the methodologies described in the Brazilian Pharmacopoeia (2019). Five samples were analyzed: one brand-name, one similar, and three generic samples. All samples were intact tablets, circular in shape, white in color, with a diameter ranging from 6 to 6.5 mm and a thickness of 2 to 4 mm. In terms of average weight, all samples were within the recommended limits. The hardness of the tablets varied from 24 N to 45.6 N, while friability ranged from 0.04% to 0.43%. The disintegration time ranged from 15 seconds to 2 minutes and 49 seconds, and the active ingredient content varied from 95.51% to 103.41%. Therefore, all samples met the proposed parameters, demonstrating the pharmaceutical equivalence between the different presentations of hydrochlorothiazide tablets. Thus, quality control of medications is essential, as it ensures the efficacy and safety of the products.

Keywords: Quality control. Hydrochlorothiazide. Medicines. Hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg.....	25
Figura 2 – Representações gráficas das cartas controle de peso médio das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg	27
Figura 3 – Curva de calibração da hidroclorotiazida (n=3).....	31

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg	24
Quadro 2 – Características físicas dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg analisados	26
Tabela 1 – Especificação do limite de variação de acordo com o peso médio de comprimidos	21
Tabela 2 – Quantidade de comprimidos de acordo com seu peso médio para o teste de friabilidade.....	22
Tabela 3 – Peso médio das amostras A, B, C, D e E de hidroclorotiazida comprimido, com o respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e desvio padrão	27
Tabela 4 – Resultado do ensaio de dureza (N) para comprimidos de hidroclorotiazida nas amostras.....	29
Tabela 5 – Friabilidade dos comprimidos de hidroclorotiazida	29
Tabela 6 – Resultado do ensaio de desintegração para os comprimidos hidroclorotiazida analisados.....	30
Tabela 7 – Resultado do ensaio de doseamento para comprimidos de hidroclorotiazida analisados.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

°C – Grau Célsius

DCNT – Doença Crônica Não Transmissível

DPR – Desvio Padrão Relativo

g – Gramas

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

Kgf – Quilograma-força

λ – Comprimento de onda

M – Molar

mg – Miligramas

mL – Mililitros

mm – Milímetros

mmHg – Milímetros de Mercúrio

μ g – Microgramas

μ L – Microlitros

N – Newton

nm – Nanômetros

r^2 – Coeficiente de correlação

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

UV – Radiação ultravioleta

VEC – Volume Extracelular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3.1 Hipertensão arterial	12
3.2 Terapia não medicamentosa	12
3.3 Terapia medicamentosa	13
3.3.1 Diuréticos tiazídicos	14
3.3.2 Hidroclorotiazida	14
3.4 Medicamento referência, genérico e similar	15
3.5 Intercambialidade de medicamentos	16
3.6 Comprimidos	16
3.7 Controle de qualidade físico-químico	18
3.8 Ensaaios oficiais	18
3.8.1 Determinação de peso médio	19
3.8.2 Teste de friabilidade	19
3.8.3 Teste de desintegração	19
3.8.4 Doseamento.....	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 Material	20
4.1.1 Amostras e Reagentes.....	20
4.1.2 Equipamentos e Acessórios	20
4.2 Métodos	20
4.2.1 Análise visual	20
4.2.2 Determinação de Peso Médio	20
4.2.3 Teste de dureza.....	21
4.2.4 Teste de friabilidade	21
4.2.5 Teste de Desintegração	22
4.2.6 Doseamento.....	22
4.2.6.1 Curva de calibração	22
4.2.6.2 Determinação do teor.....	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.2 Caracterização das amostras	24
5.3 Peso médio	26
5.3 Testes de resistência mecânica	28
5.3.1 Dureza.....	28
5.3.2 Friabilidade	29
5.4 Desintegração	29
5.5 Teor do princípio ativo	30
5.5.1 Curva de calibração	30
5.5.2 Doseamento.....	31
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada como doença crônica não transmissível (DCNT) que demonstra uma maior predisposição em indivíduos idosos, sendo responsável por cerca de 54,7% dos óbitos registrados no Brasil, afetando assim na morbimortalidade no país. A HAS é caracterizada por elevação persistente da pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (Barroso *et al.*, 2021; Brasil, 2020).

Hábitos de vida não saudáveis em conjunto de fatores de riscos cardiovasculares, como diabetes, sobrepeso, dislipidemias podem apresentar em pacientes com hipertensão, fatores dos quais podem acarretar proporcionalmente diversas complicações, uma vez que, pressão sanguínea elevada é um dos fatores de desencadeamento para outras doenças (Unger *et al.*, 2020).

O tratamento consiste nas terapias não medicamentosa e medicamentosa, sendo a não medicamentosa um conjunto de mudanças de hábitos e estilo de vida, todavia, esta terapia nem sempre é suficiente para atingir as metas do tratamento, sendo necessária uma intervenção farmacológica. No Brasil, existem várias classes de medicamentos destinados para seu tratamento e manejo, sendo disponíveis para compra em farmácias comunitárias privadas e gratuitamente por meio de políticas públicas nacionais (Brasil, 2022; Mengue *et al.*, 2016).

Dentre os medicamentos utilizados para o tratamento da HAS, a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, é considerada de primeira linha, sendo o mais comumente prescrito da classe, usado em monoterapia para início e manutenção do tratamento, bem como em associação com outros medicamentos anti-hipertensivos quando a monoterapia não for eficiente em reduzir a pressão arterial e os riscos cardiovasculares associados a hipertensão (Hripcsak *et al.*, 2020; Tamargo; Segura; Ruilope, 2014).

No mercado brasileiro, a hidroclorotiazida está disponível nas apresentações referência, genérica e similar. Os medicamentos genéricos devem ser bioequivalentes com o medicamento referência, para serem aprovados e considerados intercambiáveis. Os medicamentos similares, podem ser ou não bioequivalentes com o medicamento de referência. Para que os similares sejam intercambiáveis devem ser feitos testes de biodisponibilidade relativa com o medicamento de referência para comprovar sua bioequivalência para que assim, possam ser intercambiáveis com o medicamento de referência (Brasil, 2014; Brasil, 2020).

Nesse contexto, comparar as propriedades físico-químicas de medicamentos de referência, genéricos e similares é essencial para garantir que todos apresentem as mesmas

características (Gomes *et al.*, 2020). Assim sendo, o controle de qualidade, parte fundamental das boas práticas de fabricação, envolve à coleta de amostras, a definição de especificações e à execução de testes para certificar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, sendo o setor da indústria responsável pela liberação do medicamento no mercado (Kogawa; Pires; Salgado, 2019). Desta forma, o controle de qualidade é imprescindível para assegurar a confiança e bem-estar do paciente e eficácia do tratamento proposto.

Nessa perspectiva, avaliar a qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida mostra-se importante, garantindo que os medicamentos disponíveis no mercado sejam seguros e tenham os efeitos esperados, trazendo melhores desfechos terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida em apresentações referência, genérica e similar.

2.2 Objetivos específicos

- Obter as amostras em farmácias comunitárias privadas,
- realizar testes físico-químicos de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, e
- avaliar os resultados dos testes segundo parâmetros farmacopeicos

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é classificada como uma doença crônica não transmissível (DCNT). Em 2019, 54,7% dos óbitos registrados no Brasil foram causados por estas doenças. Devido a transição demográfica, a proporção de idosos em relação aos outros grupos etários é maior. Por conseguinte, causa mudanças na morbimortalidade do país (Brasil, 2021).

A HAS é definida como uma condição de múltiplos fatores, que depende de fatores ambientais, sociais, comportamentais, genéticos e epigenéticos, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial, ou seja, pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, medida com técnica correta, em pelo menos dois momentos diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (Barroso *et al.*, 2021).

Mais de 50% de pacientes com hipertensão apresentam fatores de riscos cardiovasculares adicionais, sendo os mais comuns, diabetes, dislipidemias, sobrepeso, hiperuricemia e síndrome metabólica, assim como hábitos de vida não saudáveis. A presença de um ou mais fatores de risco cardiovasculares aumentam proporcionalmente o risco de doenças arterial coronariana, cerebrovascular e renal. Ademais, a hipertensão é relacionada a diversas complicações, por exemplo, derrame, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença obstrutiva pulmonar crônica, vez que, pressão sanguínea elevada é um dos motivos de desencadeamento destas doenças (Unger *et al.*, 2020).

