

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

AVALIAÇÃO DO CUSTO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE
HIDROCLOROTIAZIDA EM FORMULAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS

ORIENTADORA: PROF^a. DRA. GISELA COSTA CAMARÃO

CO-ORIENTADORA: PROF^a. DRA. MARIA ELISABETE AMARAL DE MORAES

Daniel Riani Gotardelo

Fortaleza

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

AVALIAÇÃO DO CUSTO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE
HIDROCLOROTIAZIDA EM FORMULAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS

DANIEL RIANI GOTARDELO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmacologia (Mestrado Profissional), do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2006

DANIEL RIANI GOTARDELO

**AVALIAÇÃO DO CUSTO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE
HIDROCLOROTIAZIDA EM FORMULAÇÕES INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS**

Dissertação aprovada em 11 de dezembro de 2006.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Gisela Costa Camarão (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Co-orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

DEDICATÓRIA

*Dedico esta dissertação a Deus
e à minha querida esposa, Marcele,
minhas principais razões para viver.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar sempre ao meu lado, dando-me forças para enfrentar todos os momentos dessa caminhada.

Marcele Pereira Silvestre Gotardelo, Makely, minha esposa querida, que participou de momentos inesquecíveis desse trabalho me apoiando em tudo que fosse necessário, inclusive suportando a distância que muitas vezes nos separou.

À **Minha Família**, pelo carinho, apoio em cada situação difícil da minha vida, e pelo entusiasmo em cada conquista.

Professora Dra. Gisela Costa Camarão, minha orientadora, a qual apoiou-me na construção do saber científico com sua elegância, sabedoria, educação, doçura e incentivo constantes.

Arnaldo Viana Lima, pela paciência com que me acompanhou no laboratório da UNIFAC, ensinando-me as técnicas necessárias para a realização dos testes de equivalência farmacêutica.

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Dr. Manoel Odorico de Moraes, por colaborar sempre, com seus ensinamentos enriquecedores, contribuindo dessa forma para minha evolução no conhecimento da farmacologia. Agradeço também a valiosa presença na Banca Examinadora, na defesa da dissertação.

Professor Sérgio Fernando de Oliveira Gomes, pela acolhida no Centro Universitário Newton Paiva e boa vontade em compartilhar seus saberes de controle de qualidade e equivalência farmacêutica.

Professores do Curso de Pós-Graduação, por terem transmitido com muita propriedade seus conhecimentos.

Amigos e amigas da Comunidade Vineyard, meu agradecimento a todos vocês por terem cuidado da minha casa na minha ausência e por participarem de minha vida.

Colegas de Pós-Graduação, por termos, juntos, passado por tantos módulos com um saldo maravilhoso, que é nossa amizade. Por terem feito desse mestrado profissional um ambiente sempre alegre e pela troca de experiências proporcionada.

Instituto Claude Bernard por ter colaborado e tornado possível a realização desse trabalho.

***“Em nossa existência, quando achamos
que temos todas as respostas,
vem a vida e muda todas as perguntas.”***

Autor desconhecido

RESUMO

Avaliação do custo e equivalência farmacêutica de hidroclorotiazida em formulações industrializadas e magistrais. Daniel Riani Gotardelo. Orientadora: Gisela Costa Camarão. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Mestrado Profissional. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2006.

A hidroclorotiazida é um dos fármacos mais prescritos no tratamento da hipertensão arterial em todo mundo. Tem sido extensivamente utilizada no Brasil, em programa público do Ministério da Saúde. Visando à verificação da qualidade e dos custos dos medicamentos contendo este fármaco, foram realizados testes de equivalência farmacêutica em comprimidos industrializados e cápsulas manipuladas. O doseamento (determinação do teor) foi feito por cromatografia líquida de alta eficiência, tendo mostrado precisão e especificidade. Dentre os três medicamentos industrializados (genérico, similar e referência), o medicamento genérico, apesar de mais de 40% mais barato em relação ao de referência, mostrou alterações no teste de dureza, indicando menor resistência dessa amostra aos processos de embalagem, armazenamento e transporte. Dentre os seis lotes provenientes de farmácias de manipulação, um dos lotes, aquele com o menor custo do mercado, mostrou dissolução em dois tempos insatisfatória, não tendo sido aprovado na avaliação inicial feita em todos os lotes de medicamentos estudados.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida. Equivalência farmacêutica. Custo. Comprimidos industrializados. Cápsulas manipuladas.

ABSTRACT

Evaluation of the cost and pharmaceutical equivalence of hydrochlorothiazide in industrialized formulations and magisterial. Daniel Riani Gotardelo. Advisor: Gisela Costa Camarão. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceara, 2006.

The hydrochlorothiazide is one of the medicaments more prescribed in the treatment of the arterial hypertension all over the world. It has been used extensively in Brazil, in public program of Ministry of Health. Tests of pharmaceutical equivalence were accomplished in industrialized tablets and manipulated capsules seeking the verification of the quality and of the costs of the medicaments containing this drug. The dosage (determination of the tenor) was done by chromatography liquid of high efficiency, showing accuracy and specificity. Among the three industrialized medicines (generic, similar and reference), the generic medicament, although it is more than 40% cheaper in relation to the reference, it showed alterations in the test of hardness, indicating smaller resistance of that sample to the packing processes, storage and transport. Among the six coming lots of manipulation drugstores, one of the lots, that with the smallest cost of the market, showed dissolution in two times unsatisfactory, not having been approved in the initial evaluation done in all the lots of studied medicaments.

Key words: Hydrochlorothiazide. Pharmaceutical equivalence. Cost.

Industrialized tablets. Manipulated capsules.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doenças Cardiovasculares	2
1.2 Hidroclorotiazida	13
1.2.1 Farmacologia	13
1.2.4 Farmacocinética	16
1.2.5 Usos terapêuticos e posologia	16
1.2.6 Reações adversas e toxicidade	19
1.2.7 Contra-indicações	21
1.2.8 Interações medicamentosas	22
1.3 Mercado Farmacêutico no Brasil	23
2 OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo Geral	37
2.2 Objetivos Específicos	37
3 METODOLOGIA	38
3.1 Delineamento do Estudo	39
3.2 Equivalência Farmacêutica	40
3.2.1 Métodos utilizados para as cápsulas (manipuladas)	40
3.2.2 Métodos utilizados para os comprimidos (industrializados)	46
3.2.3 Materiais	50
4 RESULTADOS	52
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
6 CONCLUSÃO	78
7 RECOMENDAÇÕES	81
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Comparação das taxas de mortalidade pelas doenças do coração na faixa etária dos 45-64 anos de idade entre cidades brasileiras e países selecionados no sexo masculino (taxa mortalidade= x100.000 habitantes). 4
- Figura 2.** Comparação das taxas de mortalidade pelas doenças do coração na faixa etária dos 45-64 anos de idade entre cidades brasileiras e países selecionados no sexo feminino (taxa mortalidade = x100.000 habitantes). 5
- Figura 3.** Prevalência de hipertensão arterial: estudos populacionais para pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg. 8
- Figura 4.** Número de hospitalizações por doença cardiovascular, 1998-2001. 9
- Figura 5.** Principais locais de ação dos diuréticos no néfron. 13
- Figura 6.** Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos tiazídicos. 15
- Figura 7.** Fórmula estrutural da hidroclorotiazida. 15
- Figura 8.** Consumo per capita de medicamentos no Brasil. 24
- Figura 9.** Organograma do setor farmacêutico no Brasil. 24
- Figura 10.** Evolução do Mercado de Medicamentos Genéricos no Brasil. 28
- Figura 11.** Balança Analítica. 42
- Figura 12.** Dissolutor. 43

Figura 13.	Espectrofotômetro.	44
Figura 14.	Aparelho de HPLC.	46
Figura 15.	Durômetro.	47
Figura 16.	Friabilômetro.	48
Figura 17.	Desintegrador.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Fatores de risco para doenças cardiovasculares.	6
Tabela 2.	Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III.	7
Tabela 3.	Princípios Gerais para o Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial.	11
Tabela 4.	Posologia dos diuréticos tiazídicos disponíveis no Brasil, isoladamente e em associação.	17-18
Tabela 5.	O mercado de genéricos em outros países.	27
Tabela 6.	Evolução do mercado de farmácias de manipulação no Brasil.	30
Tabela 7.	Análise do preço de venda baseada em cotação de farmácias de São Paulo, SP.	32
Tabela 8.	Análise do preço de venda x manipulado.	32
Tabela 9.	Equipamentos utilizados nos testes de equivalência farmacêutica.	50
Tabela 10.	Reagentes utilizados nos testes de equivalência farmacêutica.	51
Tabela 11.	Abreviaturas e siglas para identificação dos lotes analisados.	52
Tabela 12.	Amostras com respectivos números de lote e datas de	52

validade.

Tabela 13.	Identificação, segundo o tempo de retenção dos picos principais.	61
Tabela 14.	Dureza.	71
Tabela 15.	Friabilidade.	71
Tabela 16.	Desintegração.	71
Tabela 17.	Preços dos medicamentos estudados, considerando-se 30 unidades farmacêuticas, quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
μL	Microlitro
μL/min	microlitros por minuto
μL/mL	microlitros por mililitros
μm	Micrômetros
>	Maior
art.	Artigo
cm	Centímetros
° C	Graus Celsius
Abs	Absorbância
g	Gramas
g/dL	grama por decilitro
h	Hora
kg	Kilograma
kgf	Kilogramas-força
kV	Kilovolt
l	Litro
l/h	litro por hora
M	Molar
mg	Miligramas
mg/dia	Miligramas por dia
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/Kg	miligrama por kilograma
mg/mL	miligrama por mililitro
mL	Mililitro

mL/min	Mililitro por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
mm ³	milímetro cúbico
nm	Nanômetros
N	Newtons
rpm	Rotações por minuto
U/L	Unidade por litro
ADH	Hormônio Anti-diurético
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área Sob a Curva
CE	Ceará
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
C _{max}	Concentração Máxima
CRF	<i>Case Report Formulary</i>
CV	Coefficiente de Variação
DCB	Denominação Comum Brasileira
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
REF	Medicamento Referência
GEN	Medicamento Genérico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatographic</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
HTZ	Hidroclorotiazida
IMC	Índice de Massa Corporal
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
MAN FOR 1 MAN FOR 2 MAN FOR 3 MAN FOR 4	Medicamentos manipulados em Fortaleza, CE
MAN IPA 1 MAN IPA 2	Medicamentos manipulados em Ipatinga, MG
MG	Minas Gerais
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
R\$	Reais
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte no país. A participação da enfermidade cardiovascular na mortalidade tem experimentado um substancial crescimento desde meados do século vinte no Brasil. As moléstias circulatórias eram responsáveis por 14,2% das mortes ocorridas nas capitais brasileiras em 1950. Em 1998, foram registrados 930.000 óbitos no Brasil, sendo que, desse total, 27% foi devido às doenças cardiovasculares (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004). Em 1999, esse valor aumentou para 32% de todos os óbitos (NACIF et al., 2004). Segundo dados do Ministério da Saúde relativos a 2002, a mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil atingiu a proporção de 31,52% de todos os óbitos, apresentando discreto declínio em relação ao prévio levantamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). Um estudo realizado por MANSUR et al. (2001) avaliando a tendência da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil entre 1979 e 1996 mostrou redução de cerca de 8 casos por 100.000 habitantes/ano de doenças circulatórias para ambos os sexos. Essa queda se mostrou mais expressiva nas regiões Sudeste e Sul, tendência à estabilidade na região Norte, e aumento nas regiões Centro-Oeste e Nordeste (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004). Dentre as doenças cardiovasculares, a doença coronariana apresentou redução duas vezes maior nos homens (redução de 2,94 casos/ano) do que nas mulheres (redução de 1,67 casos/ano), enquanto que na doença cerebrovascular

houve redução equivalente nos dois sexos. O aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil se deu até o ano de 1984. A partir de então, houve uma tendência à queda significativa e progressiva da mortalidade por esse grupo de doenças, quadro semelhante ao que ocorreu em outros países em desenvolvimento e mesmo em países da Europa Oriental (Polônia, Romênia, Hungria, Bulgária, Iugoslávia, Grécia e Espanha). Já nos países desenvolvidos, essa queda começou a ser observada desde a décadas de 60 (Estados Unidos) e 70 - Europa Ocidental (MANSUR, 2001).

As estatísticas existentes sobre mortalidade por doenças cardiovasculares devem ser analisadas com cautela, pois são baseadas em atestados de óbito do SIM – Sistema de Informação de Mortalidade – do Ministério da Saúde. Isso leva à possibilidade da existência de sub-registro (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

Apesar dessa tendência à queda da mortalidade por doenças cardiovasculares no país, uma comparação internacional das taxas de mortalidade dos principais centros do Brasil com a de outros países ainda mostra valores elevados de mortalidade geral, conforme podemos visualizar nos Figuras 1 e 2 (LOTUFO, 1998).

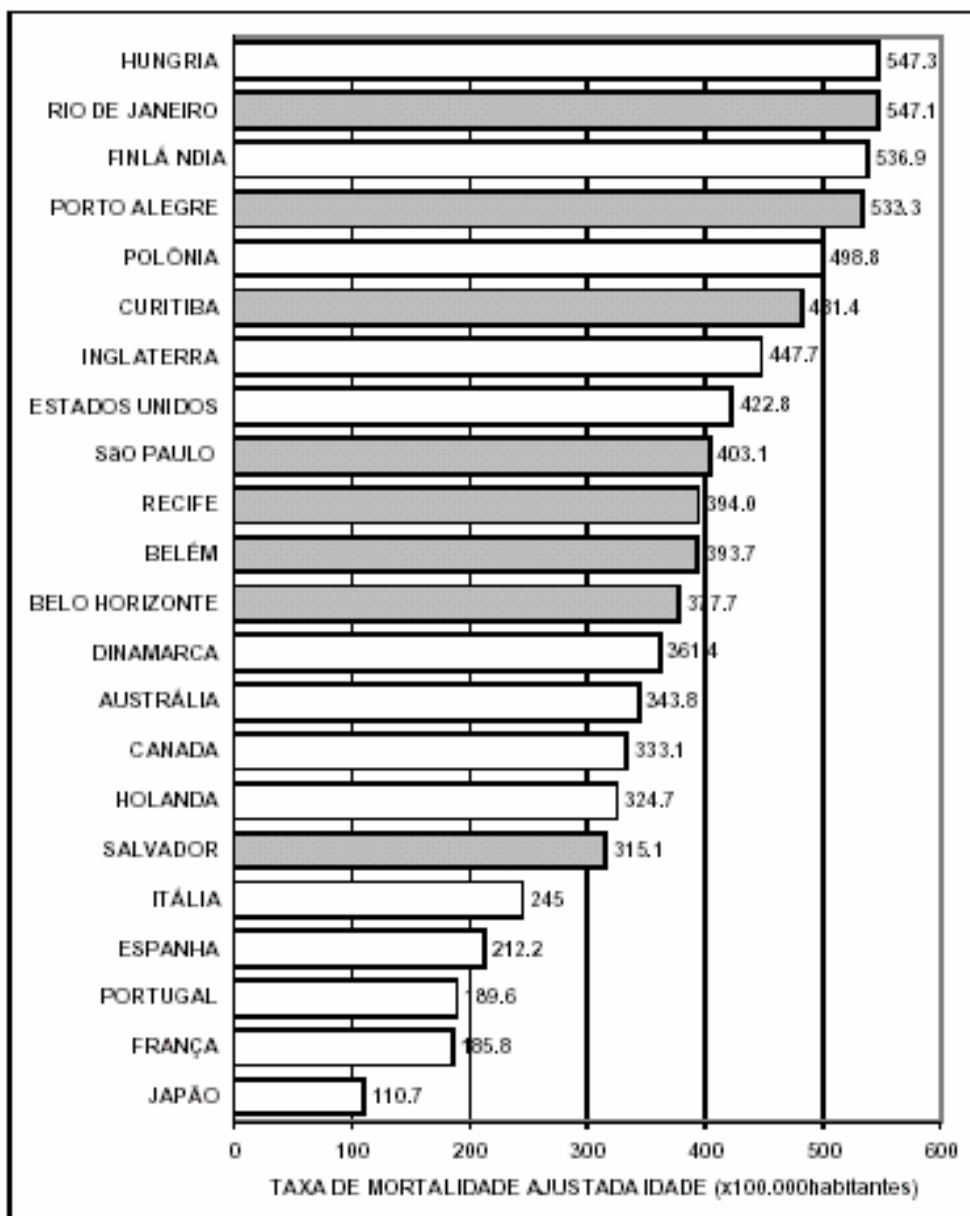


Figura 1: Comparação das taxas de mortalidade pelas doenças do coração na faixa etária dos 45-64 anos de idade entre cidades brasileiras e países selecionados no sexo masculino (taxa mortalidade = x100.000 habitantes).

Fonte: LOTUFO, 1998.

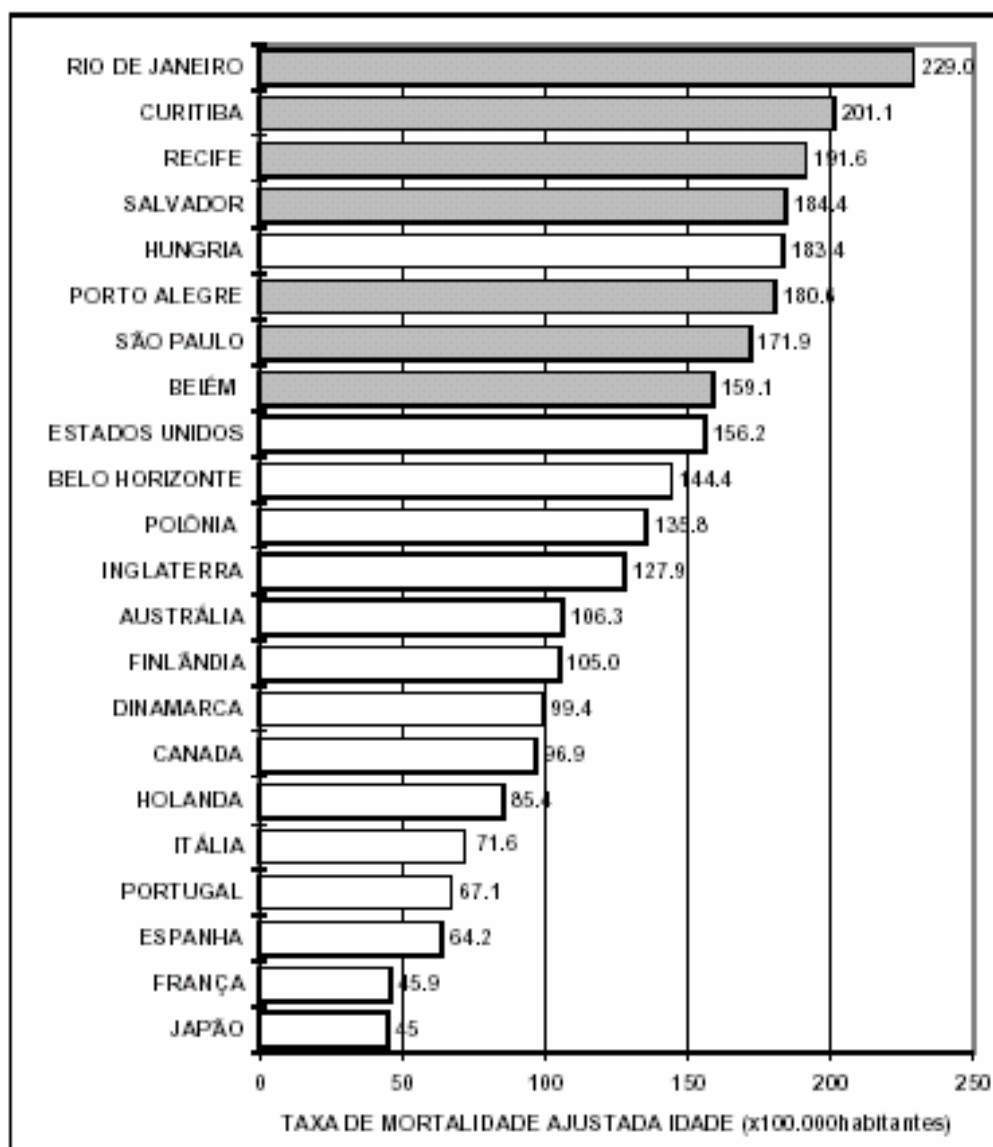


Figura 2: Comparação das taxas de mortalidade pelas doenças do coração na faixa etária dos 45-64 anos de idade entre cidades brasileiras e países selecionados no sexo feminino (taxa mortalidade = x100.000 habitantes).