3.2 Terapia não medicamentosa

A terapia não medicamentosa consiste em mudança de hábitos, como uma alimentação saudável, prática regular de atividades físicas, cessar fumo, controle de estresse e peso, além de diminuição de consumo de álcool (Timsina *et al.*, 2023).

É observado em diversas diretrizes ao redor do mundo que há uma relação linear entre a redução do consumo de sódio e uma redução subsequente da pressão arterial em pacientes com hipertensão. As recomendações para ingestão de sódio diário são entre 1,5 e 2,0 g/dia. Junto à diminuição de sódio a dieta também é importante. Alto consumo de frutas, vegetais, peixe e cereais, e baixo consumo comida processada, gordura saturada e carne vermelha (Brouwers *et al.*, 2021).

O sedentarismo é um dos principais fatores de risco para a mortalidade global. Adultos sedentários apresentam um aumento de 20 a 30% no risco de mortalidade por todas as causas, em comparação com aqueles que praticam pelo menos 150 minutos de atividade física moderada por semana. Reduzir a prevalência do sedentarismo pode resultar em uma redução relativa de 25% na prevalência de hipertensão arterial, ou conter o aumento da pressão arterial, considerando as realidades do Brasil (Précoma *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a prática de atividades físicas assume um papel essencial na prevenção e manutenção da HAS, reduzindo a resistência vascular sistêmica, nível sérico de norepinefrina e atividade da renina plasmática, melhora da função endotelial, melhora da sensibilidade à insulina, redução da viscosidade plasmática, controle de peso, melhorando o balanço energético e abrandando a adiposidade, logo, reduzindo a PA (Liu *et al.*, 2017).

A prevalência e o risco de desenvolver hipertensão em indivíduos que fazem o uso do tabaco e álcool é significativamente maior do que pessoas que não fazem, portanto, para a prevenção da hipertensão, limitar o consumo destas substâncias pode resultar em melhores resultados de saúde ao reduzir o risco de hipertensão (Gao *et al.*, 2023; Singh *et al.*, 2022).

A colaboração de uma equipe multiprofissional com o cuidado centrado no paciente composta por farmacêuticos, médicos, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, agentes comunitários e profissionais de educação física e demais profissionais é de extrema importância para o manejo e acompanhamento das terapias farmacológicas ou não, bem como a sua aderência (Potthoff; Vonend, 2017).

3.3 Terapia medicamentosa

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu a importância do uso seguro e eficaz de medicamentos ao definir o conceito de Uso Racional de Medicamentos. Esse conceito se refere à situação em que os medicamentos são disponibilizados de forma a atender às necessidades clínicas das pessoas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, durante um período apropriado e ao menor custo possível, tanto individual quanto coletivamente (Brasil, 2012).

A proteção cardiovascular é o principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo. A redução da pressão arterial é a primeira meta, visando principalmente a diminuição dos desfechos cardiovasculares e da mortalidade associada à hipertensão arterial (Whelton *et al.*, 2018; Williams *et al.*, 2018).

Conseqüentemente, é desejável que o fármaco anti-hipertensivo utilizado tenha capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular, ser administrado

preferencialmente em dose única diária, ter eficácia via oral, poder ser usado em associação, ter controle de qualidade em sua produção, fazer uso por um período mínimo de quatro semanas antes de modificações. Os principais agentes anti-hipertensivos disponíveis são: Diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (Barroso *et al.*, 2021).

Foi pressuposto no estudo de Mengue *et al.* (2016), que o diagnóstico da hipertensão arterial é geralmente tardio, tendo em vista que a indicação da terapia medicamentosa é alta, pois no estágio I da hipertensão a mudança de estilo de vida (terapia não farmacológica) é a primeira indicação e o tratamento farmacológico deve ser instituído após seis meses de falha dessa medida.

3.3.1 Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros agentes anti-hipertensivos orais eficazes com um perfil de efeitos colaterais aceitável. Há mais de 50 anos, esses medicamentos têm sido utilizados no tratamento da hipertensão (Liang *et al.*, 2017).

Atuam principalmente no túbulo contorcido distal, onde bloqueiam o cotransportador de NaCl, resultando em reabsorção prejudicada de Na⁺ e Cl⁻, aumento da entrega de Na⁺ aos ductos coletores, maior troca de Na⁺ e K⁺, e perda de K⁺. As tiazidas comprometem a capacidade de diluição do rim e a reabsorção de Mg⁺, mas estimulam a reabsorção de Ca²⁺. As tiazidas reduzem a resistência periférica por um mecanismo desconhecido, diminuindo assim a pressão arterial. Inicialmente, diminuem o volume extracelular (VEC) e o débito cardíaco, mas o VEC gradualmente retorna ao normal ao longo de várias semanas a meses. (Roush; Kaur; Ernst, 2014).

A farmacocinética das tiazidas apresenta variações significativas, especialmente em termos de biodisponibilidade, metabolismo e meias-vidas. Além do uso para tratamento de hipertensão, também são comumente indicados para tratar nefrolitíase devido à hipercalemiúria idiopática, insuficiência cardíaca e diabetes insípido (Sam; Pearce; Ives, 2017).

3.3.2 Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico, considerado um dos medicamentos de primeira linha de tratamento da hipertensão, sendo o mais comumente prescrito desta classe (Hripcsak *et al.*, 2020), é usado em monoterapia para início e manutenção do tratamento, também é utilizado em associação com outros medicamentos anti-hipertensivos quando a

monoterapia não foi eficiente em reduzir a pressão arterial e os riscos cardiovasculares associados a hipertensão. Na monoterapia, a dose inicial é de 12,5 mg/dia. Quando não se obtêm sucesso com a dosagem inicial, a dose pode ser aumentada para 25 mg/dia. A dosagem máxima é de 50 mg (Tamargo; Segura; Ruilope, 2014).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde oferece gratuitamente uma grande quantidade de medicamentos para o tratamento da hipertensão nas unidades básicas de saúde e pelo programa farmácia popular. A hidroclorotiazida é um desses medicamentos, fazendo parte do componente básico da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME), na forma farmacêutica comprimido nas concentrações de 12,5 mg e 25 mg (Brasil, 2022).

3.4 Medicamento referência, genérico e similar

A lei dos medicamentos genéricos, Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, foi um grande passo para a acessibilidade de medicamentos, principalmente para a parcela mais necessitada da população trazendo mais possibilidades de compra e preços menores.

Segundo a Lei nº 9.787, de 10/2/99, medicamento referência é um “medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro” (Brasil, 1999).

O medicamento genérico, por sua vez, é definido como “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela denominação comum brasileira ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional.” (Brasil, 1999).

Ademais, o medicamento similar é “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.” (Brasil, 1999).

3.5 Intercambialidade de medicamentos

A intercambialidade ocorre quando um medicamento prescrito por um profissional da saúde pode ser substituído por outro. Legalmente, está previsto desde 1999 para medicamentos genéricos; contudo, os medicamentos similares não eram considerados medicamentos intercambiáveis pela falta de exigência de testes (Lima *et al.*, 2020).

Entretanto, a RDC 58/2014 trouxe medidas a serem adotadas para que seja possível a intercambialidade entre o medicamento referência e similar, de acordo com a RDC 58/2014, “Será considerado intercambiável o medicamento similar cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela ANVISA.” Sendo assim, considerado similar equivalente (Brasil, 2014).

Medicamentos referência podem ser intercambiáveis por medicamentos genéricos e por similares equivalentes, e vice-versa, mas medicamentos genéricos não são intercambiáveis com os similares equivalentes. A base científica das regras para a intercambialidade farmacêutica está fundamentada em duas noções farmacocinéticas diferentes, mas intimamente ligadas: bioequivalência e biodisponibilidade relativa (Paumgarten; Oliveira, 2017).

A bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (Brasil, 2020).