Fonte: LOTUFO, 1998.

Entende-se por doenças cardiovasculares aquelas moléstias que alteram o funcionamento do sistema circulatório, tendo como principais representantes as doenças cerebrovasculares (acidentes vasculares encefálicos) e o infarto do miocárdio.

Essas doenças apresentam altos índices de morbimortalidade e possuem vários fatores de risco envolvidos em sua etiologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). No país como um todo, a doença cerebrovascular prepondera sobre a doença coronária, exceto em algumas cidades como São Paulo onde a doença coronariana representa contingente maior de vítimas do que a afecção cerebrovascular (LOTUFO, 1998). Os fatores de risco para as doenças do aparelho circulatório podem ser divididos em dois grupos: os fatores de risco modificáveis e os fatores de risco não-modificáveis, conforme indicado no Tabela 1 (NACIF et al., 2004).

Tabela 1: Fatores de risco para doenças cardiovasculares

FATORES MODIFICÁVEIS	FATORES NÃO MODIFICÁVEIS
dislipidemias	Idade
hipertensão arterial sistêmica	sexo
tabagismo	raça
hábitos alimentares	herança genética
etilismo	
diabetes	
sedentarismo	
obesidade	
estresse	
hiper-homocisteinemia	

Fonte: NACIF et al., 2004.

Modernamente, o conjunto desses fatores de risco têm sido agrupados na chamada Síndrome Metabólica (SM), transtorno relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Acredita-se que a associação dessa síndrome com as doenças cardiovasculares aumente a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) elaboraram definições para a Síndrome Metabólica, sendo que a SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia) utiliza os critérios do NCEP-ATP III, onde deve haver pelo menos três componentes dos apresentados no Quadro 2 (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2004).

Tabela 2: Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III

COMPONENTES	NÍVEIS
Obesidade abdominal (circunferência abdominal)	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão Arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
Obs.: a presença de Diabetes mellitus não exclui o diagnóstico de SM.	

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2004, p.131).

A hipertensão arterial é, dentre os fatores de risco cardiovascular, o mais importante, afetando 11 a 20% de toda população adulta com mais de 20 anos. Além desta alta prevalência, sabe-se que cerca de 85% dos pacientes que sofrem de eventos cerebrovasculares e 40 a 60% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentam hipertensão arterial associada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). A hipertensão também justifica cerca de 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% por doença arterial coronariana. No Brasil, utilizando-se o critério atual de diagnóstico de hipertensão arterial ($>140/90$ mmHg), as taxas de prevalência em alguns estudos variaram de 22,3% a 43,9%, conforme mostrado no Figura 3 (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004). Nos Estados Unidos, cerca de 65 milhões de americanos, um em cada quatro adultos, são hipertensos. Essa proporção sobe para mais de 50%, se considerarmos americanos com mais de 60 anos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2005).

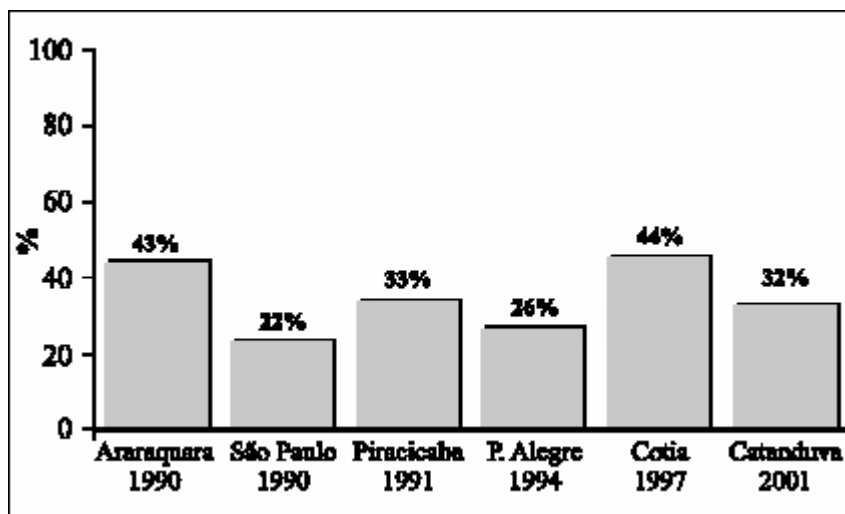


Figura 3: Prevalência de hipertensão arterial: estudos populacionais para pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg

Fonte: IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (2004).

A hipertensão arterial e suas complicações são também responsáveis por alta frequência de internação, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa. Em 1998, estimam-se que tenham sido gastos 475 milhões de reais com esse quadro (Figura 4) (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

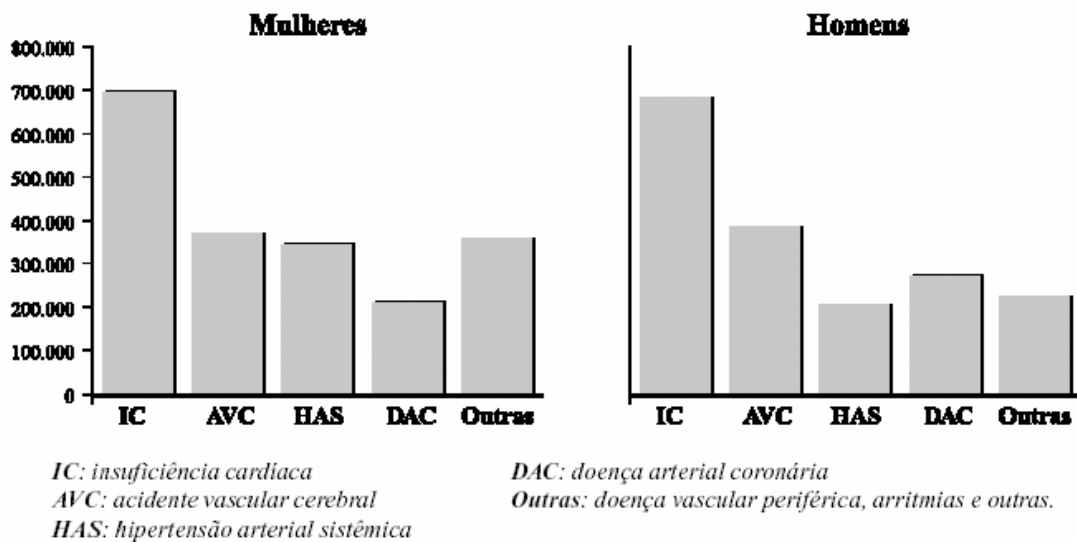


Figura 4: Número de hospitalizações por doença cardiovascular, 1998–2001

Fonte: IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (2004).

Para o controle adequado da hipertensão arterial, é necessário a adoção de medidas de prevenção primária, tais como o combate ao tabagismo, ao consumo de bebida alcoólica, ao consumo de sal, à hipercolesterolemia, ao sedentarismo, ao sobrepeso ou obesidade e à ingestão insuficiente de frutas, verduras e legumes.

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial tem como objetivo reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal, além de prevenir o agravamento da síndrome metabólica. Esses benefícios podem ser alcançados em pacientes tratados com diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, inibidores da enzima

conversora da angiotensina, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II, antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos.

Segundo um grande estudo realizado nos Estados Unidos com 33.357 indivíduos de várias raças, os diuréticos apresentaram eficácia superior às dos bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina no controle da hipertensão arterial. Nesse mesmo estudo, chamado de ALLHAT - *"Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial"* - os diuréticos são considerados de boa tolerabilidade, além de serem mais eficazes que outras drogas até mais recentes na prevenção das principais complicações da hipertensão arterial, principalmente da insuficiência cardíaca, quando considerados vários sub-grupos raciais (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2005).

Sendo a síndrome metabólica constituída de inúmeros fatores de risco cardiovascular, deve-se considerar o tratamento farmacológico da hipertensão arterial nela presente a partir de 140/90mmHg ou 130/85mmHg na presença de diabetes mellitus. Redução da pressão arterial para cifras inferiores a 130mmHg/85mmHg pode ser útil em pacientes com elevado risco cardiovascular. Nos pacientes diabéticos, recomenda-se reduções da pressão arterial para níveis inferiores a 130/80mmHg e para os pacientes com proteinúria maior que 1g/24h, cifras inferiores a 120/75mmHg deverão ser a meta. Para os pacientes portadores de doença cardiovascular estabelecida e com idade superior a 50 anos, recomenda-se atingir essa meta em menos de seis meses. Para isso, pode ser utilizada a maioria dos hipotensores, não havendo diferenças entre

eles em relação aos benefícios cardiovasculares (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2004).

No Quadro 3 que se segue, podemos visualizar os princípios gerais que norteiam o tratamento farmacológico da hipertensão arterial.

Tabela 3: Princípios Gerais para o Tratamento Farmacológico da Hipertensão

<ul style="list-style-type: none"> - Ser eficaz por via oral - Ser bem tolerado pelo paciente - Permitir a administração do menor número possível de tomadas diárias, com preferência para aqueles com posologia de dose única diária - Iniciar o tratamento com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente (considerar que quanto maior a dose, maiores são as probabilidades de surgirem efeitos indesejáveis) 	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar o uso combinado de medicamentos anti-hipertensivos - Respeitar um período mínimo de 4 semanas, salvo em situações especiais, para proceder ao aumento da dose, à substituição da monoterapia ou à mudança da associação de fármacos - Instruir o paciente sobre a doença, sobre a necessidade do tratamento continuado, sobre os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados e sobre a planificação e os objetivos terapêuticos - Considerar as condições socioeconômicas do paciente
--	--

Dentre os anti-hipertensivos disponíveis no Brasil, temos 6 grupos farmacológicos:

- Diuréticos: tiazídicos, de alça e poupadores de potássio;
- Inibidores adrenérgicos: betabloqueadores, alfa-1 bloqueadores e inibidores de ação central;
- Vasodilatadores diretos;
- Antagonistas dos canais de cálcio;
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina;
- Antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II.

Qualquer anti-hipertensivo desse grupo, com exceção dos vasodilatadores diretos, pode ser indicado como monoterapia inicial para pacientes que não responderam às medidas não-medicamentosas. No entanto, a monoterapia é eficaz em apenas 40 a 50% dos casos (IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

1.2 Hidroclorotiazida

1.2.1 Farmacologia

Os diuréticos são substâncias que aumentam a excreção de água do corpo através da diminuição da reabsorção de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) no filtrado renal. O aumento da perda de água seria, então, secundário à excreção aumentada de NaCl . Na Figura 5, a seguir, observamos um diagrama esquemático mostrando a absorção de sódio e de cloreto no néfron, com os principais locais de ação dos fármacos considerados diuréticos (RANG et al., 2004).

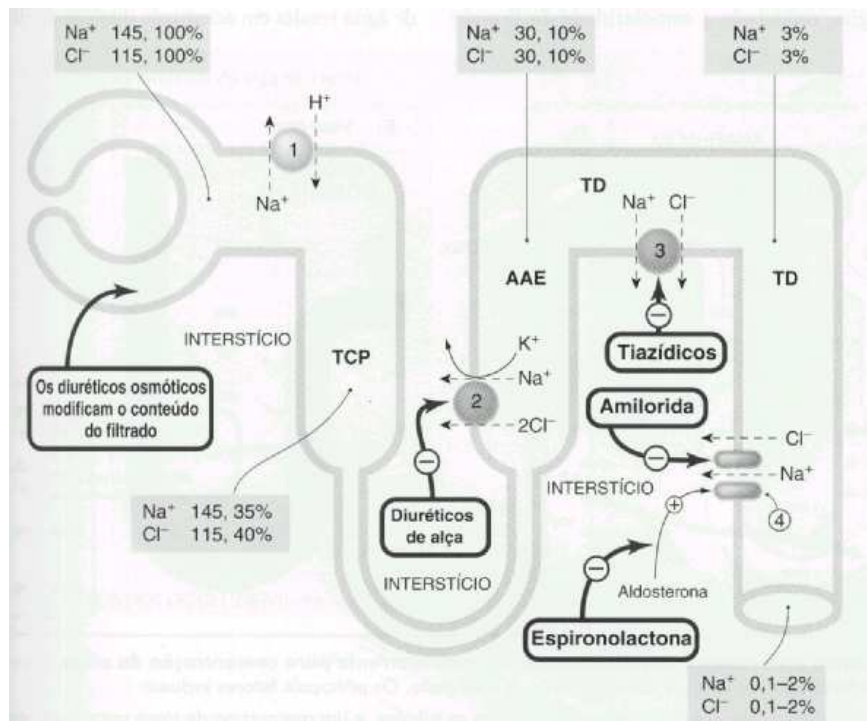


Figura 5: Principais locais de ação dos diuréticos no néfron.

Fonte: RANG et al. (2004).

Dentre todos os diuréticos, as tiazidas ou diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala. Lançados em meados dos anos 50 continuam a ser administrados, isolados ou em associação, a milhões de hipertensos em todo o mundo. Foi com esta classe de drogas que se demonstrou redução da morbimortalidade com o tratamento anti-hipertensivo (SANTELLO et al, 1998). No Brasil, a hidroclorotiazida faz parte da Lista de Medicamentos Essenciais fornecidos pelo sistema público de saúde.

Os diuréticos tiazídicos atuam sobre o túbulo distal dos rins, diminuindo a reabsorção de sódio e cloro através de sua ligação ao sítio do cloro, inibindo sua ação e, conseqüentemente, o sistema de co-transporte Na^+/Cl^- (Figura 6) (RANG et al., 2004). Apesar de terem surgido em tentativas de encontrar inibidores mais potentes da anidrase carbônica, posteriormente ficou claro que seu modo primário de ação seria realmente o transporte de sal no túbulo distal, como já citado (KATZUNG, 2003). Os tiazídicos têm apenas eficácia moderada, pois cerca de 90% da carga filtrada é reabsorvida antes de atingir o túbulo contorcido distal, local de ação das tiazidas (GOODMAN & GILMAN, 2006).

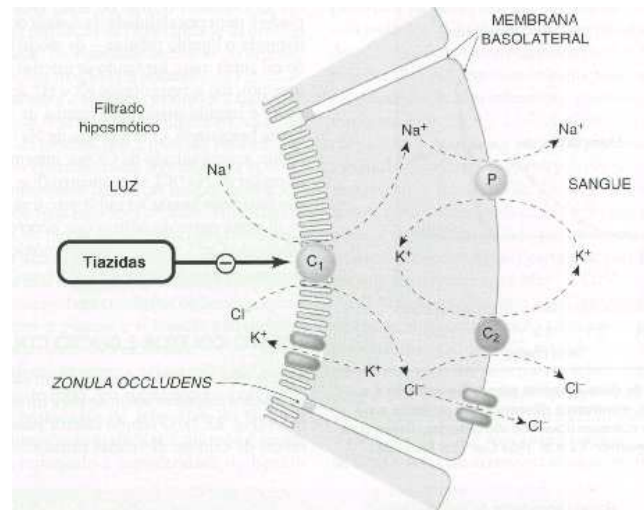
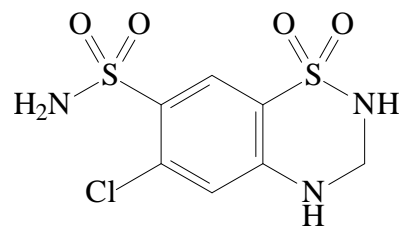


Figura 6: Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos tiazídicos.

Fonte: RANG et al. (2004).

Temos como principais representantes dessa classe terapêutica a clorotiazida, a bendroflumetiazida, a ciclopentiazida e a hidroclorotiazida (HTZ) – protótipo dos tiazídicos (Figura 3), além de muitos fármacos semelhantes – os chamados tiazídicos-símile: clortalidona, indapamida, xipamida e metolazona.



6-Cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido

Figura 7: fórmula estrutural da hidroclorotiazida.

1.2.2 Farmacocinética

As tiazidas são bem absorvidas oralmente, existindo diferenças no metabolismo dos diversos representantes da classe devido a fatores como:

- lipossolubilidade (clorotiazida é menos lipossolúvel e deve ser administrada em doses mais altas);
- absorção mais lenta (clortalidona tem duração de ação mais prolongada);
- excreção biliar (indapamida tem parte da excreção secundariamente pelos rins, onde exerce seu efeito diurético no túbulo distal);

1.2.3 Usos terapêuticos e posologia

Diferentemente do processo observado na alça de Henle, onde os diuréticos de alça inibem a reabsorção do íon cálcio (Ca^{+2}), os tiazídicos aumentam efetivamente a reabsorção de cálcio no túbulo distal. Isso se deve provavelmente à diminuição do sódio intracelular através do bloqueio de sua entrada pelos tiazídicos. Pelo fato dos diuréticos tiazídicos poderem provocar hipercalcemia devido a essa reabsorção aumentada, eles podem mascarar hipercalcemia por outras causas – como por exemplo na sarcoidose, em carcinomas e no hiperparatireoidismo. Devido a esse mecanismo citado, os tiazídicos podem ser úteis no tratamento dos cálculos renais causados por hipercalciúria.

A ação dos tiazídicos depende da produção renal de prostaglandinas, sendo por isso inibida por antiinflamatórios não-esteróides em certas condições.

Com exceção da metolazona e da indapamida, os tiazídicos não são efetivos quando a taxa de filtração glomerular renal cai abaixo de 30 a 40 ml/min.

As principais indicações clínicas dos diuréticos tiazídicos incluem:

- hipertensão arterial, usado isoladamente ou em associação com outras drogas;
- nefrolitíase resultante de hipercalcúria idiopática;
- osteoporose (pode ser útil devido à ação na reabsorção de cálcio)
- diabetes insípido nefrogênico;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- outros estados edematosos como o edema de origem hepática (cirrose hepática), renal (síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, glomerulonefrite aguda) ou pelo uso de glicocorticóides.

A Tabela 4, abaixo, mostra a posologia dos diuréticos tiazídicos disponíveis no Brasil, isoladamente e em algumas associações:

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		
	Dose oral diária em mg	Freqüência de administração (vezes por dia)
Clortalidona	12,5-25	1
Hidroclorotiazida	12,5-50	1
Indapamida	2,5-5	1
Indapamida SR	1,5-3	1
ALGUMAS ASSOCIAÇÕES CONTENDO DIURÉTICOS TIAZÍDICOS		

	Dose oral diária em mg
Clortalidona + atenolol	12,5 + 25
	12,5 + 50
	25 + 100
Hidroclorotiazida + bisoprolol	6,25 + 2,5
	6,25 + 5
	6,25 + 10
Hidroclorotiazida + metoprolol	25 + 50
Hidroclorotiazida + propranolol	25 + 40
	25 + 80
Hidroclorotiazida + α -metildopa	25 + 250
Hidroclorotiazida + captopril	25 + 50
Hidroclorotiazida + enalapril	25 + 10
	12,5 + 20
Hidroclorotiazida + losartan	12,5 + 50
	25 + 100
Hidroclorotiazida + valsartan	12,5 + 80
	12,5 + 160

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2004, p.137) e

IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (2004).

Evidências científicas atuais demonstram que, no caso da hidrolclorotiazida, doses de 12,5 a 25 mg/dia são suficientes para um efeito diurético satisfatório em pacientes que não necessitam de redução urgente da pressão arterial. Também já foi mostrado que doses maiores de hidroclorotiazida, além de não diminuir muito os níveis tensionais, aumentam a mortalidade cardiovascular e a chance de morte súbita. Sendo assim, tem-se preferido, atualmente, acrescentar uma segunda droga no tratamento anti-hipertensivo quando 25 mg de hidroclorotiazida não esteja sendo suficiente para o controle da pressão arterial, em vez de aumentar a dose do diurético.

Vale a pena ressaltar que a maioria dos pacientes irá responder ao tratamento anti-hipertensivo com os diuréticos tiazídicos após 2 a 4 semanas de iniciado o tratamento, sendo que antes disso a dose não deve ser reajustada. Mais raramente alguns pacientes podem necessitar de até 12 semanas para o efeito em determinada dose.

No mercado brasileiro, existem também associações de tiazídicos com diuréticos poupadores de potássio. Essa combinação já demonstrou bons resultados em se tratando de morbi-mortalidade cardiovascular, pois a possível hipocalemia indesejável com os tiazídicos é compensada com a utilização de drogas que retêm potássio.

1.2.4 Reações adversas e toxicidade

a) Alcalose Metabólica Hipocalêmica

Apesar de menos intensamente que os diuréticos de alça, os diuréticos tiazídicos podem intensificar a secreção renal de íons potássio e hidrogênio, causando alcalose metabólica hipocalêmica. Essa toxicidade é função da magnitude do efeito diurético e pode ser revertida através de reposição de potássio e correção da hipovolemia. Esse efeito se dá mais freqüentemente quando os tiazídicos são administrados junto com os diuréticos de alça.

b) Hiperglicemia

Pode ocorrer hiperglicemia em pacientes diabéticos ou intolerantes à glicose. O efeito parece ser devido a um comprometimento na liberação pancreática de insulina e à diminuição do metabolismo da glicose. Essa hiperglicemia parece estar também relacionada à depleção de potássio, pois em alguns casos houve melhora do padrão glicêmico com a administração concomitante de potássio.

c) Hiperlipidemia

Podem provocar aumento nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e aumento de LDL (lipoproteínas de baixa densidade). Esse efeito pode retornar aos valores basais após o uso prolongado desses fármacos.

d) Hiponatremia

Pode ocorrer devido a uma elevação do ADH (hormônio anti-diurético) induzida pela hipovolemia, redução da capacidade de diluição do rim e aumento da sede. Pode ser controlada reduzindo-se a dose do fármaco ou limitando-se a ingestão de água.

e) Hiperuricemia

Causada por um aumento da reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal, devido à hipovolemia. Normalmente não ocorre em doses mais baixas, usuais, de diuréticos.

f) Reações de hipersensibilidade

Por serem sulfonamidas, pode haver reatividade cruzada com outros membros desse grupo químico. Reações de cutâneas de fotossensibilidade, dermatite generalizada e rash cutâneo podem ser vistos. Reações alérgicas mais graves como anemia hemolítica, trombocitopenia e outras discrasias sangüíneas são mais raras.

g) Outros efeitos

Impotência sexual, fraqueza muscular, câimbras, parestesias e fadiga podem também ocorrer.

1.2.5 Contra-indicações

O demasiado uso de diuréticos é perigoso na insuficiência renal limítrofe, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose hepática.

Todos os diuréticos tiazídicos atravessam a placenta, mas não têm sido encontrados efeitos adversos diretamente sobre o feto. No entanto, se esses diuréticos são dados durante a gravidez, há o risco de hipoperfusão placentária pela depleção de volume circulante. Por serem também encontrados no leite materno, estão contra-indicados durante a amamentação.

1.2.6 Interações medicamentosas

Interação importante é a que ocorre entre os tiazídicos e a quinidina. Sabemos que o prolongamento do intervalo Q-T causado pela quinidina pode levar a uma taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes) que pode culminar com uma fibrilação ventricular fatal. A hipocalcemia, que pode ser precipitada pelo uso dos diuréticos tiazídicos, aumenta o risco de desencadear esse fenômeno.

Os tiazídicos podem diminuir os efeitos dos anticoagulantes, agentes uricosúricos, sulfoniluréias e insulina. Podem ter seus efeitos aumentados em combinação com anestésicos, diazóxido, digitais, lítio, diuréticos de alça e vitamina D (GOODMAN & GILMAN, 2006).

A hidroclorotiazida é encontrada hoje no mercado farmacêutico nacional sob a forma de medicamento genérico, similar e de referência, além de poder ser manipulada em farmácias magistrais.

1.3 Mercado Farmacêutico no Brasil

O mercado farmacêutico nacional, apesar de ter apresentado um desaquecimento desde 1998, apresentou um crescimento de cerca de 10,8% de 2003 para 2004. O Brasil ocupava em 1997 a sétima colocação no ranking mundial da indústria farmacêutica, com 1,85 bilhão de unidades vendidas. Em faturamento, a receita em real da indústria farmacêutica cresceu 83,6% de 1997 a 2003, e de janeiro a novembro de 2004 teve alta de mais de 17% sobre o ano anterior, atingindo R\$ 18,17 bilhões. Em dólar, no entanto, o faturamento caiu mais de 35% desde 1997, mas até novembro de 2004, apresentou recuperação de 21,5% sobre 2003, chegando a US\$ 6,14 bilhões (ATTUY, 2005). Atualmente, segundo a revista americana *The Economist*, o Brasil é o 9º (nono) país do mundo em consumo de medicamentos per capita, mas de acordo com as informações da Figura 8, muitos pacientes de classe econômica mais baixa ainda não têm acesso a esses medicamentos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2005). Em relação a outros países, o Brasil ocupou em 2003 a sexta posição no ranking de países com preços mais baixos de medicamentos, atrás apenas da Coreia do Sul, Colômbia, Chile, Uruguai e Nova Zelândia, colocados entre o primeiro e o quinto lugar, respectivamente. O preço médio ao consumidor (US\$ 0,16) de uma unidade padrão de medicamento ficou cerca de 50% abaixo da média mundial (US\$ 0,34) (NASCIMENTO, 2004).



Figura 8: Consumo Per Capita de Medicamentos no Brasil

Fonte: Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (2005).

Apesar de direcionado a uma parcela mais abastada da população, o setor farmacêutico apresenta uma legitimidade e o dinamismo que são expressos através de números que atestam a sua indiscutível importância dentro da economia brasileira. Organiza-se, na maioria das vezes, a partir da importação de insumos (matéria-prima) que serão direcionados majoritariamente à indústria e, em menor parte, às farmácias magistrais.

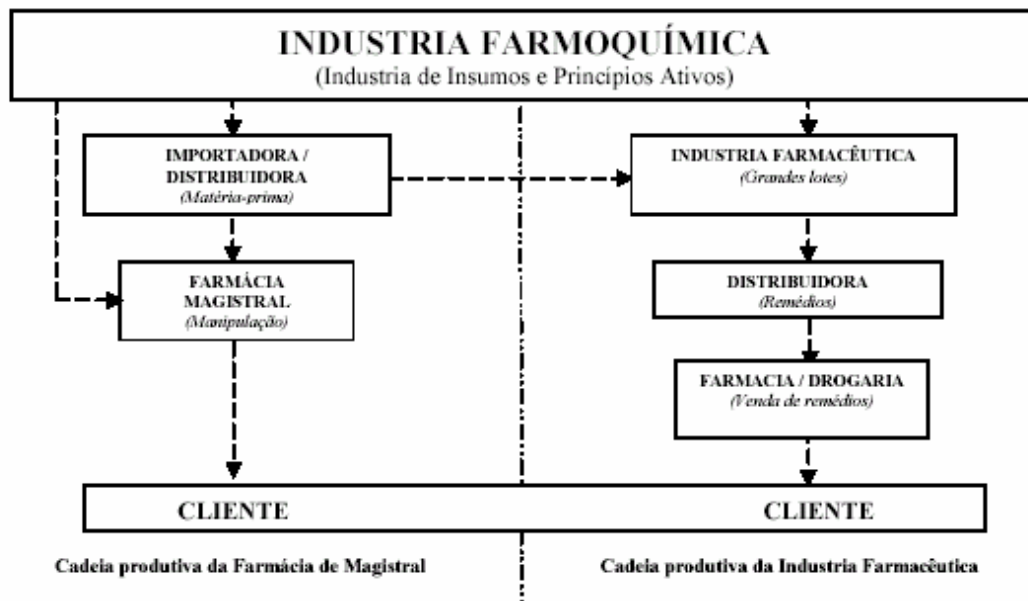


Figura 9: Organograma do setor farmacêutico no Brasil

Fonte: REZENDE et al., 2006.

Parcialmente, uma das responsáveis por inovações nesse setor foi a Regulamentação dos Medicamentos Genéricos feita pela ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Lei número 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

Essa lei define que medicamento genérico é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, após a expiração da patente, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade através de testes de bioequivalência. A bioequivalência consiste na

demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (ANVISA, 1999).

A referida legislação define como equivalentes farmacêuticos os medicamentos que, além de conterem o mesmo fármaco, isto é, o mesmo sal ou éster de uma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, cumprem com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

Os estudos de equivalência farmacêutica – realizados *in vitro* – constituem o processo que, além de avaliar alguns dos diferentes fatores que contribuem para a

biodisponibilidade, permitem, por si só, demonstrar a intercambialidade entre o medicamento-teste e o medicamento de referência de algumas formas farmacêuticas.

No Brasil, os estudos de equivalência farmacêutica são realizados por uma rede de laboratórios, públicos e privados, cadastrados, habilitados e supervisionados pela ANVISA, denominados centros de equivalência farmacêutica, participantes da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) (PINHEIRO, 2004).

Com preços em média 30 a 40% mais baratos que os medicamentos de referência, os medicamentos genéricos aumentam o acesso da população aos medicamentos. No Brasil, os genéricos estão disponíveis em 3.580 apresentações, 56 classes terapêuticas, 249 princípios ativos e 944 registros, atendendo a mais de 60% das prescrições médicas, englobando as patologias que mais freqüentemente acometem a população brasileira e grande parte das doenças crônicas. No momento, respondem por cerca de 8,37% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico. Nos EUA, mercado onde os genéricos já têm 20 anos de existência, o índice é de 42% de participação em volume (Tabela 5).

Tabela 5: O Mercado de Genéricos em Outros Países

País	Mercado total de Genéricos	% em Valor	% em unidades
E.U.A	US\$ 10 bilhões	7	42
Alemanha	US\$ 2.2 bilhões	30	40
Reino Unido	US\$ 650 milhões	15	45
Canadá	US\$ 720 milhões	13	37

Fonte: Scrip 99 - World Generic Drugs Market *apud* Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (2005).

Hoje, no Brasil, as quatro principais indústrias do setor de genéricos são de capital nacional. Cerca de 80% das unidades de genéricos comercializadas no Brasil são produzidas no país. Por origem de capital, 74,6% das vendas do mercado de genéricos brasileiro são realizadas por empresas nacionais. O capital indiano é o segundo mais representativo, com 10,3 % de participação, seguido por empresas de origem alemã (4,7%), suíça (4,6%), norte-americana (3,8%) e canadense (2%). A Figura 10, a seguir, mostra a tendência de crescimento do mercado nacional de genéricos no último ano (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2005).

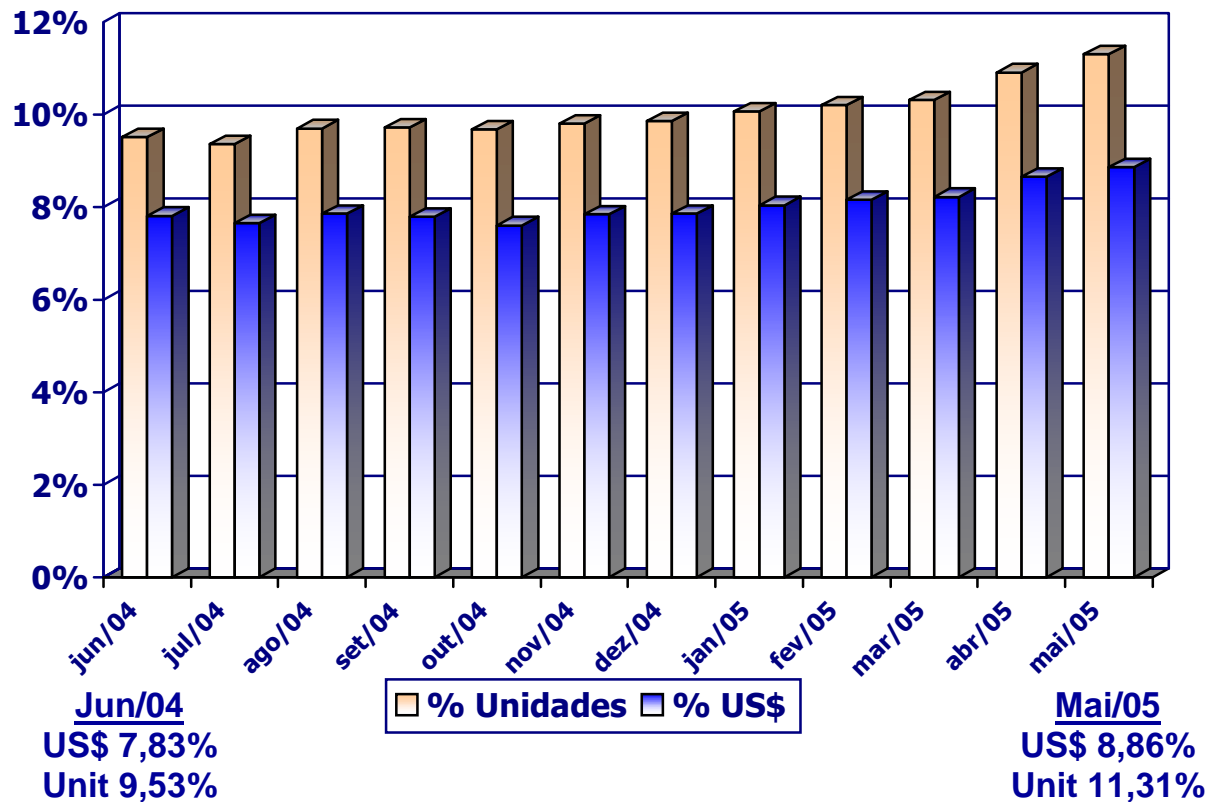


Figura 10: Evolução do Mercado de Medicamentos Genéricos no Brasil

Fonte: IMS Health *apud* Associação Brasileira das

Indústrias de Medicamentos Genéricos (2005).

Participa também do mercado nacional de medicamentos aquele dito similar, que é aquele que

contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência 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 ser sempre identificado por nome comercial ou marca (ANVISA, 1999).

Pelo menos por enquanto, pelo fato do medicamento similar não necessitar de testes de bioequivalência, o mesmo não é intercambiável com o de referência. Isso significa que o similar só pode ser vendido quando prescrito pelo médico, nunca por troca de receita – já que não é intercambiável (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2005). No entanto, em junho de 2003, a RDC 134, resolução implementada pela ANVISA (2003), determinaram prazos para que os medicamentos similares cumpram quesitos como as boas práticas de fabricação, testes de equivalência farmacêutica e estudos de biodisponibilidade relativa, que atestam a segurança e a eficácia dos produtos (REVISTA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, 2005).

E, por fim, o medicamento de referência, “produto inovador registrado na vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por ocasião do registro” (ANVISA, 1999). É o medicamento que ainda está sob proteção patentária.

Uma outra parte desse crescimento do mercado farmacêutico pode ser explicado pelo aumento das vendas de medicamentos manipulados e do número de farmácias de manipulação no Brasil. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988), medicamento magistral ou manipulado é todo aquele preparado na farmácia, cuja prescrição estabelece a composição, a forma farmacêutica e a posologia individualizadas. Segundo dados da ANFARMAG, Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais, as farmácias de manipulação são responsáveis por cerca de 8% de todo mercado de medicamentos brasileiro. De 3.100 farmácias magistrais, em

1999, o segmento saltou para 5.356 em 2005, um crescimento de 73%. Atualmente, 14.996 farmacêuticos estão empregados na atividade, quase o dobro dos 8.710 registrados em 1999 (Tabela 6) (FARMÁCIAS, 2005).

Tabela 6: Evolução do Mercado de Farmácias de Manipulação no Brasil

Ano	Farmácias Magistrais	Farmacêuticos Setor	Empregos Diretos	Empregos Indiretos
1999	3.100	8.710	34.100	136.400
2000	3.650	10.200	40.150	160.600
2001	4.300	12.040	47.300	189.200
2002	4.784	13.400	52.580	210.320
2003	5.200	14.560	57.200	228.800
2004	5.356	14.996	58.916	235.664

Fonte: Assessoria de Imprensa da Anfarmag (FARMÁCIAS, 2005).

A primeira regulamentação específica para o setor de manipulados é a Resolução (RDC) número 33, de 19 de abril de 2000, elaborada pela ANVISA. Como tentativa de definir diretrizes básicas para as farmácias magistrais e qualidade mínima para os medicamentos manipulados, a resolução foi questionada ultimamente, motivo por que a ANVISA publicou a Consulta Pública Nº 31, de 15 de abril de 2005, para que

fossem apresentadas críticas e sugestões para uma nova proposta de Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.