O estudo de biodisponibilidade relativa é um estudo comparativo entre o medicamento de referência e o medicamento que pretende ser bioequivalente ao de referência, consiste em conferir a quantidade e velocidade em que o medicamento atinge a corrente sanguínea, sendo dividido em três etapas: etapa clínica, etapa analítica e etapa estatística. A etapa clínica envolve a seleção de voluntários, delineamento do estudo, coleta e análise das amostras. A etapa analítica é referente ao processo de validação do método utilizado. A etapa estatística abrange a análise dos parâmetros farmacocinéticos obtidos das curvas de concentração do fármaco, bem como análise de variáveis estatísticas a fim de determinar a bioequivalência entre fármacos (Brasil, 2006).

3.6 Comprimidos

O comprimido é a forma farmacêutica mais consumida e produzida globalmente, possivelmente devido à sua maior estabilidade química em comparação com outras formas

farmacêuticas, à sua conveniência de manuseio e à sua administração predominantemente oral. Além disso, os comprimidos podem ser fabricados em escala industrial de maneira altamente reprodutível, rápida e com controle rigoroso dos atributos de qualidade (Silva; Nascimento; Boldo, 2020).

O processo de compressão é dividido em três principais etapas: enchimento da matriz, produção do comprimido e ejeção do comprimido. O enchimento da matriz ocorre quando os sistemas de alimentação preenchem a matriz com o material a ser compactado (pó ou granulados), então, a matriz é fechada exteriormente pelo punção inferior, após o alimentador ser afastado, o punção superior desce e entra na matriz, o pó ou granulado sofre compressão até que o comprimido seja formado, por fim, o punção inferior sobe até o topo da matriz, fazendo com que o comprimido seja ejetado (Alderborn, 2016).

As propriedades dos fármacos e seus adjuvantes determinarão o método de compressão a ser utilizado, podendo ser realizado de três maneiras distintas: granulação úmida, granulação a seco ou compressão direta. A compressão direta, considerada o método mais simples no processo de fabricação, atualmente responde por aproximadamente metade da produção de comprimidos. O processo consiste apenas na mistura dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e excipientes, seguida da compressão. No entanto, para que a compressão ocorra de maneira satisfatória, a mistura deve apresentar algumas propriedades específicas, como boa fluidez e compressibilidade. (Azad *et al.*, 2019).

A granulação é realizada para melhorar as características da matéria-prima. Além disso, evita a segregação dos IFAs e formação de poeira. Na granulação úmida ocorre o uso de um líquido granulador, que pode ser um aglutinante em si ou mais frequentemente um solvente para excipientes, que realiza a função de aglutinação. O líquido é distribuído sobre uma cama móvel de pós, e os grânulos resultantes precisam ser secos; portanto, demanda mais tempo e custo devido maior quantidade de processos (Arndt *et al.*, 2018).

Na granulação seca, pós com fluxo insuficiente são compactados usando uma prensa de rolo para produzir lâminas, que são moídas ou tamisadas em grânulos. A principal vantagem da granulação a seco é a produção contínua de grânulos sem a etapa de secagem e sem necessidade do uso de aglutinantes, levando à redução de custos e tempo. Esse processo é usado para pós sensíveis à umidade e termolábeis, prevenindo mudanças de composição e degradação. No entanto, devido à ausência de líquidos, o estresse aplicado no material durante a compactação desencadeia uma perda de compactabilidade (Perez-gandarillas *et al.*, 2016; Pohl; Kleinebudde, 2020).

3.7 Controle de qualidade físico-químico

A qualidade dos medicamentos é um atributo que envolve aspectos não apenas comerciais, mas também legais, éticos e morais, e sua não conformidade pode ter sérias consequências para a saúde pública. Espera-se que um medicamento, quando utilizado, mantenha sua ação farmacológica e apresente um perfil toxicológico seguro (Lombardo; Eserian, 2017).

Avaliar a qualidade dos medicamentos é vital, pois eles estão prontamente disponíveis para a população em farmácias e drogarias. Comparar as propriedades físico-químicas de medicamentos de referência, genéricos e similares é essencial para garantir que todas essas formas farmacêuticas apresentem as mesmas características (Gomes *et al.*, 2020).

O Controle de Qualidade é a parte das boas práticas de fabricação referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (Brasil, 2022).

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).

Dado o impacto direto na saúde pública, é indiscutível que a regulamentação, segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos sejam cuidadosamente controladas e asseguradas (Barata-silva *et al.*, 2017).

3.8 Ensaaios oficiais

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019) os ensaios que garantem a qualidade dos medicamentos na forma farmacêutica comprimidos são: peso médio, teste de dureza, friabilidade, desintegração e doseamento. Esses parâmetros devem ser aprovados para assegurar que os medicamentos atendam aos padrões exigidos de eficácia e segurança.

3.8.1 Determinação de peso médio

A determinação de peso médio tem por objetivo conferir se há 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 (Farmacopeia Brasileira, 2019).

3.8.2 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos à abrasão quando são expostos à ação mecânica de equipamentos específicos. Esse teste é exclusivamente aplicável a comprimidos não revestidos. O procedimento do teste envolve a pesagem precisa de um número específico de comprimidos, que são então colocados em um aparelho e submetidos a 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são pesados novamente. A diferença entre o peso inicial e o peso final representa a friabilidade, expressa como a porcentagem de pó perdido (Farmacopeia Brasileira, 2019).

3.8.3 Teste de desintegração

O teste de desintegração é realizado para verificar se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do tempo limite especificado. Isso é feito submetendo seis unidades do lote à ação de um equipamento específico. 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 (Farmacopeia Brasileira, 2019).

3.8.4 Doseamento

Neste teste, é avaliado o teor do princípio ativo, ou seja, a quantidade do fármaco presente nos comprimidos. Essa análise é crucial para evitar erros que poderiam comprometer o tratamento do paciente. Uma dosagem menor pode resultar na ausência da ação terapêutica esperada, enquanto uma dosagem maior pode causar efeitos colaterais indesejados. Este teste é aplicável em comprimidos simples, comprimidos revestidos e cápsulas duras (Farmacopeia Brasileira, 2019).

4 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada a partir do método quali-quantitativo, a qual seguiu procedimentos experimentais descritos na 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira, utilizando como base a monografia da hidroclorotiazida na forma farmacêutica de comprimidos.

4.1 Material

4.1.1 Amostras e Reagentes

Amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg foram adquiridas comercialmente em farmácias comunitárias privadas conforme disponibilidade de marcas e nas apresentações referência, genérico e similar.

4.1.2 Equipamentos e Acessórios

- Balança analítica Marte, mod AY220;
- Friabilômetro *Logen Scientifica*, mod. LSF-3001
- Durômetro Nova Ética, mod 298 DGP
- Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética, mod 300-1
- Banho de ultrassom, Limp Sonic, mod LS3D-2
- Espectrofotômetro UV/Vis, Global Trade Technology mod UV-5100 Spectrophotometer
- Pipetas automáticas, Digipet®;
- Vidrarias diversas (béquer, funil, bastão de vidro)

4.2 Métodos

4.2.1 Análise visual

As amostras foram analisadas a vista desarmada e verificadas quanto aos aspectos gerais de forma, tamanho, cor, presença de sulco, uniformidade dos comprimidos, embalagem primária, comprimidos faltantes, quebrados ou trincados, odor e qualquer outra alteração aparente.

4.2.2 Determinação de Peso Médio

Em balança analítica, foram aferidas as massas de 20 comprimidos individualmente e determinou-se o peso médio seguido de avaliação quanto aos critérios farmacopeicos

especificados na tabela 1, não sendo tolerado mais que duas unidades fora dos limites de variação e nenhuma unidade fora do dobro das porcentagens indicadas (Farmacopeia Brasileira, 2019).

Tabela 1- Especificação do limite de variação de acordo com o peso médio de comprimidos

COMPRIMIDOS	
Peso Médio	Limite de variação
80 mg ou menos	± 10,0%
Mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
250 mg ou mais	± 5,0%

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019.

4.2.3 Teste de dureza

Utilizou-se 10 comprimidos de cada amostra, livres de qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram submetidos a uma força necessária para esmagamento ou ruptura sob pressão radial, utilizando um durômetro manual, analisados individualmente, sempre respeitando a mesma orientação, considerando sua forma, presença de ranhura e gravação. Os resultados foram apresentados como a média dos valores adquiridos nas determinações. O resultado do teste é informativo (Farmacopeia Brasileira, 2019).