Acatadas as críticas e sugestões, a RDC 33 foi revogada recentemente, em 12 de dezembro de 2006, pela RDC 214, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano. A RDC fixa os requisitos mínimos para manipulação de medicamentos, abrangendo questões relacionadas a instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade da matéria-prima. Traz ainda as exigências para armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários (ANVISA, 2006).

As farmácias foram classificadas em seis grupos, de acordo com a área de atuação e a natureza dos insumos, que abrangem desde manipulação de medicamentos homeopáticos até hormônios e medicamentos de uso controlado. Para cada grupo, a ANVISA fixou regras específicas de Boas Práticas de Manipulação.

Um dos pontos mais controversos em relação à antiga Resolução número 33 e, atualmente, em relação à RDC 214 é aquele que permite a manipulação de medicamentos já existentes em forma industrializada nas farmácias não-magistrais. As farmácias magistrais vêm oferecendo os mesmos medicamentos da indústria farmacêutica, mas a preços muito mais vantajosos. Em 2002, Rezende et al realizaram pesquisa de campo comparando o preço de 14 cápsulas de omeprazol (20 mg) em 13

farmácias no município de São Paulo, fazendo uma análise a partir dos resultados obtidos (Tabela 7). Esses autores realizaram, a partir dessa cotação e de um questionário, uma tentativa de interpretar a variabilidade dos preços do setor farmacêutico, e a política de formação de preços em farmácias magistrais.

Tabela 7: Análise do preço de venda baseada em cotação de farmácias de São Paulo, SP

Análise do Preço de Venda				
	Manipulado	Remédio de Marca	Genérico	Similar
Preço Médio	R\$ 13,33	R\$ 63,25	R\$ 25,04	R\$ 25,71
Preço Mínimo	R\$ 10,00	R\$ 53,00	R\$ 18,90	R\$ 17,25
Preço Máximo	R\$ 18,70	R\$ 65,96	R\$ 30,00	R\$ 33,00

Fonte: REZENDE et al., 2006.

Além desse levantamento de preços, os pesquisadores realizaram a análise dos preços manipulados em relação aos remédios de marcas, genéricos e similares, conforme a Tabela 8.

Tabela 8: Análise do preço de venda x manipulado

Análise do Preço de Venda X Manipulado				
	Manipulado	Remédio de Marca	Genérico	Similar
Preço Médio	100%	474%	188%	193%
Preço Mínimo	100%	530%	189%	173%
Preço Máximo	100%	353%	160%	176%

Fonte: REZENDE et al., 2006.

Constatou-se uma variação de 530% acima do referencial para o manipulado, 189% do genérico para o manipulado e 173% de outros similares para manipulado.

Isso a princípio representa um paradoxo: uma medicação feita sob encomenda, que mobiliza um farmacêutico especificamente para sua formulação, deveria ser, em tese, mais cara do que outra, produzida em escala industrial. O que ocorre é justamente o contrário: tudo no processo industrial é mais caro - da série de controles realizados em cada lote aos impostos que incidem sobre o setor industrial. Basicamente, são três os controles de processos necessários à fabricação de um medicamento:

- controle de qualidade da matérias-primas
(é pura? contém agentes contaminantes?);

- controle do produto manipulado,
quanto às boas práticas de manipulação (concentrações dos princípios ativos,
etc).

- controle de microbiologia
(checa-se a contaminação por agentes patogênicos).

Na indústria, acredita-se que os controles realizados sobre os medicamentos sejam mais completos, complexos e intensos do que nas farmácias de manipulação, tendo em vista que não há viabilidade financeira para as farmácias de manipulação fazerem o controle de qualidade de cada lote aviado.

Outro problema que aflige não só o mercado de manipulados, mas também o de industrializados, é a qualidade da matéria-prima utilizada para fazer os medicamentos. Inicialmente, o laboratório farmacêutico que desenvolvia uma patente de remédio era praticamente o único fornecedor dessa molécula.

Com o crescimento mundial da indústria de genéricos, abriu-se para outros interessados a fabricação de moléculas cujas patentes já tivessem caído em domínio público. O resultado é que hoje pode-se comprar princípios ativos em zonas francas do mundo todo, fabricados na Indonésia, China, Índia e Coréia do Sul, e 95% das matérias-primas utilizadas no Brasil são importadas. É essa diversificação de fornecedores (existem os bons, mas também existem os maus) que torna imperioso o rigor no controle e análise da substância utilizada. No Brasil, até 2004, apenas um importador e distribuidor tem o certificado da Anvisa de "Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento" (CAPRIGLIONE, 2004).

O INCQS (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde), vinculado à ANVISA, teoricamente seria o responsável pelo controle de qualidade dos insumos utilizados na indústria farmacêutica. Infelizmente, o que se tem visto na prática ainda são matérias-primas que podem trazer risco à saúde de muitos. Segundo a própria ANVISA, entre 2000 e 2005 foram relatados 51 casos de gravidade elevada com respeito ao consumo de medicamentos manipulados, causando oito óbitos – a maioria em crianças – e pelo menos 14 internações hospitalares. Em todos os casos os medicamentos apresentavam ou excesso de quantidade das substâncias prescritas ou

até mesmo algumas que não constavam na prescrição original (SITE DA ANVISA, 2006).

Apesar de todas as recomendações da legislação atual quanto às boas práticas de manipulação e fabricação de medicamentos pela indústria, são vistos freqüentemente casos de retirada de lotes de medicamentos, o que gera dúvidas e desconfiança entre pacientes e profissionais de saúde.

Além disso, todo esse crescimento explosivo já citado associado aos custos cada vez mais acessíveis de algumas modalidades de medicamentos, tem levado profissionais de saúde, principalmente médicos e farmacêuticos, a questionarem a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado nacional.

Na prática clínica diária, observam-se médicos e outros profissionais relutantes em prescrever medicamentos manipulados, genéricos ou similares. Isso se deve por terem observado uma diminuição da eficácia terapêutica em alguns pacientes, ou simplesmente por desconfiarem das diferenças exorbitantes existentes entre os custos de medicamentos genéricos, similares, manipulados e de referência.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o custo e realizar testes de equivalência farmacêutica do anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) em medicamentos manipulados, genérico, similar e de referência em amostras colhidas dos municípios de Fortaleza, CE, e Ipatinga, MG.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar parâmetros de equivalência farmacêutica em cápsulas manipuladas e comprimidos industrializados de HTZ em uma amostra aleatória e sem tendenciosidades;

- Comparar os testes de equivalência farmacêutica realizados entre as quatro modalidades de medicamentos estudados;

- Comparar os custos entre as quatro modalidades de medicamentos estudados;

- Realizar inferências e discussão a partir das comparações feitas entre o custo e as análises de equivalência farmacêutica das amostras de HTZ avaliadas.

3 METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Foram coletadas amostras contendo lotes de 60 comprimidos de medicamentos genéricos, similares, de referência e 30 cápsulas de medicamentos manipulados no município de Ipatinga, MG e Fortaleza, CE.

Optou-se por recolher as amostras industrializadas somente de uma cidade, por acreditarmos na maior homogeneidade desses medicamentos devido ao maior e mais intenso controle que recebem em seu processo industrial. Foram solicitados lotes de um medicamento genérico, um medicamento similar e do medicamento de referência.

Optou-se por recolher amostras em 6 (seis) farmácias de manipulação de duas cidades do Brasil: uma com perfil de cidade de interior e uma com perfil de capital, com densidades populacionais diferentes. Justifica-se essa atitude tentando-se buscar uma maior heterogenicidade nos medicamentos coletados.

Para evitar qualquer espécie de tendenciosidade da amostra, as formulações foram prescritas e aviadas como se fossem para um paciente, não havendo indicações de que seriam analisadas e nem contato do médico prescritor com o estabelecimento.

Os medicamentos foram analisados, inicialmente, em um projeto-piloto realizado no Laboratório de Equivalência Farmacêutica da UNIFAC (Unidade de Farmacologia Clínica) da Universidade Federal do Ceará. Posteriormente, o estudo definitivo foi feito, entre setembro de 2006 e dezembro de 2006, no Laboratório de Equivalência Farmacêutica e Controle de Qualidade da Faculdade Newton Paiva em Belo Horizonte, MG. As amostras foram coletadas ao mesmo tempo e transportadas em isopor para o laboratório.

Os preços dos medicamentos foram colhidos, entre outubro de 2005 e fevereiro de 2006, com base na nota ou cupom fiscal emitido pelo estabelecimento em que foi adquirido, tendo sido observada a concordância com o valor efetivamente pago.

3.2 Equivalência Farmacêutica

A equivalência farmacêutica representa um conjunto de testes necessários para determinar a qualidade dos produtos farmacêuticos antes destes serem submetidos aos estudos de bioequivalência, ou ainda para realização do controle de qualidade de medicamentos encontrados no mercado.

3.2.1 Testes utilizados para as cápsulas (manipuladas)

Para a análise laboratorial das cápsulas provenientes das farmácias de manipulação, utilizamos os seguintes testes usados em equivalência farmacêutica: peso médio, dissolução em dois pontos, identificação e doseamento (teor) do

medicamento estudado. Outros testes como o de dureza, desintegração, e friabilidade não foram realizados porque alguns desses só podem ser feitos em comprimidos, impossibilitando a obtenção de um parâmetro para comparação com as cápsulas.

A) Peso Médio

O peso médio é avaliado pesando-se individualmente 20 unidades de comprimidos/cápsulas em balança calibrada (Figura 5) e determinando a média em um mesmo lote.

O objetivo desse teste é verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso ou se houve homogeneidade de distribuição do envase (acondicionamento em dose múltipla).

Para comprimidos de peso médio ou valor nominal declarado até 80 mg permite-se variação de mais ou menos 10%. Pode-se tolerar não mais que duas unidades farmacopéicas fora dos limites da tabela, em relação ao peso médio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).



Figura 11: Balança Analítica.

B) Dissolução

Como a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito de ele estar no estado dissolvido, as características simples de dissolução são uma propriedade importante de um produto farmacêutico satisfatório (ANSEL *et al*, 2000).

Em nossa análise, realizamos um Ensaio de Dissolução em Dois Pontos, utilizado para fármacos pouco solúveis em água, como é o caso da hidroclorotiazida. Segundo o Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (ANVISA, 2002), esse tipo de teste pode ser utilizado para caracterizar a qualidade do medicamento e como um teste de controle de qualidade para fármacos pouco solúveis em água, como é o nosso caso. Não foi realizada a curva de dissolução em 6 pontos preconizada para os estudos de bioequivalência porque

nosso trabalho não é de bioequivalência, e sim de verificação da qualidade do medicamento que chega ao consumidor nas diversas formas farmacêuticas.

A dissolução de dois pontos é feita colocando-se o comprimido (ou cápsula) a ser testado em uma cesta a uma rotação de 150 rpm, no aparelho chamado dissolutor (Figura 6). Nos tempos de 15 e 30 minutos, a quantidade presente em solução é determinada em uma porção filtrada do meio de dissolução, adequadamente dissolvido. Utiliza-se espectrofotômetro ultravioleta (Figura 7) com um comprimento de onda de 272 nm em comparação com uma solução-padrão de concentração conhecida de hidroclorotiazida. O padrão farmacopéico é que o tempo requerido para 60% da quantidade descrita de hidroclorotiazida no comprimido se dissolver não pode ser maior que 30 minutos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).



Figura 12: Dissolutor.

É importante ressaltar que a Farmacopéia Brasileira preconiza apenas um tempo para a verificação da dissolução (30 minutos), mas como a legislação atual recomenda a utilização de dois pontos de verificação, optamos por escolher os tempos de 15 e 30 minutos.



Figura 13: Espectrofotômetro.

C) Identificação

A identificação é feita para confirmar a presença do princípio ativo, em nosso caso, a hidroclorotiazida, na amostra analisada.

Para a realização desse teste pode ser feito um cromatograma obtido com 50 mg da amostra-teste, a qual deverá apresentar mancha principal de dimensões e R_f similares à mancha obtida com a solução do padrão . Em nosso caso, a identificação foi

realizada por HPLC - *High-Performance Liquid Chromatographic* ou Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - (Figura 8) com detector de comprimento de onda fixado em 254 nm e coluna 4,6 mm x 25 cm empacotada com octadecilsilano quimicamente ligado à sílica porosa ou partículas de cerâmica, de 3 a 10 mm de diâmetro. O tempo de retenção do pico cromatográfico principal registrado corresponde à identificação da amostra (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

D) Doseamento (teor)

O doseamento, teste realizado para verificar o teor do princípio ativo, pode ser feito por Espectrofotometria no Ultravioleta ou por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), que foi o método de escolha.

Vinte comprimidos/cápsulas são pulverizadas, pesadas exatamente 30 mg de HTZ e adicionadas à fase móvel - fosfato monobásico de sódio 0,1 M – acetonitrila (9:1). Após preparação do ensaio (amostra a ser analisada) e do padrão em dissoluções determinadas, as áreas dos picos das amostras registradas nos cromatogramas são lançadas em fórmula dada pela Farmacopéia e corrigidas pelo peso médio das amostras.



Figura 14: Aparelho de HPLC.

3.2.2 Testes utilizados para os comprimidos (industrializados)

Para a análise laboratorial das amostras de comprimidos comprados aleatoriamente em farmácias, utilizamos o peso médio, a identificação, dissolução de dois pontos, doseamento (teor), dureza, friabilidade e desintegração do medicamento.

A) Dureza

É realizada submetendo 10 comprimidos à ação de um aparelho – o durômetro (Figura 9) – que mede a força aplicada radialmente, necessária para deforma-lo ou promover fissuras na superfície. A força é medida em Newton (N), onde o mínimo aceitável é de 30 N, aproximadamente 3 kgf. O resultado final é a média dos valores obtidos.



Figura 15: Durômetro.

B) Friabilidade

Testam-se 20 comprimidos previamente pesados, submetendo-os à ação do friabilômetro (Figura 10) – aparelho que funciona a 20 rotações por minuto durante 5 minutos. Depois, pesam-se novamente os comprimidos após remoção de todos os resíduos.

A diferença entre o peso inicial e final dos comprimidos representa a friabilidade em função da quantidade de pó perdido. Considera-se aceitável os comprimidos com perda inferior a 5% do seu peso.



Figura 16: Friabilômetro.

C) Desintegração

O teste de desintegração determina se um comprimido se desintegra dentro do período de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa, quando unidades em números especificados são submetidos a condições experimentais.

O desintegrador (Figura 11) é a aparelhagem usada e consiste de um sistema de cestas e cubas de recipiente apropriado para o líquido de imersão (béquer de 1 litro de capacidade), de um termostato para manter o líquido a 37° C e mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão com frequência constante.

O teste para comprimidos sem revestimento é realizado com 6 unidades, colocando 1 comprimido em cada um dos 6 tubos da cesta, utilizando a água a 37° C. A avaliação do resultado do teste é feita por observação direta até a completa desintegração dos comprimidos, quando então, o tempo é registrado. O limite de tempo máximo para comprimidos não revestidos é de 30 minutos.



Figura 17: Desintegrador.

3.2.3 Materiais

Os equipamentos e os reagentes empregados na avaliação da equivalência farmacêutica das formulações de hidroclorotiazida estão descritos nos quadros seguintes.

Tabela 9: Equipamentos utilizados nos testes de equivalência farmacêutica

Equipamento	Modelo	Fabricante
Espectrofotômetro UV- visível	8453	Agilent
Dissolutor com Amostrador Automático	DT 800	Erweka
Cromatógrafo (HPLC)	1100 Series	Agilent
Balança Analítica		
Durômetro	CP225D	Sartorius
Desintegrador	TBH 200	Erweka
Friabilômetro	ZT 501	Erweka
	TA 20	Erweka

Tabela 10: Reagentes utilizados nos testes de equivalência farmacêutica

Reagentes
Ácido clorídrico
Acetona
Fosfato Monobásico de Sódio 0,1 M
Acetonitrila

Fonte: Farmacopéia Brasileira (1988).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Para a demonstração dos resultados, utilizaremos as abreviaturas e siglas identificadas na Tabela 11.

Tabela 11: Abreviaturas e siglas para identificação dos lotes analisados

Abreviaturas e Siglas
REF : medicamento de referência
SIM: medicamento similar
GEN: medicamento
MAN 1, MAN 2, MAN 3 E MAN 4: medicamentos manipulados em Fortaleza, CE
MAN 5 e MAN 6: medicamentos manipulados em Ipatinga, MG

A Tabela 12, abaixo, enumera as amostras utilizadas, com respectivos números de lote e datas de validade.