4.2.4 Teste de friabilidade

Com base no peso médio, foi determinada a massa inicial da quantidade determinada de comprimidos, de acordo com a tabela 2. Em seguida, submetidos à ação mecânica do aparelho, e, após efetuadas 100 rotações foram retirados. Posteriormente foram removidos quaisquer resíduos de pó dos comprimidos e novamente pesados. A diferença entre a massa inicial e final representa a friabilidade, medida referente à porcentagem de pó perdido (Farmacopeia Brasileira, 2019).

Tabela 2 - Quantidade de comprimidos de acordo com seu peso médio para o teste de friabilidade

Peso Médio	Quantidade de comprimidos
$\leq 0,65$ g	20
$> 0,65$ g	10

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019.

Ao final do teste, nenhum comprimido pode apresentar-se lascado, rachado, quebrado ou partido. Comprimidos com perda inferior a 1,5% são considerados aceitáveis ou a porcentagem determinada na monografia (Farmacopeia Brasileira, 2019).

4.2.5 Teste de Desintegração

Foram utilizados seis comprimidos de cada amostra, os quais foram colocados em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho, adicionado um disco a cada tubo e, posteriormente, o aparelho foi ligado para realizar movimentos verticais no líquido de imersão apropriado; nesse caso, o líquido utilizado foi água destilada mantida a uma temperatura de 37 ± 1 °C por 30 minutos. Ao final desse intervalo, parou-se o movimento da cesta e foi observado, em cada um dos tubos, como estavam os comprimidos, que deviam estar totalmente desintegrados. (Farmacopeia Brasileira, 2019).

4.2.6 Doseamento

Para o doseamento da hidroclorotiazida, foi executada a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2019).

4.2.6.1 Curva de calibração

Para a construção da curva de calibração foi preparada uma solução estoque de concentração 300 µg/mL do padrão de trabalho em solução de hidróxido de sódio 0,1 M. Em seguida foram realizadas diluições para obtenção de concentrações de 3, 6, 9, 12, 15 e 18 µg/mL, e realizada as leituras em espectrofotômetro de absorção na região do UV em $\lambda = 273$ nm. A curva foi realizada em triplicata.

4.2.6.2 Determinação do teor

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Quantidade de pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida foi agitada com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante 20 minutos. Em seguida, a mistura foi diluída para o volume final de 100 mL com o mesmo solvente, homogeneizado e filtrado. Depois, foram transferidos, 500 μ L do filtrado para balões de 10 mL e diluídos com água destilada, obtendo-se uma concentração teórica de 15 μ g/mL, para leitura em espectrofotômetro UV em $\lambda = 273$ nm, utilizando-se água destilada para o ajuste do zero. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

O teor determinado de hidroclorotiazida foi calculado a partir da equação da reta obtida da curva de calibração do padrão referência.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O controle de qualidade deve ser realizado de modo que assegure a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, permitindo que os tratamentos tenham resultados satisfatórios e que as adesões aos tratamentos sejam sólidas.

Ademais, é importante fazer a comparação entre as apresentações: referência, similar e genérico. Tendo em vista que as apresentações similares, principalmente as genéricas, são vistas com certo receio por parte dos consumidores.

5.2 Caracterização das amostras

Foram analisadas cinco amostras de comprimidos de hidroclorotiazida, todos com a mesma dosagem (25 mg), mas de fabricantes diferentes, como apresentado no quadro 1.

Quadro 1 - Amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg

Amostra	Categoria	Lote	Validade	Preço	Variação de Preço
A	Referência	ERA01210	01/26	R\$ 11,92	-
B	Similar	22431234	10/25	R\$ 3,00	- 75%
C	Genérico	B24B1226	02/26	R\$ 1,99	- 83%
D	Genérico	O33555	10/25	R\$ 2,16	- 82%
E	Genérico	DRA07011	08/25	R\$ 4,67	- 61%

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Pode-se observar que o preço de mercado das amostras, quando comparadas com o medicamento referência variou de 61 a 83% a menos para o consumidor final.

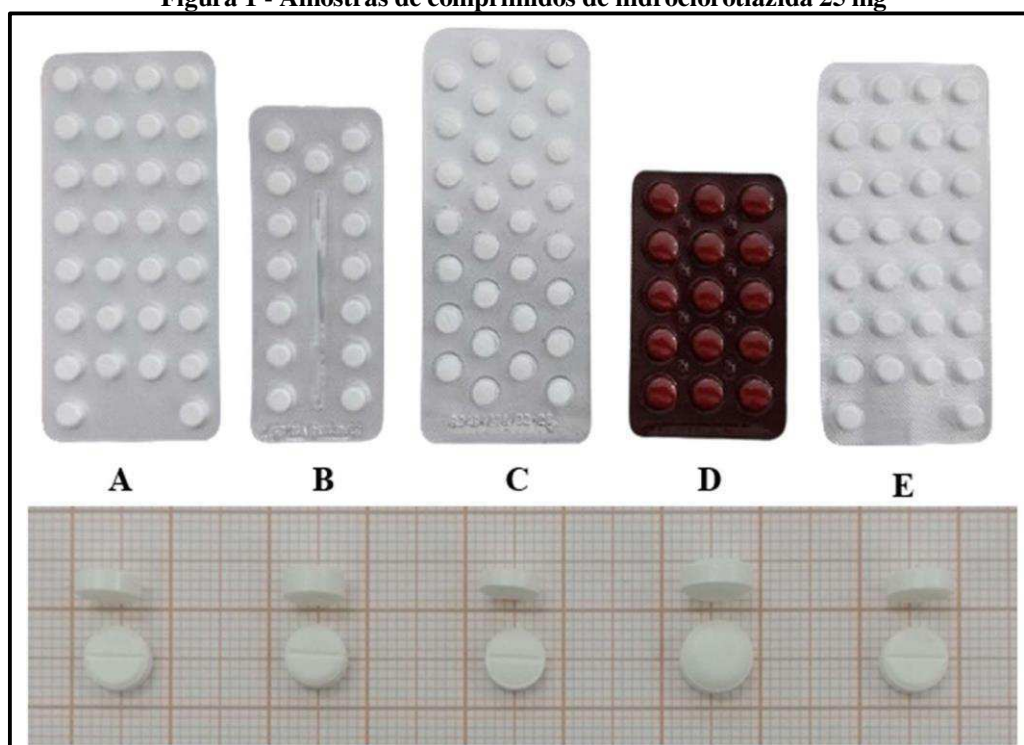
A diferença de preço entre medicamentos genéricos e de referência pode influenciar significativamente a percepção e a escolha do consumidor. Em geral, os medicamentos genéricos são mais baratos, o que os torna uma opção atraente para muitas pessoas, especialmente em situações de baixo poder aquisitivo. No entanto, alguns consumidores podem perceber os medicamentos de referência como sendo de maior qualidade e mais confiáveis devido ao reconhecimento da marca e à recomendação médica (Luppe *et al*, 2020)

Em relação à embalagem, a mesma deve apresentar características técnicas que visam a manutenção da estabilidade do fármaco, garantindo parâmetros de aceitação relacionados à proteção de influências de fatores como luz, temperatura, umidade de forma a manter a

integridade física e química, dependente da composição da embalagem (Inácio; Marinho; Ferráz, 2020).

Todas as amostras apresentavam embalagem primária em *blisters* laminados; contudo, quatro eram transparentes (A, B, C e E) e apenas a amostra D, contava de *blister* com coloração vermelha (D), conforme observado na figura 1.

Figura 1 - Amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2024.

Lucio (2013), destaca alguns pontos importantes na embalagem primária como: remoção do medicamento, manipulação e conservação do medicamento e informações essenciais.

A remoção, do medicamento foi dificultada nas amostras (A, C e E) tendo em vista que todas apresentavam 30 comprimidos em apenas um *blister*, assim, o espaço entre os alvéolos era pequeno; nesses casos, ao pressioná-los para retirada do medicamento, o *blister* sofreu deformações que influenciaram na retirada dos comprimidos seguintes.

*Blister*s coloridos são bastante utilizados para fármacos fotossensíveis, podendo reduzir a fotodegradação em até 40% (Pereira; Ferreira, 2017). Logo, devido a embalagem colorida, a amostra (D) possivelmente apresenta a menor fotodegradação em relação as outras amostras, que apresentavam *blister*s transparentes. Em contrapartida, foi difícil visualizar as informações do *blister* e se havia medicamento no alvéolo devido a sua cor escura.

O aspecto visual dos comprimidos analisados está apresentado no quadro 2.

Quadro 2 - Características físicas dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg analisados

Amostra	Categoria	Cor	Dimensões (mm)		Sulco	Superfície
			Diâmetro	Espessura		
A	Referência	Branca	6,5	2,5	Sim	Plana
B	Similar	Branca	6	3	Sim	Plana
C	Genérico	Branca	6	2	Sim	Plana
D	Genérico	Branca	6	4	Não	Biconvexa
E	Genérico	Branca	6,5	2,5	Sim	Plana

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Todas as amostras constam de comprimidos íntegros, sem fissuras, falhas ou contaminações, com formato circular, cor branca e sem marcas de identificação, superfície plana (A, B, C e E) ou biconvexa (D), com diâmetro entre de 6 a 6,5 mm e espessura variando de 2 a 4 mm, apresentando sulco em 4 marcas dos comprimidos. Observou-se, ainda que as primeiro, referência e o último, genérico.

As amostras A e E apresentam as mesmas características de forma, tamanho e sulco.

5.3 Peso médio

Os resultados obtidos nesse ensaio podem indicar se a tecnologia utilizada nos processos de pesagem, mistura e compressão está sendo adequada. Esses resultados evidenciam a homogeneidade da mistura dos pós e a boa fluidez durante o processo de compressão, uma vez que o peso das formas farmacêuticas é proporcional à quantidade de fármaco presente no medicamento (Alves; Leite; Araújo, 2023).

Na Tabela 3, são apresentados os limites aceitáveis de variação para os pesos médios e o desvio padrão das amostras, conforme as especificações da Farmacopeia Brasileira (2019). De acordo com essas especificações, é permitido que até duas unidades estejam fora dos limites estabelecidos para o peso médio, desde que nenhuma delas ultrapasse ou fique abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 3 - Peso médio das amostras A, B, C, D e E de hidroclorotiazida comprimido, com o respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e desvio padrão

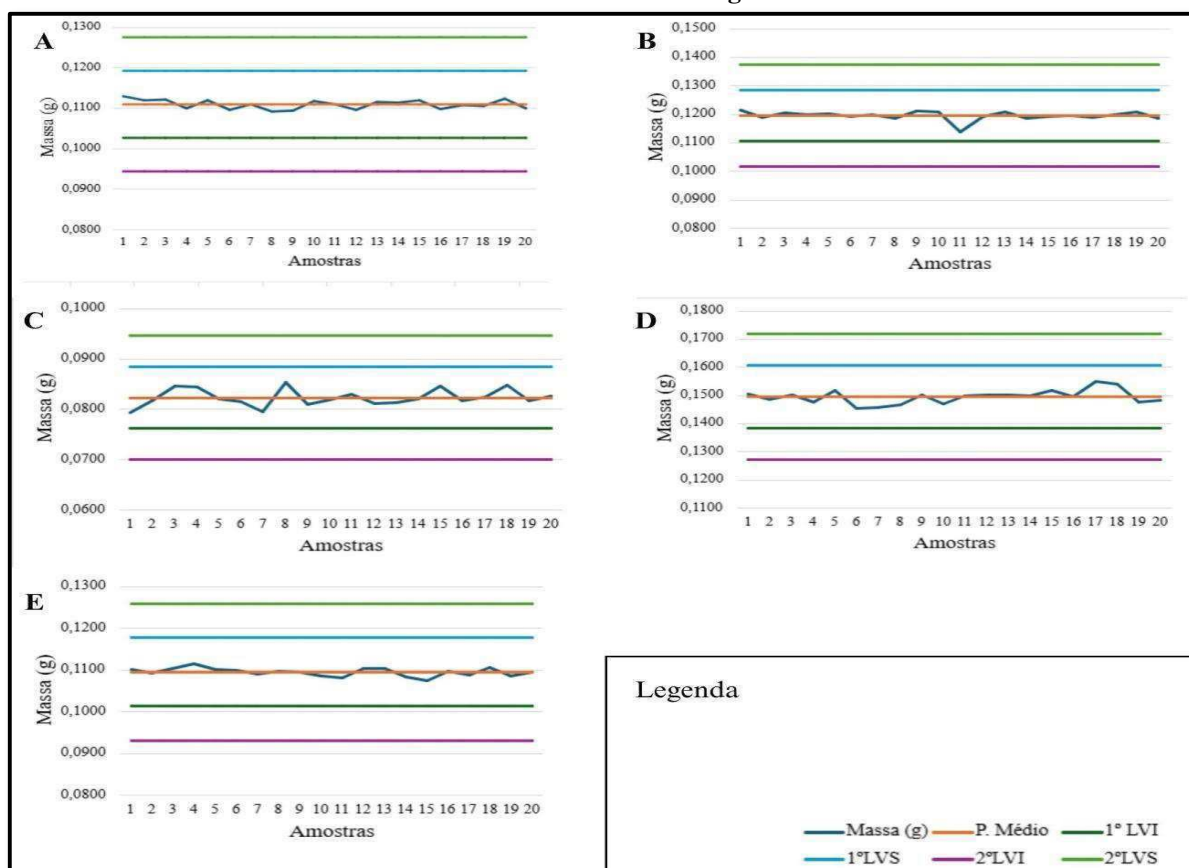
Amostra	Peso médio (g)	Varição aceitável (%)	Peso máximo permitido (g)	Peso mínimo permitido (g)	Desvio padrão
A	0,1110	± 7,5	0,1193	0,1026	0,0011
B	0,1216	± 7,5	0,1285	0,1106	0,0017
C	0,0823	± 7,5	0,0885	0,0762	0,0017
D	0,1495	± 7,5	0,1607	0,1383	0,0025
E	0,1095	± 7,5	0,1177	0,1013	0,0010

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Resultados semelhantes foram obtidos por Pereira *et al.* (2020), que analisaram diversos parâmetros físico-químicos de comprimidos de hidroclorotiazida em apresentações referência, genérico e similar dispensados em uma farmácia comercial na cidade de Maringá - PR, e foi observado que nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites estabelecidos.

Na figura 2 pode-se observar os limites de variação superiores e inferiores. Todas as amostras estavam nos limites preconizados, estando, portanto, aprovadas nesse quesito.

Figura 2 - Representações gráficas das cartas controle de peso médio das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.3 Testes de resistência mecânica

Os testes de resistência mecânica, como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto legal da Farmacopeia, pois desempenham um papel importante na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Esses testes têm como objetivo demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura causada por quedas e fricção, relacionados aos processos de emblistagem, transporte, manuseio e armazenamento (Farmacopeia Brasileira, 2019).

5.3.1 Dureza

Na tabela 4 pode-se observar os resultados obtidos no teste de dureza. Percebe-se que em todas as amostras há uma variação considerável.

Tabela 4 - Resultado do ensaio de dureza (N) para comprimidos de hidroclorotiazida nas amostras

Unidade	A	B	C	D	E
1º	36,5	36,0	39,0	25,0	37,0
2º	36,5	33,5	41,5	23,0	32,5
3º	46,0	31,5	43,5	24,5	36,0
4º	38,5	30,0	48,0	28,0	34,0
5º	42,0	35,5	52,5	26,5	37,5
6º	38,5	35,0	56,5	24,5	28,0
7º	42,0	34,0	41,0	19,5	37,0
8º	43,0	31,5	46,5	22,5	31,0
9º	40,0	36,0	45,0	18,5	37,0
10º	37,5	37,5	42,5	27,5	34,0
Média (N)	40,1	34,1	45,6	24,0	34,4
DPR (%)	7,8	7,1	12,0	13,2	9,1

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Ao analisar os resultados do teste de dureza pode-se observar se a compressão está acontecendo de maneira satisfatória. Se houver grande variação em amostras de mesmo lote pode ser um indicativo que a máquina compressora está descalibrada, portanto, pode causar diferentes velocidades de desintegração e variações da biodisponibilidade entre as unidades (Nascimento *et al.*, 2016).