AMOSTRAS DE HTZ 50 mg				
		FAB	VAL	LOTE
MAN 1	30 CÁPS	20/9/2006	19/3/2007	
MAN 2	30 CÁPS	19/9/2006	18/3/2007	
MAN 3	30 CÁPS	04/08/2006	02/12/2006	
MAN 4	30 CÁPS	09/08/2006	07/11/2006	
MAN 5	30 CÁPS	10/08/2006	10/02/2007	
MAN 6	30 CÁPS	09/08/2006	05/02/2007	
GEN	20 COMP	ABR/06	ABR/08	L018781
	20 COMP	ABR/06	ABR/08	L018781
	20 COMP	ABR/06	ABR/08	L018781
SIM	20 COMP	OUT/05	OUT/08	5103087
	20 COMP	OUT/05	OUT/08	5103087
	20 COMP	OUT/05	OUT/08	5103087
REF	30 COMP	ABR/06	MAR/08	BD 0041
	30 COMP	ABR/06	MAR/08	BD 0041

1) **Peso Médio**

REF: APROVADO

SIM: APROVADO

Amostra	Peso (g)	Amostra	Peso (g)
1	0,2033	1	0,2186
2	0,2054	2	0,2203
3	0,1986	3	0,2217
4	0,1972	4	0,2173
5	0,2018	5	0,2186
6	0,2078	6	0,2197
7	0,2031	7	0,2212
8	0,1979	8	0,2196
9	0,1977	9	0,2187
10	0,2020	10	0,2201
11	0,2038	11	0,2214
12	0,2044	12	0,2217
13	0,1991	13	0,2196
14	0,2009	14	0,2197
15	0,1948	15	0,2184
16	0,2019	16	0,2177
17	0,1989	17	0,2199
18	0,2095	18	0,2212
19	0,2018	19	0,2211
20	0,2022	20	0,2194
Média +/- DP	0,2016 ± 0,0036	Média +/- DP	0,2198 +/- 0,0013

GEN: APROVADO

MAN 1: APROVADO

Amostra	Peso (g)	Amostra	Peso (g)
1	0,2474	1	0,1288
2	0,2492	2	0,1237
3	0,2450	3	0,1220
4	0,2491	4	0,1343
5	0,2498	5	0,1267
6	0,2450	6	0,1264
7	0,2481	7	0,1215
8	0,2468	8	0,1250
9	0,2498	9	0,1228
10	0,2450	10	0,1259
11	0,2537	11	0,1247
12	0,2536	12	0,1221
13	0,2495	13	0,1212
14	0,2465	14	0,1199
15	0,2604	15	0,1207
16	0,2532	16	0,1211
17	0,2528	17	0,1207

18	0,2481	18	0,1226
19	0,2587	19	0,1219
20	0,2476	20	0,1205
Média +/- DP	0,2500 ± 0,0043	Média +/- DP	0,1236 ± 0,0035

MAN 2: APROVADO

MAN 3: APROVADO

Amostra	Peso (g)	Amostra	Peso (g)
1	0,1562	1	0,1382
2	0,1561	2	0,1412
3	0,1416	3	0,1446
4	0,1475	4	0,1465
5	0,1455	5	0,1417
6	0,1569	6	0,1422
7	0,1575	7	0,1466
8	0,1575	8	0,1454
9	0,1423	9	0,1424
10	0,1573	10	0,1430
11	0,1502	11	0,1457
12	0,1549	12	0,1411
13	0,1600	13	0,1416
14	0,1470	14	0,1468
15	0,1521	15	0,1426
16	0,1444	16	0,1435
17	0,1564	17	0,1499
18	0,1626	18	0,1399
19	0,1540	19	0,1469
20	0,1555	20	0,1421
Média +/- DP	0,1528 ± 0,0061	Média +/- DP	0,1436 ± 0,0029

MAN 4: APROVADO

MAN 5: APROVADO

Amostra	Peso (g)	Amostra	Peso (g)
1	0,1433	1	0,1549
2	0,1456	2	0,1468
3	0,1451	3	0,1530
4	0,1425	4	0,1540
5	0,1446	5	0,1516
6	0,1459	6	0,1439
7	0,1454	7	0,1589
8	0,1405	8	0,1460
9	0,1456	9	0,1550
10	0,1436	10	0,1552
11	0,1459	11	0,1495
12	0,1467	12	0,1558
13	0,1479	13	0,1563

14	0,1429	14	0,1544
15	0,1393	15	0,1582
16	0,1459	16	0,1552
17	0,1486	17	0,1500
18	0,1442	18	0,1444
19	0,1475	19	0,1533
20	0,1493	20	0,1545
Média +/- DP	0,1450 ± 0,0025	Média +/- DP	0,1525 ± 0,0044

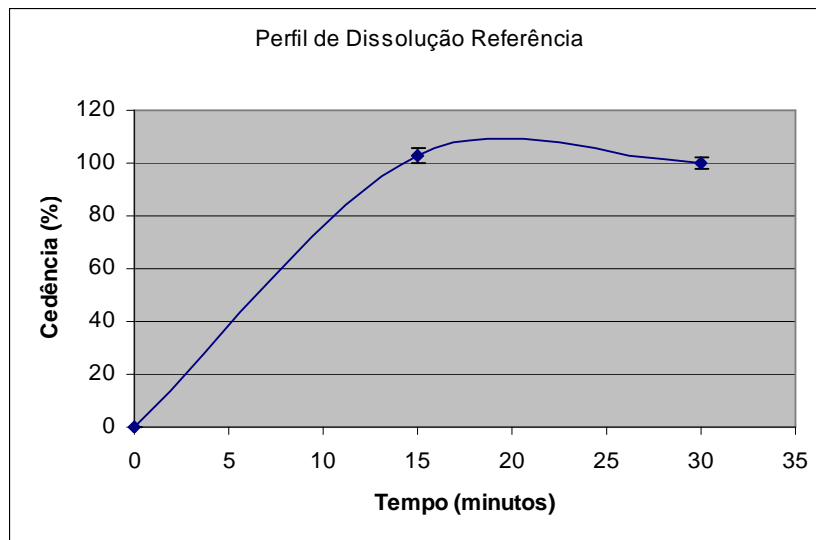
MAN 6: APROVADO

Amostra	Peso (g)
1	0,1469
2	0,1336
3	0,1371
4	0,1460
5	0,1475
6	0,1432
7	0,1384
8	0,1443
9	0,1459
10	0,1334
11	0,1462
12	0,1473
13	0,1431
14	0,1473
15	0,1468
16	0,1454
17	0,1367
18	0,1412
19	0,1374
20	0,1462
Média +/- DP	0,1427 ± 0,0048

2) Dissolução

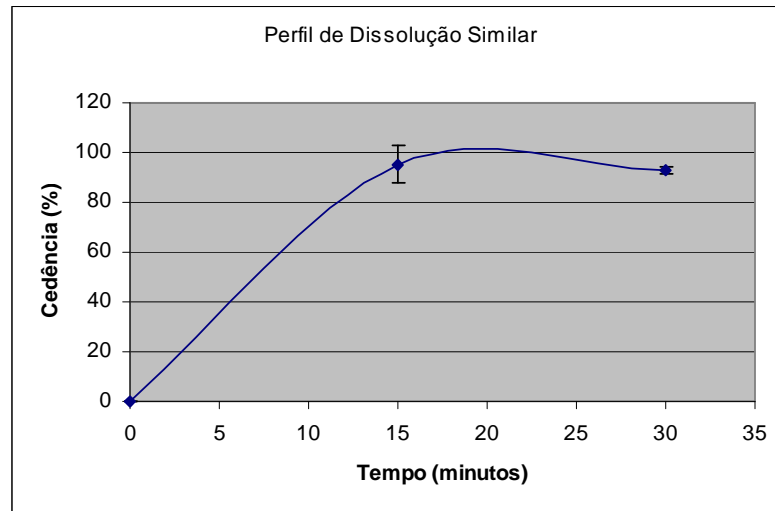
REF

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,6231	85,47	0,7012	95,31	APROVADO
2	0,6167	84,60	0,6775	91,90	APROVADO
3	0,6448	88,45	0,6756	91,84	APROVADO
4	0,5975	81,96	0,6883	93,55	APROVADO
5	0,6083	83,44	0,6812	92,59	APROVADO
6	0,6499	89,15	0,6745	91,69	APROVADO



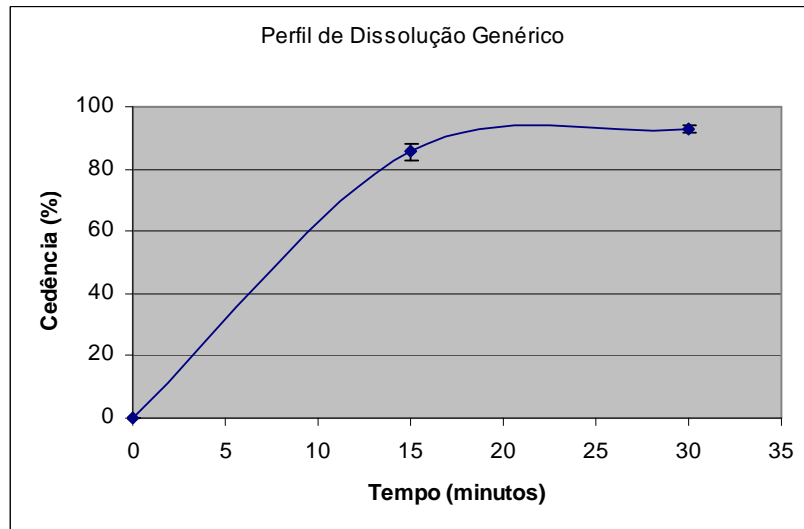
SIM

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,6403	89,07	0,6682	92,11	APROVADO
2	0,6676	92,86	0,6808	93,85	APROVADO
3	0,6415	89,23	0,6871	94,71	APROVADO
4	0,6568	91,36	0,6604	91,04	APROVADO
5	0,7476	103,99	0,6750	93,08	APROVADO
6	0,7551	105,03	0,6765	93,29	APROVADO



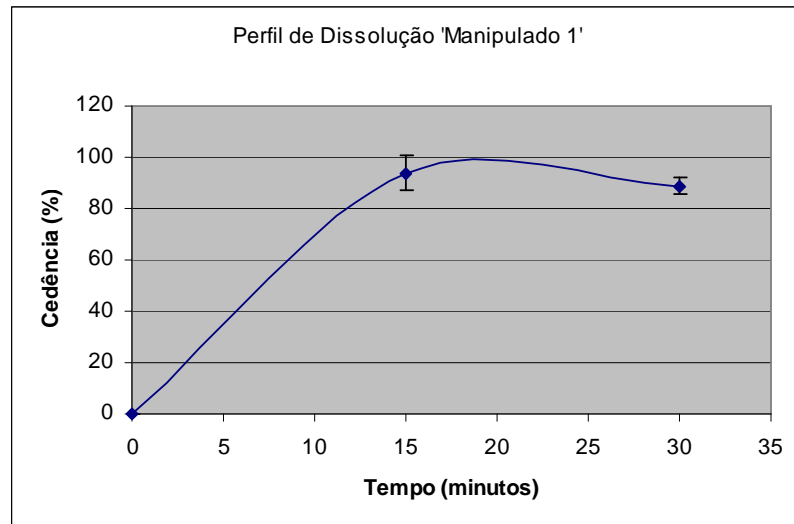
GEN

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,7766	107,27	0,7404	101,40	APROVADO
2	0,7501	103,61	0,7368	100,90	APROVADO
3	0,7545	104,22	0,7382	101,09	APROVADO
4	0,7301	100,88	0,7257	99,38	APROVADO
5	0,7199	99,47	0,7050	96,55	APROVADO
6	0,7440	102,80	0,7373	100,97	APROVADO



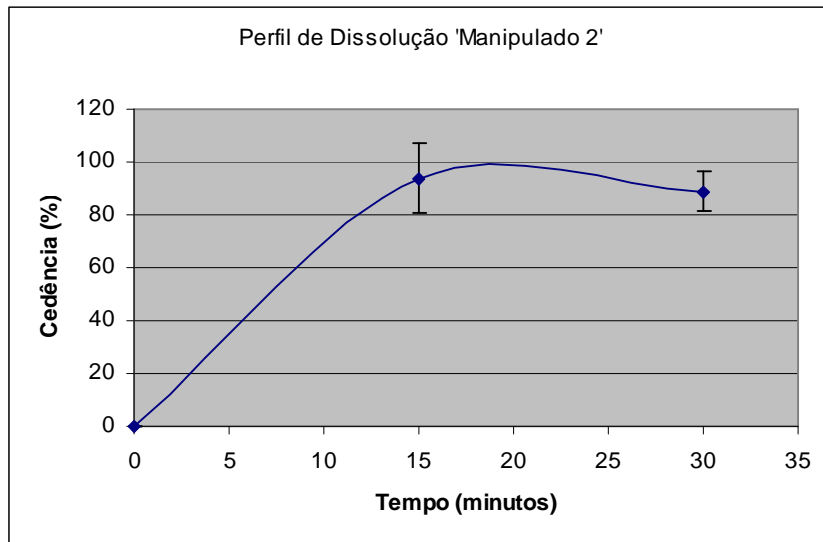
MAN 1

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,5990	82,49	0,6425	87,68	APROVADO
2	0,6964	95,90	0,6683	91,22	APROVADO
3	0,7239	99,69	0,6861	93,65	APROVADO
4	0,7286	100,33	0,6478	88,44	APROVADO
5	0,6710	92,40	0,6417	87,59	APROVADO
6	0,6698	92,24	0,6193	84,54	APROVADO



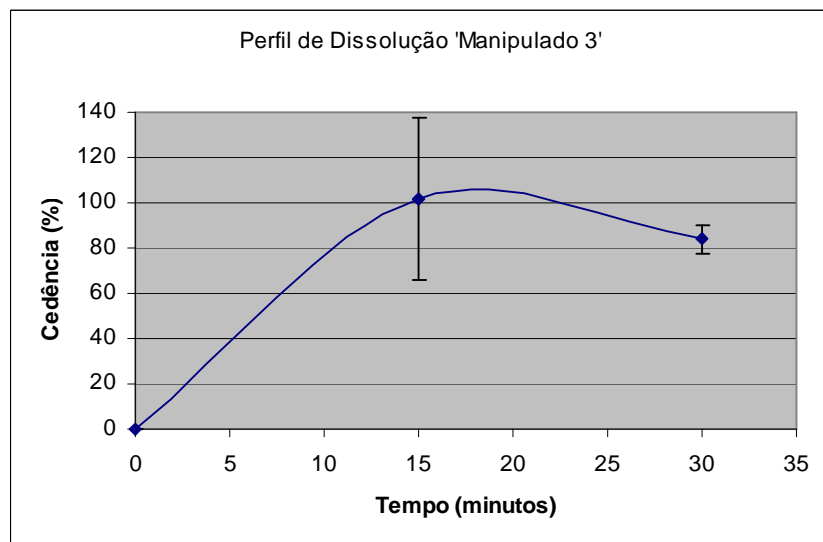
MAN 2

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,4556	64,04	0,5372	74,81	APROVADO
2	0,6062	85,21	0,6590	91,79	APROVADO
3	0,6450	90,66	0,6287	87,59	APROVADO
4	0,7052	99,12	0,6854	95,49	APROVADO
5	0,6496	91,31	0,6316	87,99	APROVADO
6	0,7057	99,19	0,6793	94,64	APROVADO



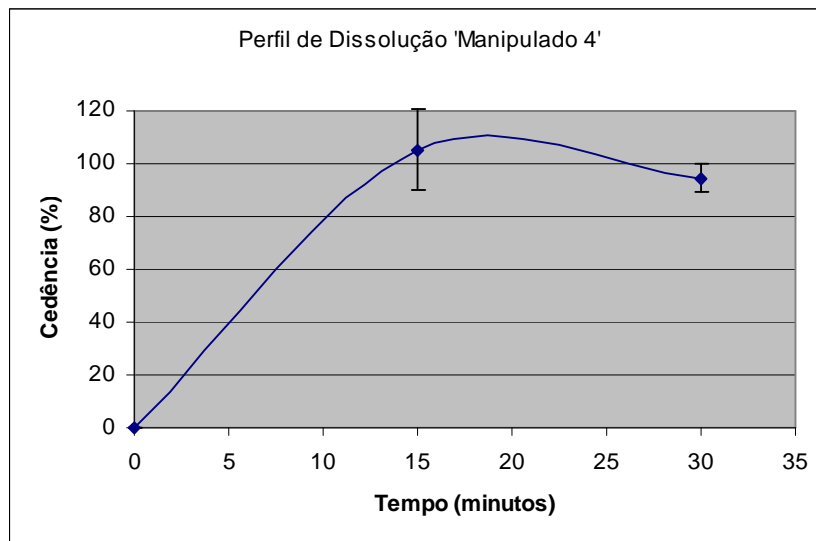
MAN 3

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,5732	77,63	0,5635	75,64	APROVADO
2	0,5051	68,41	0,5970	80,11	APROVADO
3	0,6184	83,75	0,6481	86,98	APROVADO
4	1,1318	139,73	0,6686	89,85	APROVADO
5	1,1408	154,50	0,6817	91,64	APROVADO
6	0,6507	88,12	0,5970	80,15	APROVADO



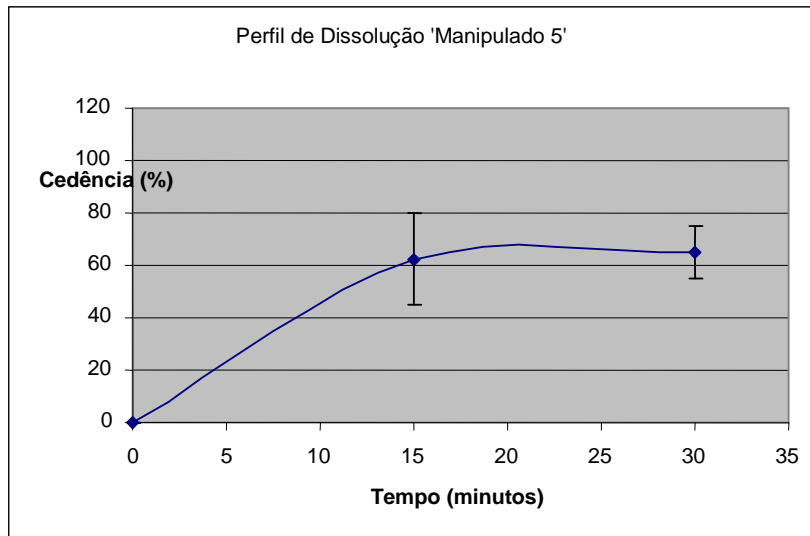
MAN 4

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,8152	109,53	0,6689	89,12	APROVADO
2	0,6850	92,04	0,6689	89,08	APROVADO
3	0,9568	128,56	0,7231	96,37	APROVADO
4	0,6885	92,51	0,6927	92,25	APROVADO
5	0,8621	115,84	0,7287	97,08	APROVADO
6	0,6891	92,59	0,7726	102,86	APROVADO



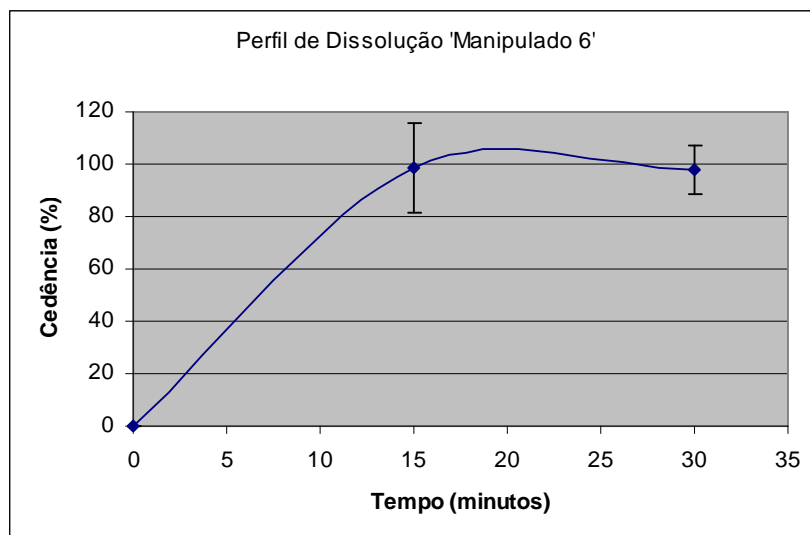
MAN 5

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,4452	60,60	0,4697	63,36	APROVADO
2	0,4565	62,14	0,4115	55,53	REPROVADO
3	0,6598	89,81	0,5994	80,88	APROVADO
4	0,3991	54,32	0,5512	74,32	APROVADO
5	0,5114	69,61	0,4314	58,22	REPROVADO
6	0,2726	37,11	0,4387	59,13	REPROVADO



MAN 6

Amostra	15 minutos		30 minutos		Resultado
	Abs	% Dissolv.	Abs	% Dissolv.	
1	0,5537	75,37	0,6541	88,21	APROVADO
2	0,9338	127,11	0,7973	107,60	APROVADO
3	0,6901	93,94	0,7886	106,36	APROVADO
4	0,6907	94,02	0,6373	85,99	APROVADO
5	0,6850	93,24	0,7462	100,65	APROVADO
6	0,7858	106,96	0,7237	97,65	APROVADO