O estudo de Freire *et al.* (2022) obteve coeficientes de variação semelhantes em comprimidos de lamotrigina, risperidona e cloridrato de clomipramina.

Pereira *et al.*, (2020), analisaram comprimidos de hidroclorotiazida de 25 mg e obtiveram valores de dureza variando de 3,4 a 4,9 Kgf, o que equivale a 33,3 a 48,0 N, portanto, muito similares, aos encontrados no presente estudo. Ferreira *et al.* (2013), observaram valores médios de 34,3 N para o medicamento referência e 24,5 N para uma amostra de similar de hidroclorotiazida, a qual foi considerada inadequada, após constatação da quebra de comprimidos na retirada da embalagem do tipo *blister*.

5.3.2 Friabilidade

Aliada à dureza adequada, a friabilidade confere aos comprimidos a capacidade de suportar choques mecânicos durante toda a produção, transporte e distribuição ao paciente. Ademais, comprimidos com friabilidade elevada podem interferir na dissolução e desintegração do fármaco, atrapalhando a eficácia terapêutica do medicamento (Ribeiro; Andrade; Couto, 2018)

A tabela 5 indica que todas as amostras estão dentro do limite de aceitação estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2019), pela qual comprimidos com perda inferior a 1,5% são aprovados no teste de friabilidade; desse modo, todas as amostras avaliadas obtiveram resultados inferiores a 1,5%. Não foi observada perda significativa de pó nas amostras testadas, bem como nenhuma amostra dos comprimidos analisados apresentou-se lascada, quebrada, rachada ou partida, após o teste.

Pereira *et al.*, (2020), também observaram conformidade dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, com relação ao parâmetro de friabilidade.

Tabela 5 - Friabilidade dos comprimidos de hidroclorotiazida

Amostra	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Friabilidade (%)
A	2,2230	2,2221	0,04
B	2,3987	2,3884	0,43
C	1,6496	1,6466	0,18
D	2,9906	2,9871	0,12
E	2,1921	2,1886	0,16

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.4 Desintegração

A desintegração dos comprimidos pode impactar a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Para que os princípios ativos dos comprimidos sejam rapidamente absorvidos e exerçam suas ações farmacológicas, é essencial que os comprimidos se desintegram adequadamente em partículas menores, facilitando, assim, a absorção e a biodisponibilidade adequadas do fármaco no organismo (Rocha; Silva; Braga, 2015).

Todas as amostras analisadas (tabela 6) estão dentro do limite determinado pela Farmacopeia Brasileira, com tempo de desintegração variando de 15 segundos até 2 minutos e 49 segundos. Nenhuma amostra ultrapassou o tempo máximo de 30 minutos.

Tabela 6 - Resultado do ensaio de desintegração para os comprimidos hidroclorotiazida analisados.

Amostra	Tempo (min)	Resultado
A	1'30''	Aprovado
B	2'49''	Aprovado
C	39''	Aprovado
D	15''	Aprovado
E	2'33''	Aprovado

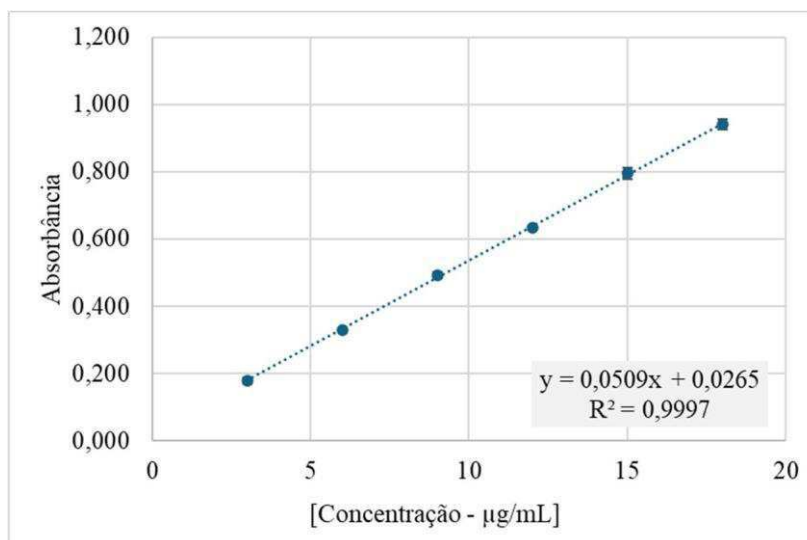
Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Trindade *et al.* (2021), apresentou resultados parecidos no tempo de desintegração de comprimidos de 25 mg de hidroclorotiazida referência e genérico; todas as amostras estavam dentro do limite, variando de 2 minutos e 19 segundos até 3 minutos e 5 segundos.

5.5 Teor do princípio ativo

5.5.1 Curva de calibração

A figura 3 ilustra a curva de calibração da hidroclorotiazida, construída com base nos valores de absorbância correspondentes às concentrações, e confirmada pela linearidade do método. O método demonstrou uma linearidade válida, com um coeficiente de correlação (r^2) de 0,9997.

Figura 3 – Curva de calibração da hidroclorotiazida (n=3)

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.5.2 Doseamento

O doseamento da quantidade de fármaco presente no medicamento é um dos ensaios mais importantes do controle de qualidade. Através dele, é possível verificar se a dose de fármaco descrita na formulação corresponde àquela presente no medicamento, evitando assim possíveis interferências no efeito do medicamento e, conseqüentemente, no tratamento do paciente. Doses acima ou abaixo da quantidade especificada podem comprometer o tratamento e a saúde do paciente (Leite *et al.*, 2022).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), o limite preconizado para o teor da hidroclorotiazida em comprimido é de 93,0% até 107,0%.

A tabela 7 apresenta os valores do teor de hidroclorotiazida nas cinco amostras analisadas. Todas as amostras estavam dentro do limite de aceitação farmacopeico, variando de 95,51% até 103,41%, logo, todas foram aprovadas.

Tabela 7 - Resultado do ensaio de doseamento para comprimidos de hidroclorotiazida analisados.

Amostra	Teor (%)	DPR (%)	Resultado
A	103,41	1,44	Aprovado
B	95,51	3,10	Aprovado
C	99,08	1,17	Aprovado
D	100,00	3,08	Aprovado
E	99,21	3,39	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

O estudo de Ribeiro, Andrade e Couto (2018), obteve resultados semelhantes com amostras de hidroclorotiazida referência e genérico, com o teor variando de 96,01% até 98,94%; portanto, todas as amostras foram aprovadas.

As amostras analisadas por Trindade *et al.* (2021) também apresentaram resultados satisfatórios quanto ao teor, com resultados de 102,09% para a apresentação referência da hidroclorotiazida e 95,88% para a apresentação genérica.

Entretanto, o trabalho de Pereira *et al.* (2020) exibiu resultados entre 99,73% a 108,74%, sendo 4 amostras aprovadas e uma reprovada por estar com o teor acima do estabelecido pela Farmacopeia Brasileira na monografia de comprimidos de hidroclorotiazida.

6 CONCLUSÃO

Ao final da análise dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg disponíveis nas farmácias comunitárias privadas do município de São Bento-PB, foi possível concluir que em relação aos testes de peso médio, resistência mecânica, desintegração e doseamento, todas as amostras foram aprovadas de acordo com os parâmetros da Farmacopeia Brasileira.

De maneira geral, em relação aos aspectos visuais, as amostras apresentaram resultados satisfatórios. As amostras A, C e E mostraram dificuldade na retirada dos comprimidos dos *blisters*; no entanto, não foi uma característica que impossibilitou o uso.

Portanto, o controle de qualidade de medicamentos é indispensável, haja vista que garante a eficácia e segurança dos produtos. Ademais, esse estudo evidenciou a equivalência farmacêutica dos medicamentos genéricos e similares equivalentes com o medicamento referência, garantindo que os pacientes tenham acesso a opções terapêuticas eficazes, seguras e com preço reduzido.