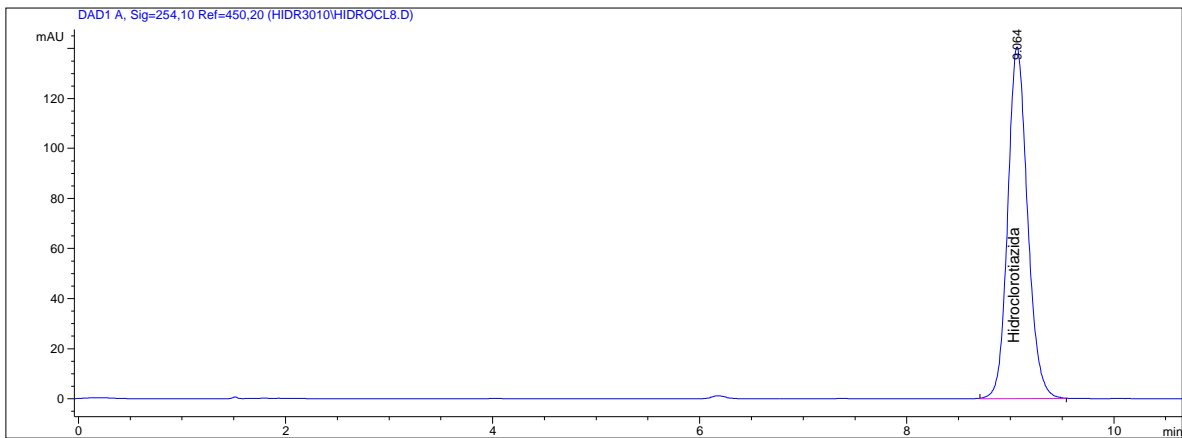
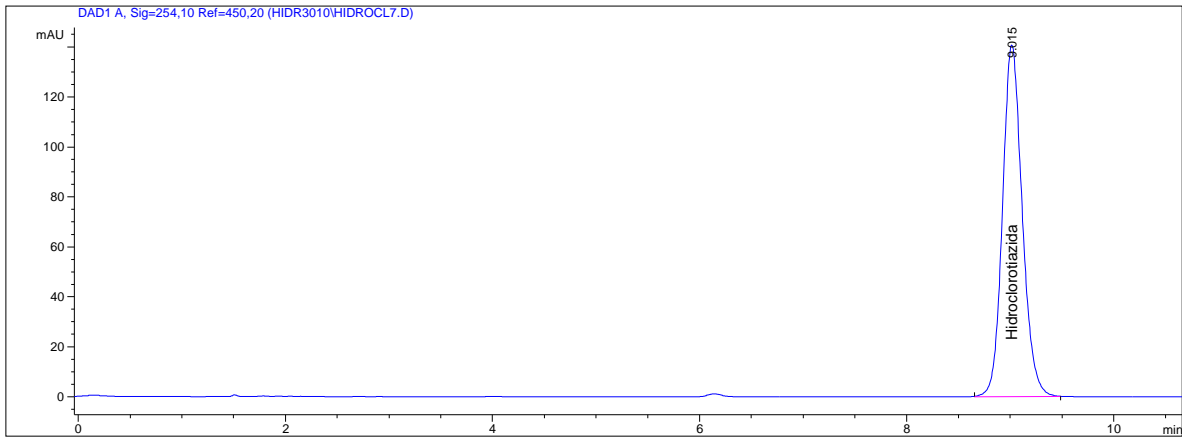
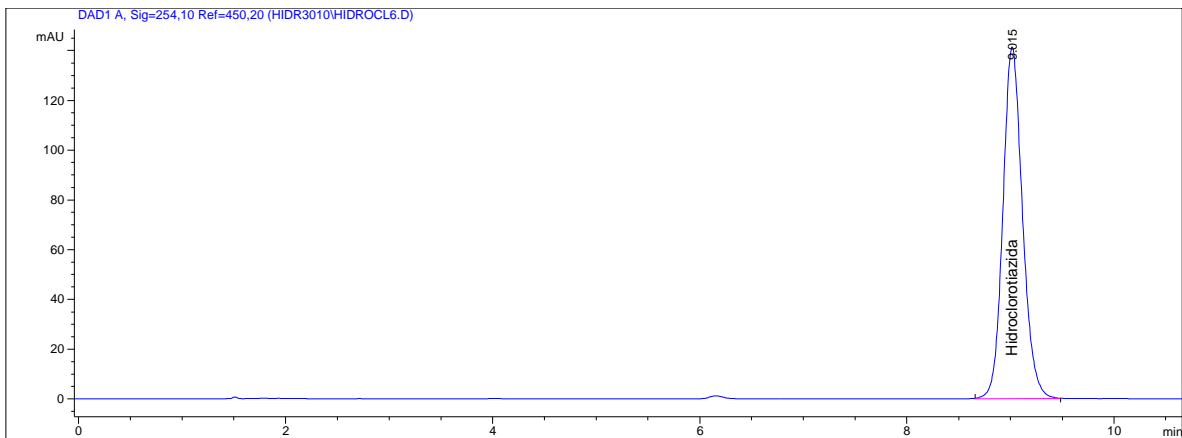
4) Teor

Média da área sob o pico de 5 amostras-padrão: 1914,534474 (DPR= 0,053%)

REF

Média da área sob o pico de 3 amostras = 97,8%

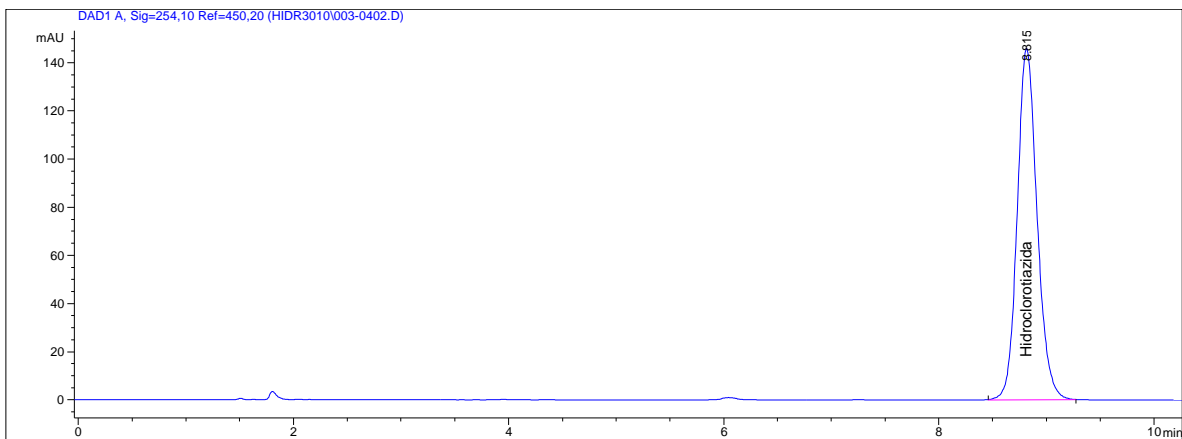
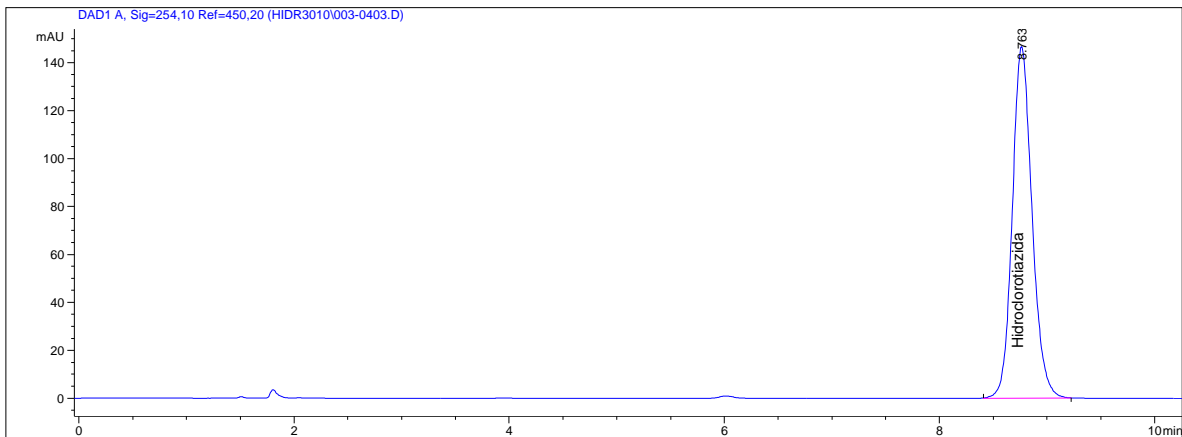
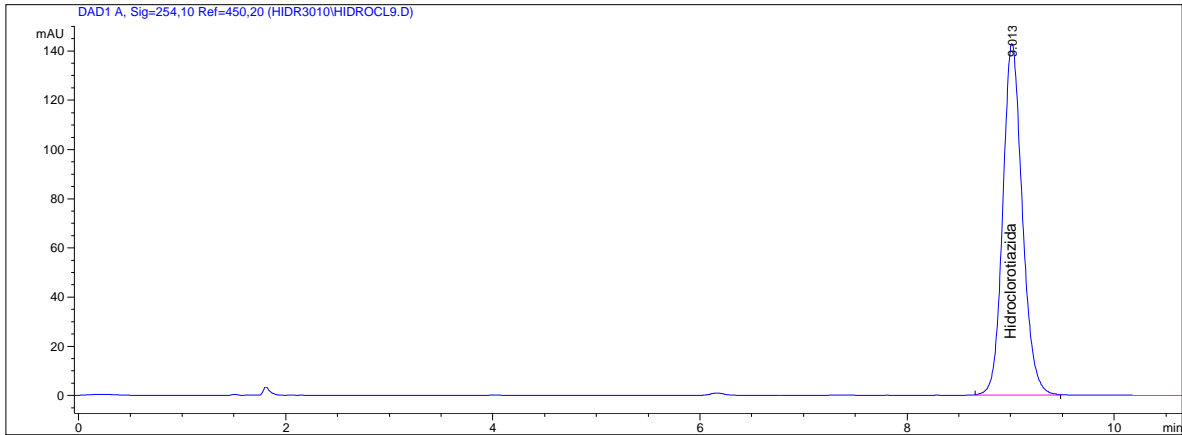
Resultado: 97,8% ou 48,9 mg/cápsula



SIM

Média da área sob o pico de 3 amostras = 98,5%

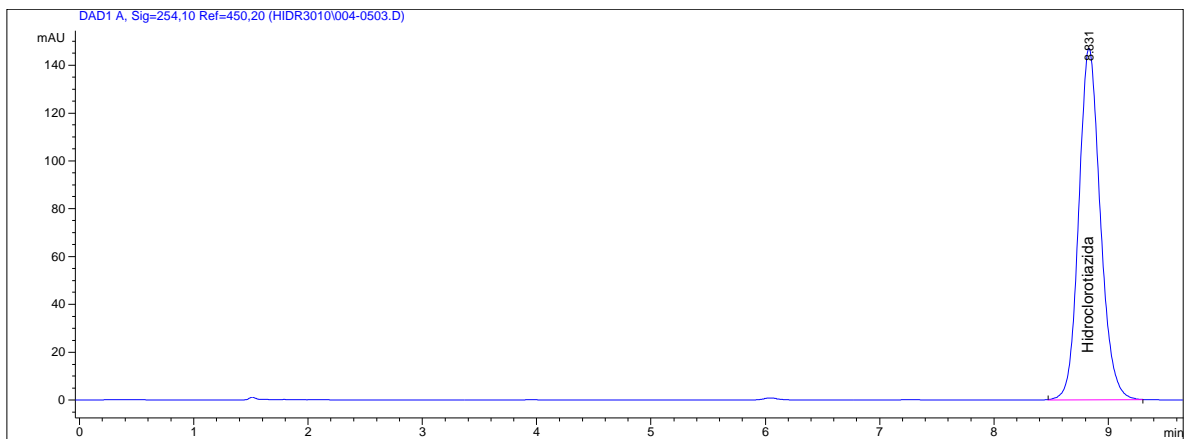
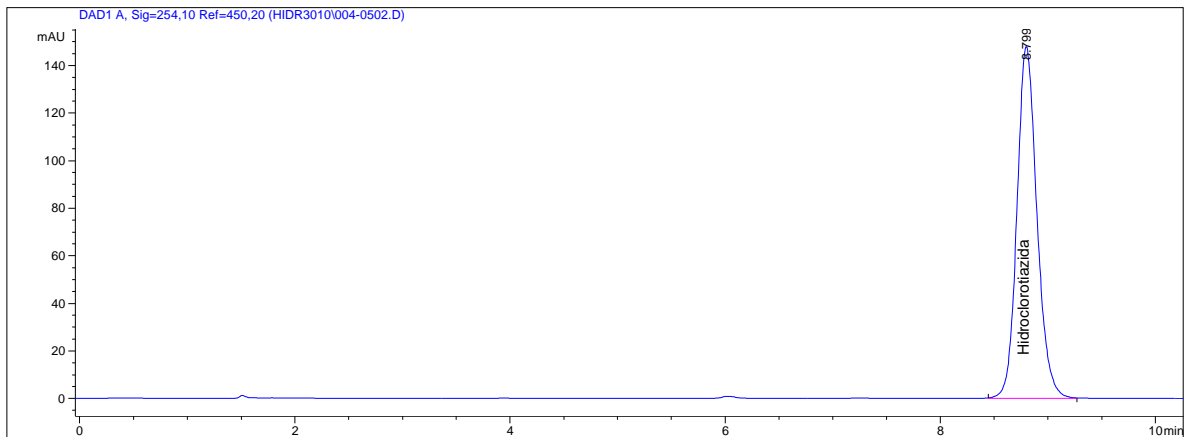
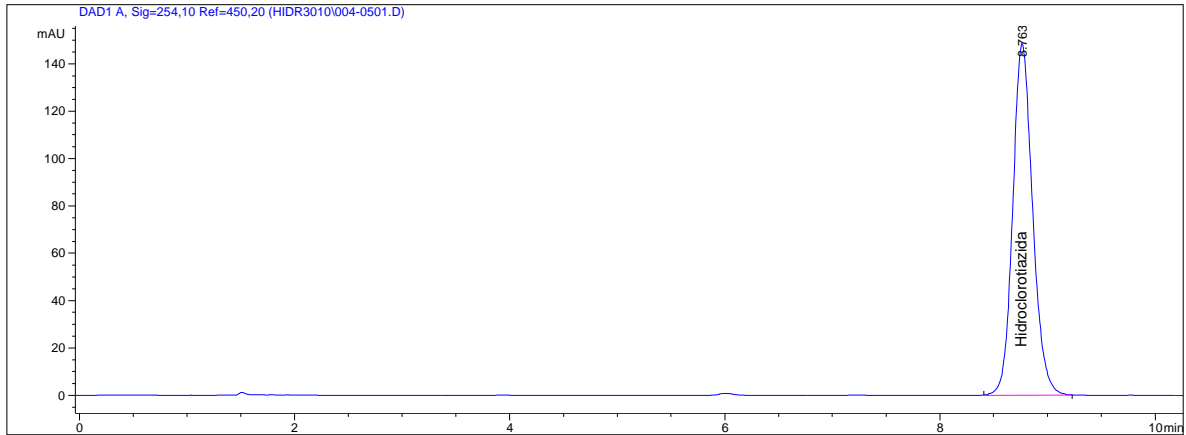
Resultado: 98,5% ou 49,3 mg/cápsula



GEN

Média da área sob o pico de 3 amostras = 100,2%

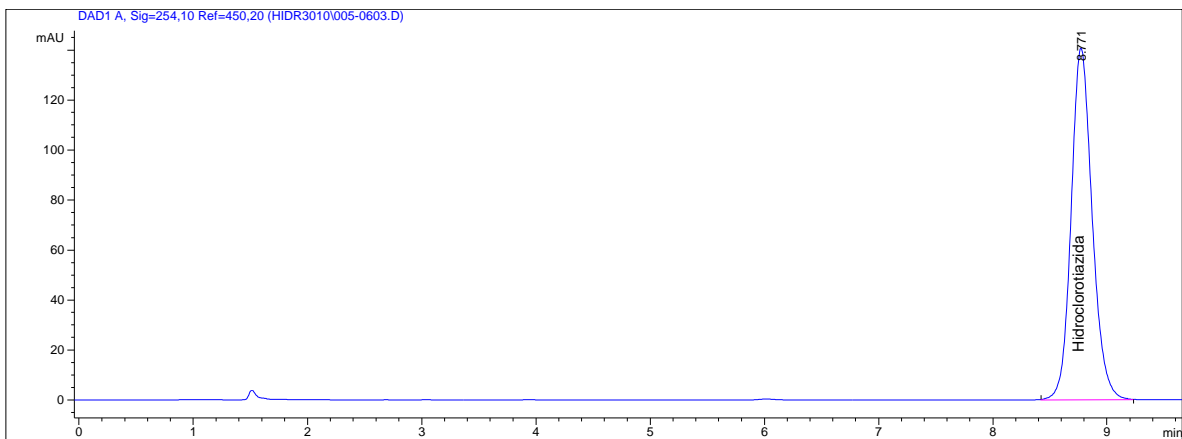
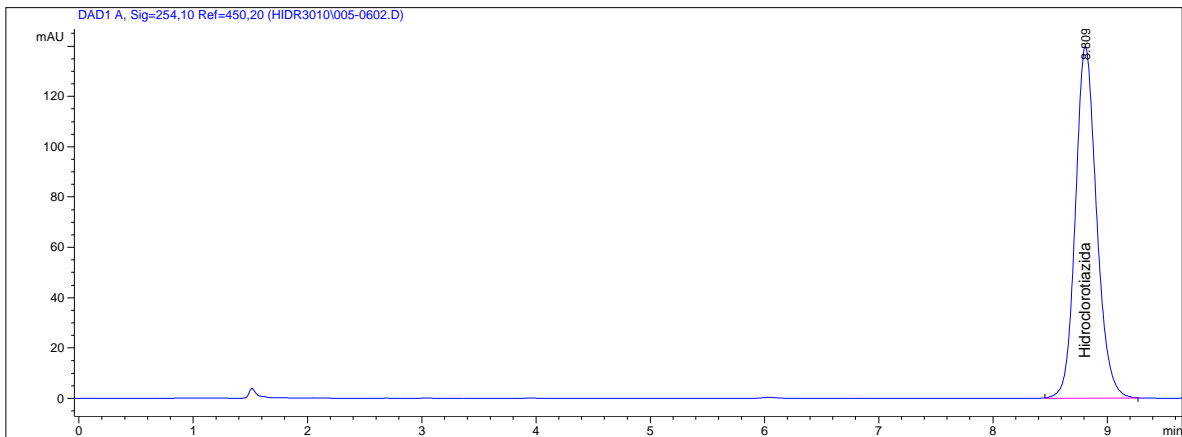
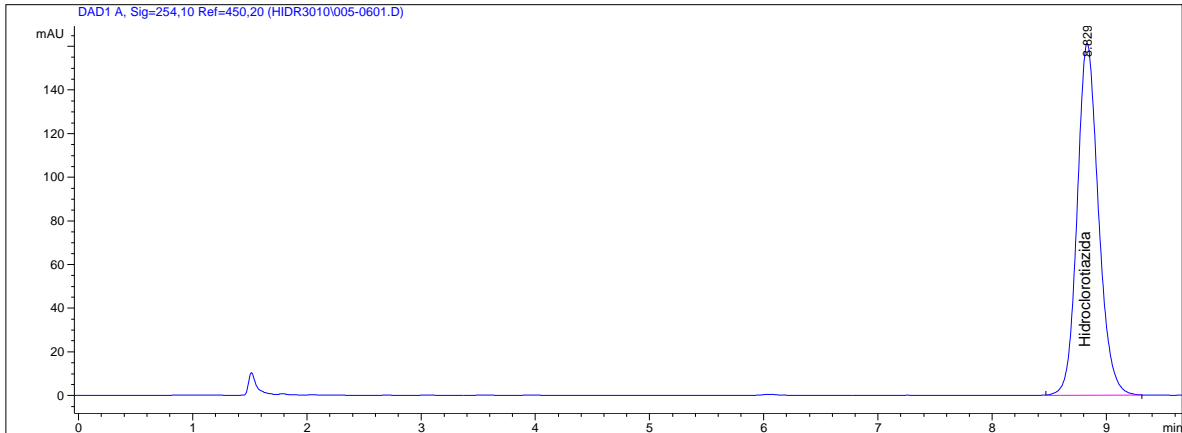
Resultado: 100,2% ou 50,1 mg/cápsula