REFERÊNCIAS

- ALDEBORN, G. Comprimidos e compactação. In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p.1000-1092.
- ARAÚJO, D. I. A. F.; ALVES, L. H. S.; LEITE, L. P. G.; Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos não revestidos contendo 500 miligramas de dipirona monoidratada. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 21, n. 3, p. 249-260, 2023.
- ARNDT, O. R.; BAGGIO, R.; ADAM, A. K.; HARTING, J.; FRANCESCHINIS, E.; KLEINEBUDDE, P. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 12, p. 3143–3152, 1 dez. 2018.
- AZAD, M. A.; OSORIO, J. G.; WANG, A.; KLEE, D. M.; ECCLES, M. E.; GRELA, E.; SLOAN, R.; HAMMERSMITH, G.; RAPP, K.; BRANCAZIO, D.; MYERSON, A. S. On-demand manufacturing of direct compressible tablets: can formulation be simplified? **Pharmaceutical research**, v. 36, p. 1–14, 2019.
- BARATA-SILVA, C.; HAUSER-DAVIS, R. A.; SILVA, A. L. O.; MOREIRA, J. C. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 362–370, 2017.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTO, L. A.; MOTA-GOMES, M. A.; BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D. M.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. A.; AMODEO, C.; MION JÚNIOR, D.; BARBOSA, E. C. D.; NOBRE, F.; GUIMARÃES, I. C. B.; VILELA-MARTIN, J. F.; YUGAR-TOLEDO, J. C.; MAGALHÃES, M. E. C.; NEVES, M. F. T.; JARDIM, P. C. B. V.; MIRANDA, R. D.; PÓVOA, R. M. S.; FUCHS, S. C.; ALESSI, A.; LUCENA, A. J. G.; AVEZUM, A.; SOUSA, A. L. L.; PIO-ABREU, A.; SPOSITO, A. C.; PIERIN, A. M. G.; PAIVA, A. M. G.; SPINELLI, A. C. S.; NOGUEIRA, A. R.; DINAMARCO, N.; EIBEL, B.; FORJAZ, C. L. M.; ZANINI, C. R. O.; SOUZA, C. B.; SOUZA, D. S. M. NILSON, E. A. F.; COSTA, E. F. A.; FREITAS, E. V.; DUARTE, E. R.; MUXFELDT, E. S.; LIMA JÚNIOR, E.; CAMPANA, E. M. G.; CESARINO, E. J.; MARQUES, F.; ARGENTA, F.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; BAPTISTA, F. S.; ALMEIDA, F. A.; BORELLI, F. A. O.; FUCHS, F. D.; PLAVNIK, F. L.; SALLES, G. F.; FEITOSA, G. S.; SILVA, G. V.; GUERRA, G. M.; MORENO JÚNIOR, H.; FINIMUNDI, H. C.; BACK, I. C.; OLIVEIRA FILHO, J. B.; GEMELLI, J. R.; MILL, J. G.; RIBEIRO, J. M.; LOTAIF, L. A. D.; COSTA, L. S.; MAGALHÃES L. B. N. C.; DRAGER, L. F.; MARTIN, L. C.; SCALA, L. C. N.; ALMEIDA, M. Q.; GOWDAK, M. M. G.; KLEIN, M. R. S. T.; MALACHIAS, M. V. B.; KUSCHNIR, M. C. C.; PINHEIRO, M. E.; BORBA, M. H. E.; MOREIRA FILHO, O.; PASSARELLI JÚNIOR, O.; COELHO, O. R.; VITORINO, P. V. O.; RIBEIRO JUNIOR, R. M.; ESPORCATTE, R.; FRANCO, R.; PEDROSA, R.; MULINARI, R. A.; PAULA, R. B.; OKAWA, R. T. P.; ROSA, R. F.; AMARAL, S. L.; FERREIRA-FILHO, S. R.; KAISER, S. E.; JARDIM, T. S. V.; GUIMARÃES, V.; KOCH, V. H.; OIGMAN, W.; NADRUZ, W. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516–658, 2021.
- BRASIL. ANVISA. Conceitos e definições. [S. l.]: ANVISA, 21 set. 2020. Atualizado em 29 fev. 2024.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.** Diário Oficial da União, 11 fev. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030**, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.** Brasília (DF), 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso Racional de Medicamentos:** Temas selecionados: Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF), 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento.** [S.l.]. Ministério da Saúde. [S.d.].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso racional de medicamentos.** [S.l.]. Ministério da Saúde, [S.d.].

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** ANVISA, 2010.

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 658, de 30 de março de 2022. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** ANVISA, 2022.

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 58, de 10 outubro de 2014. **Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.** ANVISA, 2014.

BRASIL. Resolução - RE 1.170, de 19 de abril de 2006. ANVISA, 2006.

BROUWERS, S.; SUDANO, I.; KOKUBO, Y.; SULAICA, E. M. Arterial hypertension. **The Lancet**, v. 398, n. 10296, p. 249–261, 2021.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6 ed. Volume I. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITA, M. B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 63-68, 2013.

FREIRE, A. C. S.; RODRIGUES, V. M.; GONZÁLES, B. L.; ECKER, A. B. S.; ARAÚJO, D. C. M.; GUIDI, A. C. Controle de qualidade de comprimidos do Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e535111436759-e535111436759, 2022.

GAO, N.; LIU, T.; WANG, Y.; CHEN, M.; YU, L.; FU, C.; XU, K. Assessing the association between smoking and hypertension: smoking status, type of tobacco products, and interaction with alcohol consumption. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 1027988, 2023.

GOMES, N. D. B.; COSTA, C. Q. L.; CAMPELO, L. S. M. R.; FERDANDES F. P. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of applied pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 172–182, 2020.

HRIPCSAK, G.; SUCHARD, M. A.; SHEA, S.; CHEN, R.; YOU, S. C.; PRATT, N.; MADIGAN, D.; KRUMHOLZ, H. M.; RYAN, P. B.; SCHUEMIE, M. J. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 4, p. 542–551, 2020.

INÁCIO, M. M.; MARINHO, T. L.S.; FERRAZ, J. R. As vantagens do material de embalagem PVC/Alumínio e PVDC/Alumínio para prevenir a instabilidade física e química da forma farmacêutica sólida. **Revista Expressão da Estácio**, v. 3, n. 1, p. 93-98, 2020.

KANO, E. K.; KOONO, E. E. M.; SCHRAMM, S. G.; SERRA, C. H. R.; ABIB JUNIOR, E.; PEREIRA, R.; FREITAS, M. S. T.; IECCO, M. C.; PORTA, V. Average bioequivalence of single 500 mg doses of two oral formulations of levofloxacin: a randomized, open-label, two-period crossover study in healthy adult Brazilian volunteers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 203–211, 2015.

KOGAWA, A. C.; PIRES, A. E. D. T.; SALGADO, H. R. N. Atorvastatin: a review of analytical methods for pharmaceutical quality control and monitoring. **Journal of AOAC International**, v. 102, n. 3, p. 801–809, 2019.

LEITE, L. P. G.; SILVA, D. A.; SILVA, P. S. V.; FERNANDES, A. P. L. A.; CHAGAS, R. F.; ARAÚJO, P. R. A. F.; RAMALHO, R. L. ARAÚJO, D. I. A. F. Análise de partição de comprimidos não revestidos de Dipirona Monoidratada 500mg. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 51744-51768, 2022.

LIANG, W.; MA, H.; CAO, L.; YAN, W.; YANG, J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 21, n. 11, p. 2634–2642, 2017.

LIMA, R. Q.; ALMEIDA, M. C. P.; FARIA JÚNIOR, E. D. N.; LIMA NETO, L. D. S. Intercambialidade entre medicamentos de referência e similar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 101122-101132, 2020.

LIU, X.; ZHANG, D.; LIU, Y.; SUN, X.; HAN, C.; WANG, B.; REN, Y.; ZHOU, J.; ZHAO, Y.; SHI, Y.; HU, D.; ZHANG, M. Dose-response association between physical activity and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Hypertension**, v. 69, n. 5, p. 813-820, 2017.

LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Revista de Administração em Saúde**, v. 17, n. 67, 2017.

LUCIO, C. C. **Embalagens de medicamentos**: Diretrizes para desenvolvimento. 2013. Tese (Doutorado em Design) – Programa de pós-graduação em Design, Faculdade de Arquitetura, Artes e Comunicação, Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2013.

LUPPE, M. R.; ROSSI, C. M.; TORRES, R. R.; AGUIAR, H.S. Análise de atributos na preferência entre consumo de medicamentos genéricos e similares ou medicamentos de referência. **Revista Gestão Organizacional**, v. 13, n. 2, p. 48-66, 2020.

MENGUE, S. S.; BERTOLDI, A. D.; RAMOS, L. R.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; TAVARES, N. U. L.; ARRAIS, P. S. D.; LUIZA, V. L.; PIZZOL, T. S. D. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 50, p. 8s, 2016.

NASCIMENTO, A. A.; CARDOSO, N. A.; RODRIGUES, G. A.; VASCONCELOS, T. Y. L.; MARQUES, F. V. B. S.; LIMA, E. V.; MENDES, J. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0, 5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016.

OLIVEIRA, J. P. B.; GONZALEZ, B. L.; CHIERRITO, D.; TESTON, A.P. M.; MELLO, J. C. P.; ROMANICHEN, F. M. D. F. Análise do peso médio, resistência mecânica e desintegração de comprimidos genéricos de varfarina sódica. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 69865-69875, 2020.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; OLIVEIRA, A. C. A. X. Nonbioequivalent prescription drug interchangeability, concerns on patient safety and drug market dynamics in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2549-2558, 2017.

PEREIRA, D. A. C.; FERREIRA, L. A. Blister farmacêutico: A influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. *Visão Acadêmica*, v. 17, n. 3, p. 91-100, 2017.

PEREIRA, F. S.; TEODORO, E. I. S.; SILVA, T. P.; CHIERRITO, D.; TESTON, A. P. M. Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 38499-38512, 2020.

PEREZ-GANDARILLAS, L.; PEREZ-GAGO, A.; MAZOR, A.; KLEINEBUDDE, P.; LECOQ, O.; MICHRAFY, A. Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 106, p. 38-49, 2016.

POHL, S.; KLEINEBUDDE, P. A review of regime maps for granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 587, p. 119660, 2020.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

POTTHOFF, S. A.; VONEND, O. Multidisciplinary approach in the treatment of resistant hypertension. **Current hypertension reports**, v. 19, p. 1-7, 2017.

PRÉCOMA, D. B.; OLIVEIRA, G. M. M.; SIMÃO, A. F.; DUTRA, O. P.; COELHO, O. R.; IZAR, M. C. O.; PÓVOA, R. M. S.; GUILIANO, I. C. B.; ALENCAR FILHO, A. C.; MACHADO, C. A.; SCHERR, C.; FONSECA, F. A. H.; SANTOS FILHO, R. D.; CARVALHO, T.; AVEZUM JR, A.; ESPORCATTE, A.; NASCIMENTO, B. R.; BRASIL, D. P.; SOARES, G. P.; VILLELA, P. B.; FERREIRA, R. M.; MARTINS, W. A.; SPOSITO, A. C.; HALPERN, B.; SARAIVA, J. F. K.; CARVALHO, L. S. F.; TAMBASCIA, M. A.;

COELHO-FILHO, O. R.; BERTOLAMI, A.; CORREA FILHO, H.; XAVIER, H. T.; FARIA-NETO, J. R.; BERTOLAMI, M. C.; GIRALDEZ, V. Z. R.; BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D. M.; AMODEO, C.; SOUZA, D. S. M.; BARBOSA, E. C. D.; MALACHIAS, M. V. B.; SOUZA, W. K. S. B.; COSTA, F. A. A.; RIVERA, I. R.; PELLANDA, L. C.; SILVA, M. A. M.; ACHUTTI, A. C.; LANGOWISKI, A. R.; LANTIERI, C. J. B.; SCHOLZ, J. R.; ISMAEL, S. M. C.; AYOUB, J. C. A.; SCALA, L. C. N.; NEVES, M. F.; JARDIM, P. C. B. V.; FUCHS, S. C. P. C.; JARDIM, T. S. V.; MORIGUCHI, E. H.; SCHNEIDER, J. C.; ASSAD, M. H. V.; KAISER, S. E.; LOTTENBERG, A. M.; MAGNONI, C. D.; MINAME, M. H.; LARA, R. S.; HERDY, A. H. ARAÚJO, C. G. S.; MILANI, M.; SILVA, M. M. F.; STEIN, R.; LUCCHESI, F. A.; NOBRE, F.; GRIZ, H. B.; MAGALHÃES, L. B. N. C.; BORBA, M. H. E.; PONTES, M. R. N.; MOURILHE-ROCHA, R. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, p. 787–891, 2019.

ROUSH, G. C.; KAUR, R.; ERNST, M. E. Diuretics: a review and update. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, v. 19, n. 1, p. 5–13, 2014.

RIBEIRO, A. C.; PELISSARI, G. F.; FRANZINI, C. M. Desenvolvimento e análises de qualidade de comprimidos de amoxicilina produzidos dos métodos de granulação via seca. **Revista Científica da FHO| Uniararas**, v. 4, n. 1, p. 27-35, 2016.

RIBEIRO, C. C.; ANDRADE, G. M. M.; COUTO, R. O. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Infarma: Ciências Farmacêuticas, Londrina**, v. 30, p. 5-13, 2018.

ROCHA, A. C. C.; SILVA, E. R.; BRAGA, R. R. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia-ISSN: 1984-5693**, v. 7, n. 1, p. 46-46, 2015.

SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H. E. Agentes diuréticos. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13^a Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.p.(249-269).

SILVA, L. P.; NASCIMENTO, N. C.; BOLDO, E. M. Aplicação da metodologia Design of Experiment (DoE) para otimizar o processo de compressão de comprimidos mastigáveis numa indústria farmacêutica. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e72991110428–e72991110428, 2020.

SINGH, P. K.; DUBEY, R.; SINGH, L.; SINGH, N.; KUMAR, C.; KASHYAP, S.; SUBRAMANIAN, S. V.; SINGH, S. Mixed effect of alcohol, smoking, and smokeless tobacco use on hypertension among adult population in India: a nationally representative cross-sectional study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 6, p. 3239, 2022.

TAMARGO, J.; SEGURA, J.; RUILOPE, L. M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 15, n. 4, p. 527–547, 2014.

TIMSINA, Y. P.; PANDEY, P.; MONDAL, I. H.; DAR, A. H.; Non-pharmacological management of hypertension: A systematic review. **Food Chemistry Advances**, v. 3, p. 100406, 2023.

TRINDADE, J. A. S.; RODRIGUES, L. V. M.; OLIVEIRA, S. C. S.; VALADARES, Y. D.; OLIVEIRA JÚNIOR, W. V.; CORTEZ, E. N.; MENDONÇA, T. S. Parâmetros físico-químicos de qualidade do medicamento genérico hidroclorotiazida em relação ao medicamento de referência Clorana®. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e3810716839-e3810716839, 2021.

UNGER, T.; BORGHI, C.; CHARCHAR, F.; KHAN, N. A.; POULTER, N. R.; PRABHAKARAN, D.; RAMIREZ, A.; SCHLAICH, M.; STERGIOU, G. S.; TOMASZEWSKI, M.; WAINFORD, R. D.; WILLIAMS, B.; SCHUTTE, A. E. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M.; ARONOW, W. S.; CASEY, D. E.; COLLINS, K. J.; HIMMELFARB, C. D.; DEPALMA, S. M.; GIDDING, S.; JAMERSON, K. A.; JONES, D. W.; MACLAUGHLIN, E. J.; MUNTNER, P.; OVBIAGELE, B.; SMITH, S. C.; SPENCER, C. C.; STAFFORD, R. S.; TALER, S. J.; THOMAS, R. J.; WILLIAMS, K. A.; WILLIAMSON, J. D.; WRIGHT, J. T. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018.

WILLIAMS, B.; MANCIA, G.; SPIERING, W.; ROSEI, E. A.; AZIZI, M. BURNIER, M.; CLEMENT, D. L.; COCA, A.; SIMONE, G.; DOMINICZAK, A.; KAHAN, T.; MAHFOUD, F.; REDON, J.; RUILOPE, L.; ZANCHETTI, A.; KERINS, M.; KJELDEN, S. E.; KREUTZ, R.; LAURENT, S.; LIP, G. Y. H.; MCMANUS, R.; NARKIEWICZ, K.; RUSCHITZKA, F.; SCHMIEDER, R. E.; SHLYKHOTO, E.; TSIOUFIS, C.; ABOYANS, V.; DESORMAIS, I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). **European heart journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 2018.