MAN 1

Média da área sob o pico de 3 amostras = 94,6%

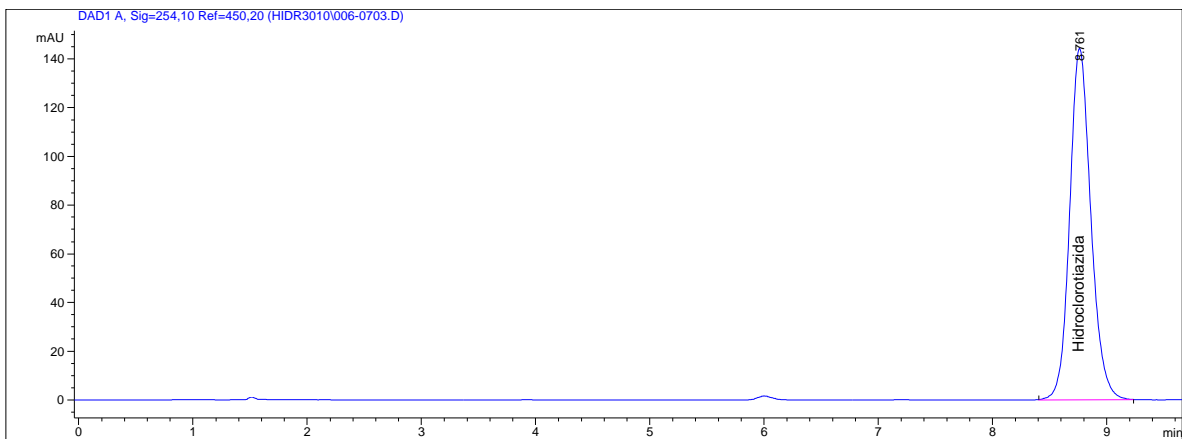
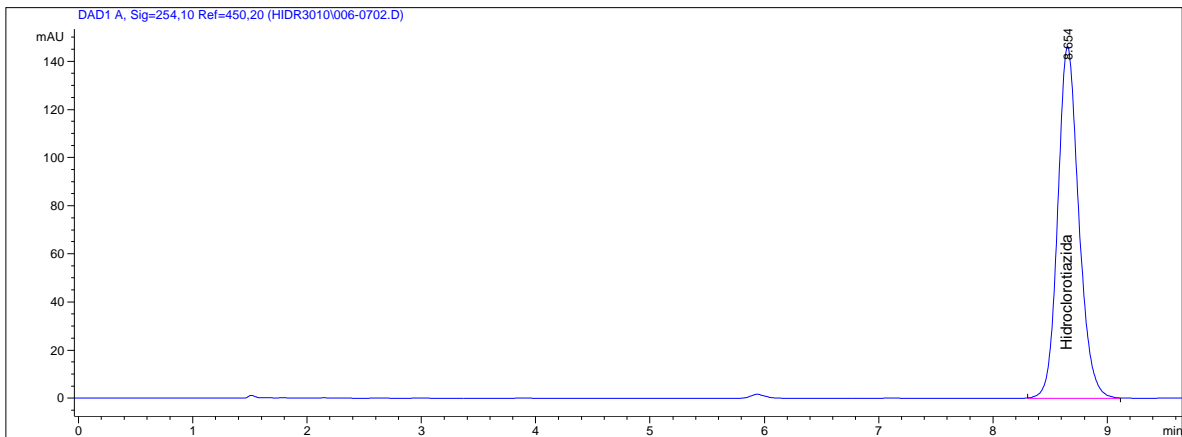
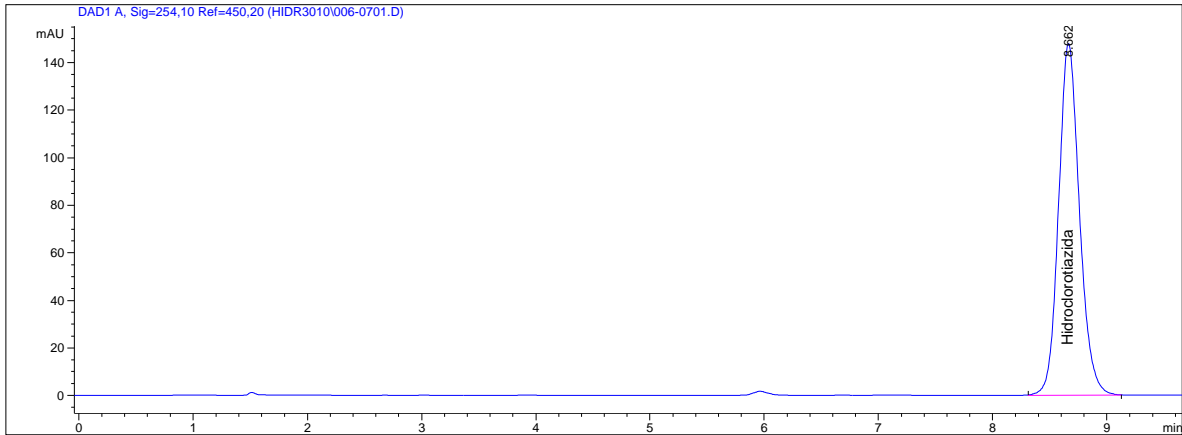
Resultado: 94,6% ou 47,3 mg/cápsula



MAN 2

Média da área sob o pico de 3 amostras = 98,1%

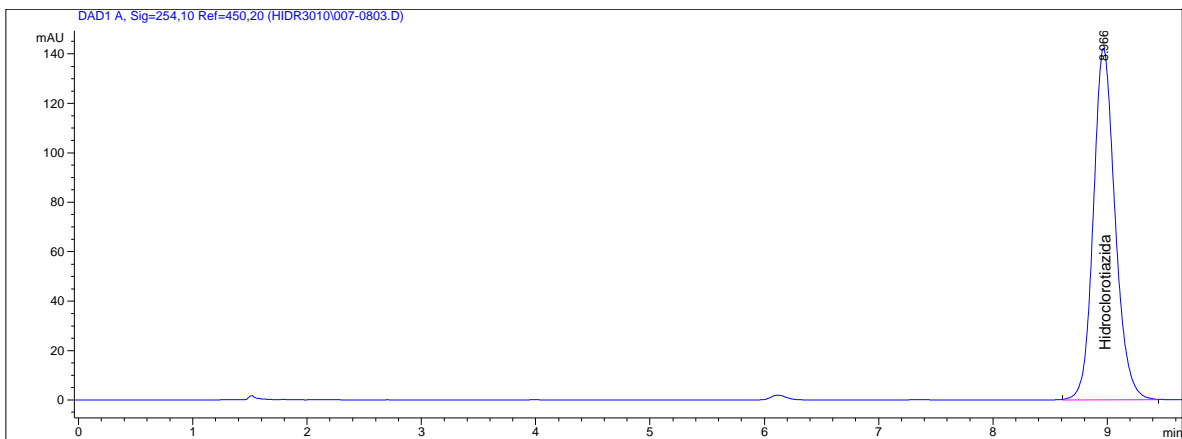
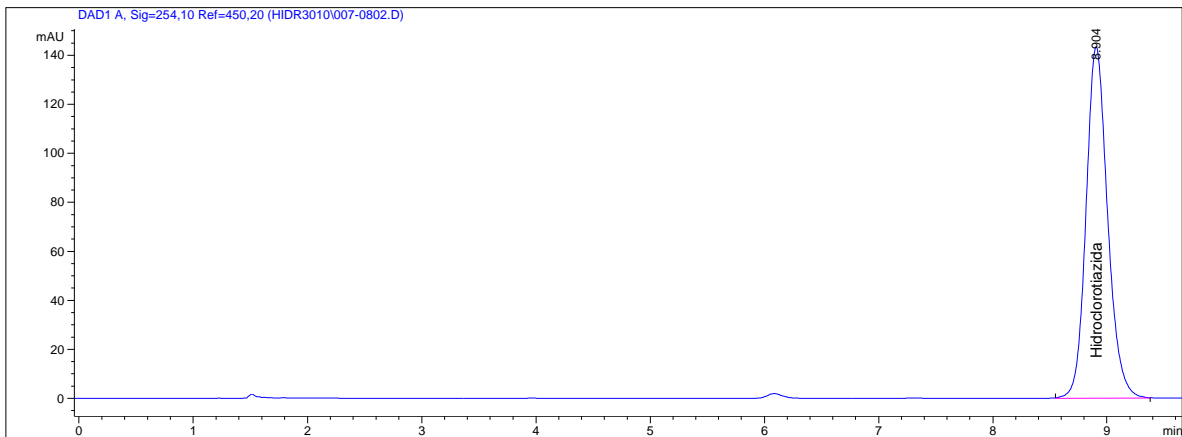
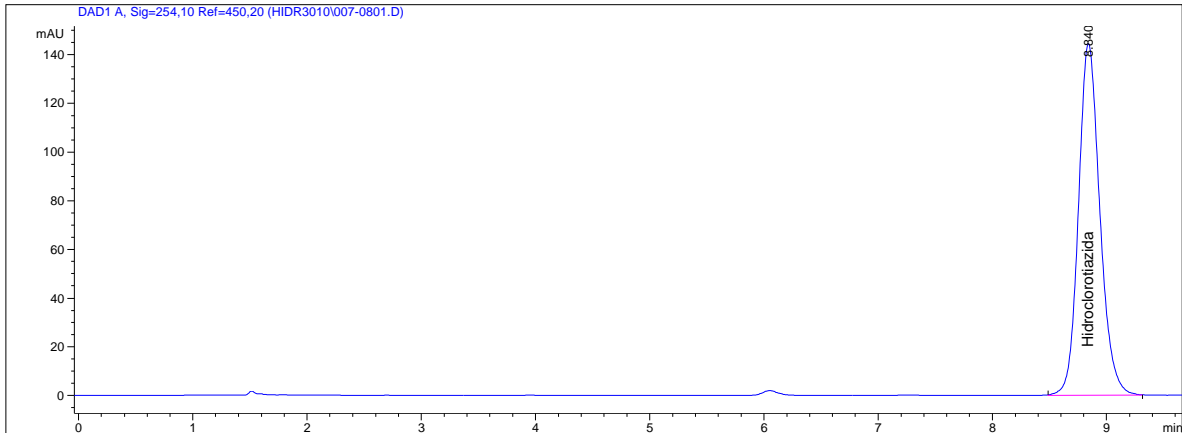
Resultado: 98,1% ou 49,0 mg/cápsula



MAN 3

Média da área sob o pico de 3 amostras = 98,6%

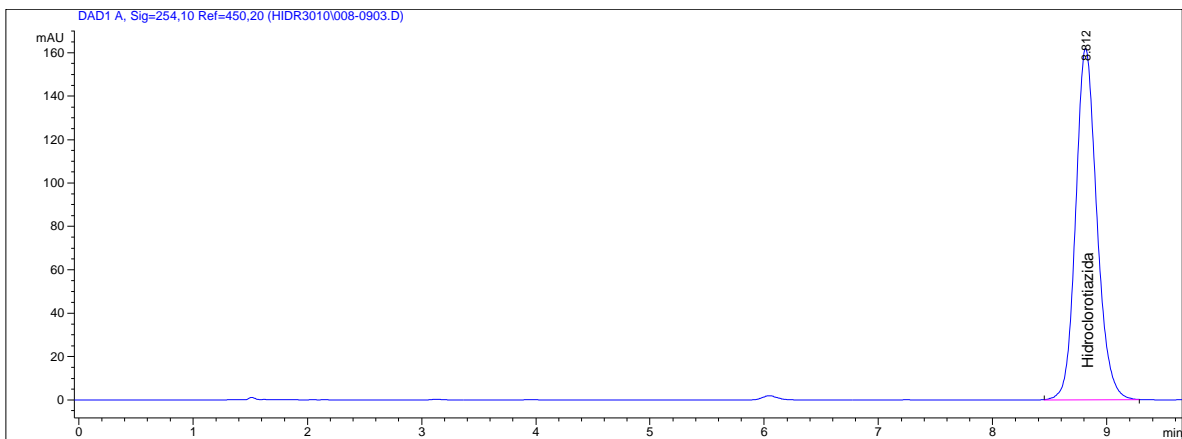
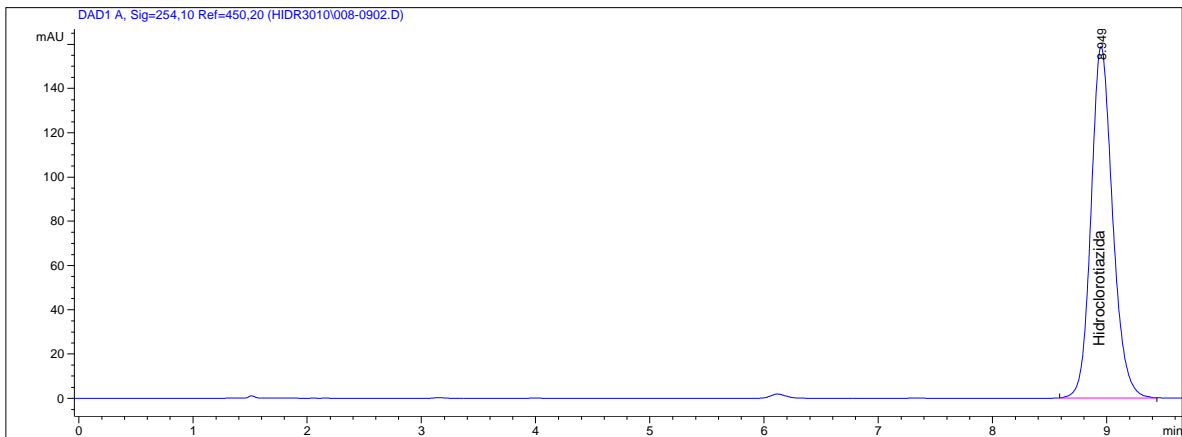
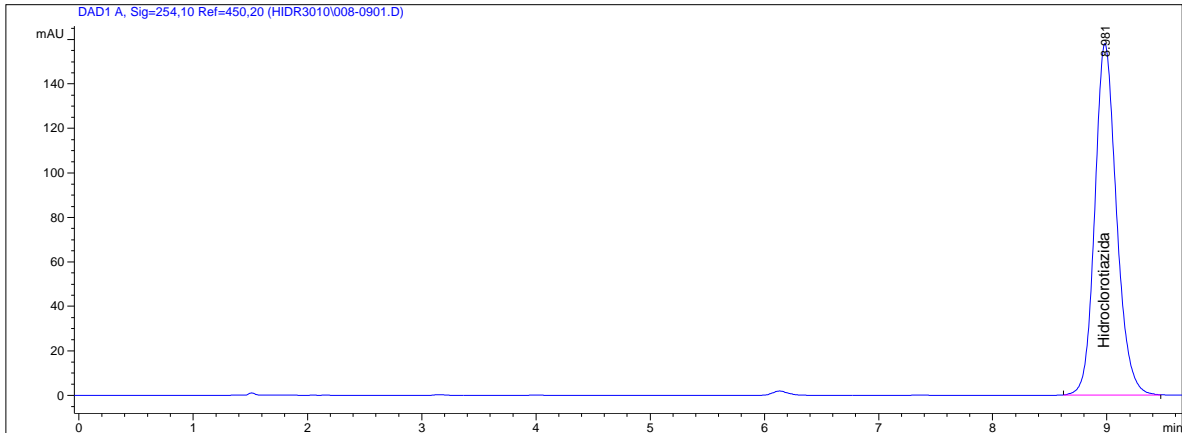
Resultado: 98,6% ou 49,3 mg/cápsula



MAN 4

Média da área sob o pico de 3 amostras = 110,0%

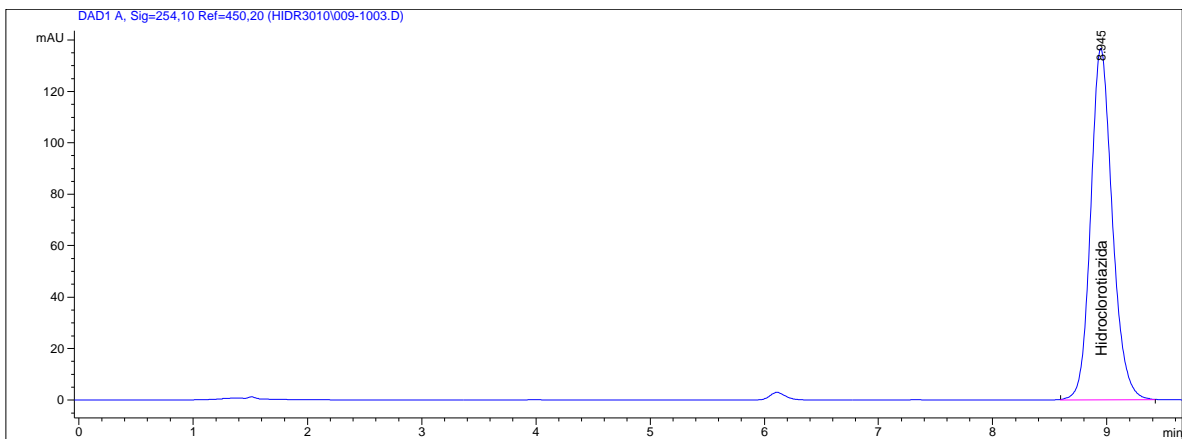
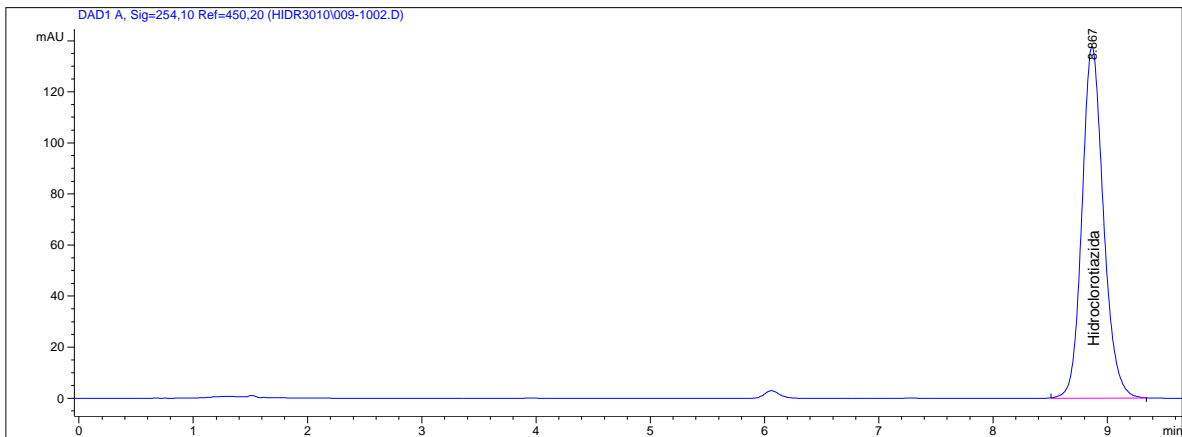
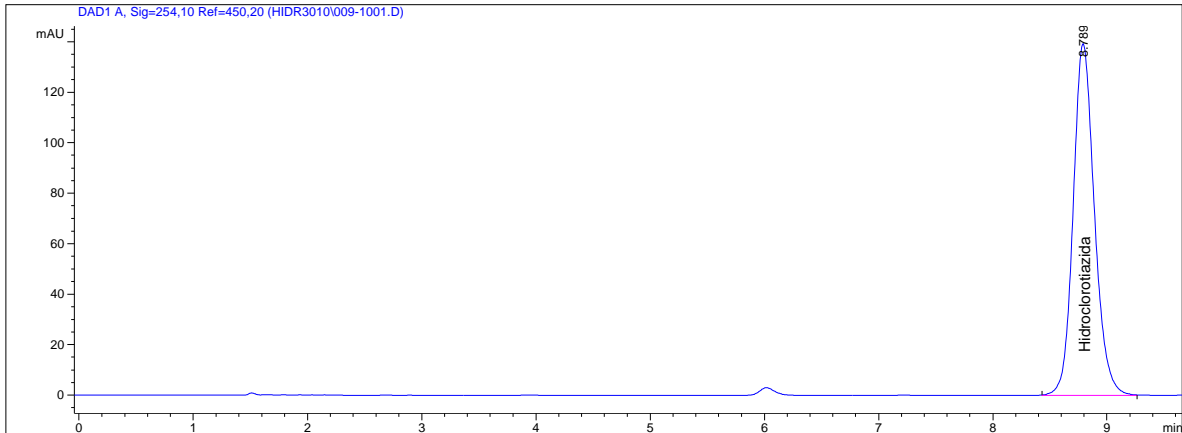
Resultado: 110,0% ou 55,0 mg/cápsula



MAN 5

Média da área sob o pico de 3 amostras = 94,6%

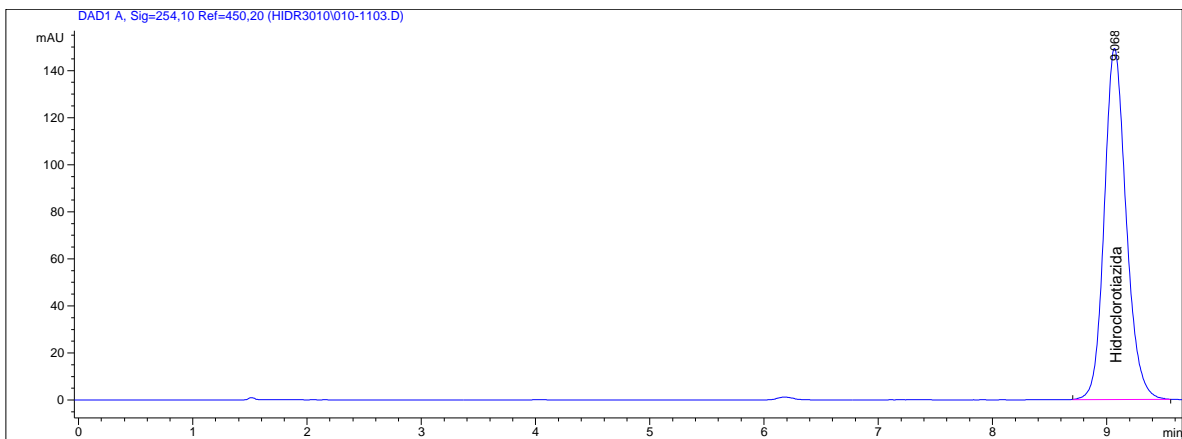
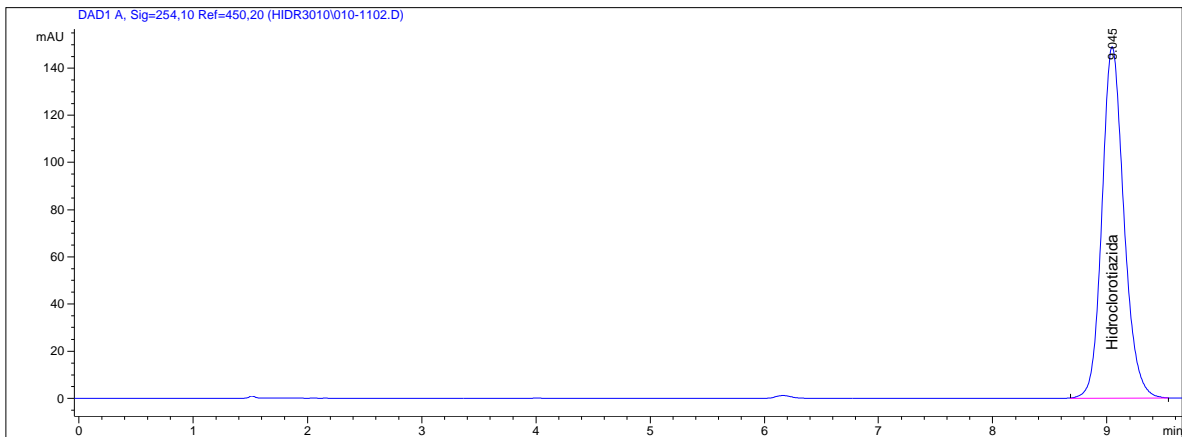
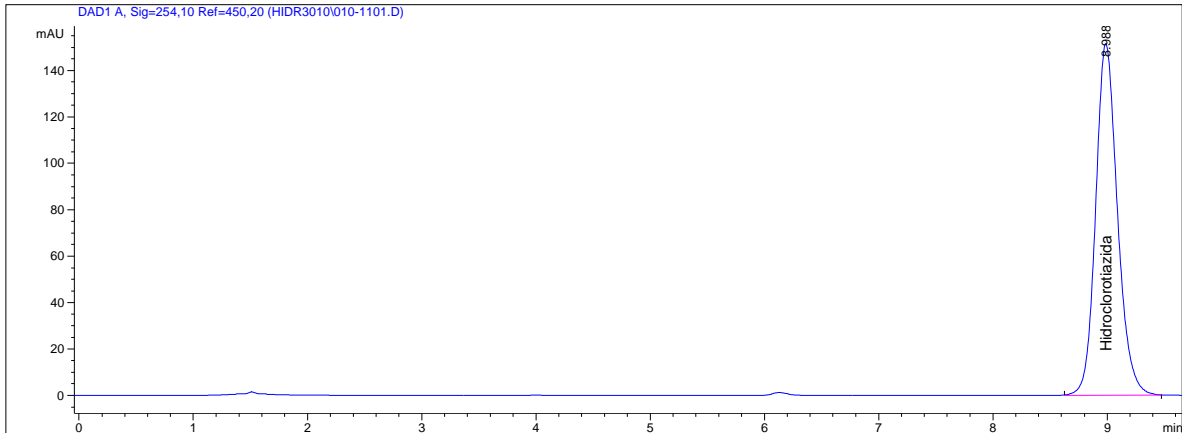
Resultado: 94,6% ou 47,3 mg/cápsula



MAN 6

Média da área sob o pico de 3 amostras = 105,2%

Resultado: 105,2% ou 52,6 mg/cápsula



5) Dureza

Tabela 14: Dureza (a média das 10 unidades testadas deverá ser maior que 30 N).

REF: APROVADO		GEN: REPROVADO		SIM: APROVADO	
AMOSTRA	FORÇA (EM N)	AMOSTRA	FORÇA (EM N)	AMOSTRA	FORÇA (EM N)
1	44	1	25	1	33
2	52	2	24	2	32
3	43	3	23	3	35
4	30	4	25	4	42
5	34	5	23	5	33
6	44	6	23	6	49
7	38	7	24	7	45
8	45	8	23	8	29
9	54	9	24	9	31
10	45	10	23	10	36
MÉDIA	42,94	MÉDIA	23,62	MÉDIA	36,38

6) Friabilidade

Tabela 15: Friabilidade a 25 r.p.m./ 1 minuto.

MEDICAMENTO	% DE FRIABILIDADE	TOLERÂNCIA	RESULTADO
REF	0,11	ATÉ 1%	APROVADO
GEN	0,15	ATÉ 1%	APROVADO
SIM	0,14	ATÉ 1%	APROVADO

7) Desintegração

Tabela 16: Desintegração de 6 unidades de cada amostra entre os industrializados.

MEDICAMENTO	TEMPO	RESULTADO
GEN	7'02"	APROVADO
SIM	1'41"	APROVADO
REF	1'30"	APROVADO

8) Custo

Tabela 17: Preços dos medicamentos estudados, considerando-se 30 unidades farmacêuticas, quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.

MEDICAMENTO	CUSTO	DIFERENÇA PARA O REF
REFERÊNCIA	R\$ 5,86	-----
GENÉRICO	R\$ 3,36	-42,66%
SIMILAR	R\$ 5,57	-4,94%
MAN 1 FOR	R\$ 13,50	130,37%
MAN 2 FOR	R\$17,00	190,10%
MAN 3 FOR	R\$ 12,50	113,31%
MAN 4 FOR	R\$ 10,00	70,64%
MAN 5 IPA	R\$ 5,50	-6,14%
MAN 6 IPA	R\$ 7,00	19,45%
MÉD MAN IPA	R\$ 6,25	6,65%
MÉD MAN FOR	R\$ 12,46	112,62%

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em função dos resultados apresentados, podemos ver que, em relação ao peso médio, desintegração e friabilidade, todos os lotes industrializados e manipulados foram considerados satisfatórios.

Os espectros do pico principal do cromatograma foram semelhantes em todas as amostras, demonstrando tratar-se do mesmo cromóforo (hidroclorotiazida), ou seja, teste de identificação positivo para todos os lotes analisados.

O lote do medicamento genérico analisado foi o único com alterações no teste de dureza, indicando menor resistência dessa amostra aos processos de embalagem, armazenamento e transporte.

A avaliação do teor (doseamento) também se mostrou satisfatória. Apenas um medicamento manipulado apresentou teor maior que o preconizado na Farmacopéia Brasileira (110%), mas dentro do limite aceito na Farmacopéia Americana.

Finalmente, no ensaio de dissolução em dois pontos é que podemos perceber a maior diferença entre os medicamentos manipulados e industrializados. Vemos um aumento da variabilidade da cedência nos lotes manipulados de 2 a 6, quando comparados com os industrializados, sendo que, no lote 5 existem duas unidades fora do padrão no primeiro tempo de dissolução e três unidades fora do padrão no segundo tempo de dissolução. No lote 5, portanto, deveriam ser feitos mais

dois estágios de dissolução para verificar se o medicamento encontra-se ou não próprio para o consumo. É importante aqui ressaltar, que as cápsulas utilizadas pelas farmácias são de diferentes fornecedores, e que o fato da cápsula “aderir” ou não mais precocemente e mais intensamente no fundo da cesta pode justificar a grande variação observada na cedência (dissolução dos manipulados).

As diferenças observadas quanto ao custo das diversas apresentações analisadas podem ser assim visualizadas:

- a obrigatoriedade do medicamento genérico ser, por lei, no mínimo, 30% mais barato que o de referência, fato confirmado pelo estudo (42,66%);
- a maioria dos medicamentos manipulados apresentou custo mais alto em relação ao medicamento de referência, sendo isso mais evidente nas farmácias da capital. Isso pode ser explicado pelo custo da matéria-prima que, por ser considerada de baixo custo no mercado, faz com que o processo de manufatura das cápsulas mais os invólucros e recipientes tornem mais caro o processo feito em pequena escala;
- algumas farmácias de manipulação provavelmente trabalham com margem de lucro maior, dependendo do público-alvo e da região em que se localiza na cidade;
- a farmácia de manipulação com o menor custo do mercado foi a que apresentou maiores problemas nos testes de dissolução.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os medicamentos similar e referência foram considerados de boa qualidade em todos os testes realizados.

O lote do medicamento genérico apresentou única alteração no teste de dureza, sendo importante questionarmos se essa diferença isolada pode ser responsável por uma possível “falta ou falha de qualidade” desse tipo de medicamento.

Em relação aos medicamentos manipulados, além da pequena diferença no teor de um lote (fora do padrão da Farmacopéia Brasileira, mas dentro do padrão da Farmacopéia Americana), 5 (cinco) dos 6 (seis) lotes apresentaram grande variabilidade na cedência (dissolução em dois pontos) em relação aos industrializados, sendo que um lote foi reprovado nessa primeira fase do Ensaio de Dissolução em Dois Pontos.

Os medicamentos manipulados apresentaram, nesse trabalho, custo maior, ao consumidor final, em comparação aos industrializados.

O medicamento manipulado de menor custo foi reprovado no teste inicial de dissolução de dois pontos.

Finalmente, vale aqui ressaltar que a biodisponibilidade do medicamento apresenta relação positiva com os testes de equivalência farmacêutica, mas que os

desenhos experimentais de bioequivalência também são necessários para considerá-lo intercambiável com o de referência.

7 RECOMENDAÇÕES

7 RECOMENDAÇÕES

Levando-se em consideração a relação custo-benefício, de acordo com as análises realizadas, recomendamos que o medicamento hidroclorotiazida seja utilizado em sua forma industrializada no mercado farmacêutico brasileiro.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN-JR, L. N. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. Lei Número 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 11 fev. 1999. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/banco/legislacao/lei9787.htm>>. Acesso em jun. 2005.

ANVISA. Resolução RDC Número 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de medicamentos em farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 08 jan. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em jun. 2005.

ANVISA. Resolução RDC Número 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**. Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em dez. 2006.

ANVISA. Resolução RDC Número 135, de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em jun. 2005.

ANVISA. Resolução RDC Número 135, de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em jun. 2005.

ANVISA. Resolução RDC Número 214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 dez. 2006. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em jan. 2007.

ANVISA. Consulta Pública Número 31, de 15 de abril de 2005. Consulta Pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 abr. 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em jun. 2005.

ANVISA. Resolução RE Número 483, de 19 de março de 2002. Aprova o Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata. **Diário Oficial da União**. Brasília, 20 mar. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em set. 2005.

ANVISA. **Fármacos manipulados têm sido consumidos cada vez mais.** Anvisa Divulga: artigos, entrevistas e relatórios. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos.htm>>. Acesso em fev. 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS (PRÓ GENÉRICOS). **Informações sobre medicamentos genéricos.** Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br>>. Acesso em: 27 jun. 2005.

ATTUY, G.; POSI, P. Laboratórios crescem pela primeira vez em 7 anos. **DCI.** 12 jan. 2005. Disponível em: <<http://www.febrafarma.com.br>>. Acesso em: 27 jun. 2005.

CAPRIGLIONE, L.; MENA, F. Regulamentação de farmácias magistrais é falha. **Folha de São Paulo,** São Paulo, 18 out. 2004. Disponível em: <http://www.febrafarma.org.br/areas/comunicacao/clipping_display.asp?id=3299>. Acesso em 07 mar. 2005.

FARMÁCIAS de manipulação crescem 73%. **Tribuna Digital.** São Paulo, 7 mar. 2005. Disponível em: <http://www.febrafarma.org.br/areas/comunicacao/clipping_display.asp?id=3427>. Acesso em 07 mar. 2005.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. Ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003, p. 216-232.

LOTUFO, P. A. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil: comparação com outros países. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 70, n. 5, p. 321-325, 1998.

MANSUR, A. P. et al. Trends in Death from Circulatory Diseases in Brazil Between 1979 and 1996. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 76, n. 6, p. 504-510, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estatísticas de mortalidade,** 2002. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: jun. 2005.

NACIF, M. A. L.; ABREU, E. S.; TORRES, E. A. F. S. Concordância do Sistema de Pontos para controle de colesterol e gordura no sangue. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 82, n. 5, p. 455-458, mai. 2004.

NASCIMENTO, I. Medicamento: Brasil tem um dos menores preços. **Gazeta Mercantil.** 03 dez. 2004. Disponível em: <<http://www.febrafarma.com.br>>. Acesso em: 27 jun. 2005.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH): NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). **ALLHAT Study Findings for Racial Sub-groups Show Diuretics Work Better than Newer Medicines for High Blood Pressure**. 05 apr. 2005. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov>>. Acesso em: 28 jun. 2005.

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

PINHEIRO, M. C. G. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA: Proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. Dissertação de mestrado, Fortaleza, 2004.

PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo “in vitro” das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 37, n. 1, 2001.

PITA, N. O. G.; PRATES, E. C.; FERRAZ, H. G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 40, n. 3, 2004.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 904 p.

REVISTA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - FEBRAFARMA). **Para Anvisa, mudanças no registro garantem qualidade e segurança dos medicamentos**. Disponível em: <<http://www.febrfarm.com.br>>. Acesso em: 27 jun. 2005.

REZENDE, A.J. et al. **Análise do comportamento dos preços de medicamentos: um estudo na cidade de São Paulo**. Disponível em: <<http://www.eac.fea.usp.br/congressosp/congresso3/trabalhos/267.pdf>>. Acesso em: fev. 2006.

SANTELLO, J. L. et al. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão leve e moderada: estudo multicêntrico brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 71, n. 5, p. 713-716, 1998.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Hipertensão – Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 122-159, 2004.

IV CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, São Paulo, 2004.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)