



**FACULDADE MARIA MILZA
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

NATALI OLIVEIRA DE SOUZA

**COMPARAÇÃO DA ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO HIDROCLOROTIAZIDA
ENTRE FORMAS DE ARMAZENAMENTO DOMICILIAR COM AS
ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE**

**GOVERNADOR MANGABEIRA – BA
2018**

NATALI OLIVEIRA DE SOUZA

**COMPARAÇÃO DA ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO HIDROCLOROTIAZIDA
ENTRE FORMAS DE ARMAZENAMENTO DOMICILIAR COM AS
ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da Faculdade Maria Milza- FAMAM, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Esp. Marcele Souza Magalhães

**GOVERNADOR MANGABEIRA - BA
2018**

Dados Internacionais de Catalogação

Souza, Natali Oliveira de

S279c Comparação da estabilidade do medicamento hidroclorotiazida entre formas de armazenamento domiciliar com as especificações do fabricante / Natali Oliveira de Souza. – Governador Mangabeira – Ba, 2018.
42f.

Orientadora: Prof^a Marcele Souza Magalhães

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, 2018.

1. Qualidade 2. Armazenamento domiciliar 3 Estabilidade
I. Magalhães, Marcele Souza. II. Título.

CDD 615.19

NATALI OLIVEIRA DE SOUZA

COMPARAÇÃO DA ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO HIDROCLOROTIAZIDA
ENTRE FORMAS DE ARMAZENAMENTO DOMICILIAR COM AS
ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE

Aprovado em ___/___/___

BANCA DE APRESENTAÇÃO

Profa. Esp. Marcele Souza Magalhães
Orientadora/FAMAM

Profa. Msc. Anny Carolinny Tigre Almeida Chaves
Faculdade Maria Milza

Profa. Dra. Carine Raisal Barbosa de Andrade
Faculdade Maria Milza

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro Mesquita
Faculdade Maria Milza

GOVERNADOR MANGABEIRA – BA

2018

Dedico este trabalho a Deus e minha família que sempre me apoiou e foi meu porto seguro diante todas as dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Para conseguir realizar esse grande sonho de ser farmacêutica, foram 5 anos de uma trajetória com muitos desafios e batalhas a serem vencidas. Agradeço primeiramente a Deus por ter me acompanhado, dando força e sabedoria porque Dele, e por Ele, e para Ele são todas as coisas. A meus pais que amo muito, Nelson e Mariney que sempre estiveram presentes, me apoiando e incentivando. Agradeço também ao meu noivo Emerson que foi compreensivo e teve paciência durante toda essa jornada. Aos meus sogros, cunhadas, padrinhos, avós e familiares por todo carinho. A tio João e tia Sonia que me acolheram com todo amor. A todos meus amigos, em especial a Thayne, Camila, Laís, Ariele, Luana, Ariana, Taila e todos da turma que sempre torceram por mim. A Irmão Zene, Conça e todos da igreja Batista pelas orações feitas a meu respeito. À toda farmácia Pague Menos, pelas amizades feitas e pelo aprendizado. A Marcos, Samila, Poliana, Vanessa e Gilberto por todo incentivo, oportunidade e ajuda no meu desenvolvimento profissional. A minha querida orientadora Marcele Magalhães por todo apoio e por ter acreditado em meu potencial. Enfim, muito obrigada a todos que fizeram parte dessa grande conquista!

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu”. (Eclesiaste 3:1)

RESUMO

Os medicamentos possuem condições obrigatórias de armazenamento que são estabelecidas pelo fabricante a fim da manutenção da qualidade. O uso inadequado associado a um mau acondicionamento doméstico dos medicamentos são fatores que podem corroborar com a ineficiência terapêutica do mesmo e levar a alterações do produto farmacêutico. Para que um medicamento seja apropriado para o uso é primordial que ele possua estabilidade, a qual dependerá de fatores intrínsecos e extrínsecos, como por exemplo, luminosidade, temperatura, umidade, fatores esses diretamente relacionados com o armazenamento. Em vista aos grandes malefícios que a falta de qualidade pode acarretar em um determinado produto farmacêutico será de grande importância abordar sobre a estabilidade do medicamento que é armazenado conforme as determinações do fabricante em contraposição aos que são estocados nos domicílios de forma incorreta. Neste contexto, esse trabalho teve como objetivo geral comparar a estabilidade do medicamento hidroclorotiazida 25 mg armazenado de forma incorreta com o mesmo fármaco respeitando as determinações descritas pelo fabricante. E como objetivos específicos: selecionar teoricamente os locais mais comuns para estocagem domiciliar; realizar os testes físico-químicos pertinentes para avaliação da qualidade; comparar a estabilidade do medicamento submetido a diferentes condições de armazenamento. Este trabalho é uma pesquisa descritiva, explicativa, baseada em uma abordagem qualitativa no qual realizou-se os testes físico-químicos: características organolépticas, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e umidade conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Percebe-se através dos resultados que houve uma diminuição no tempo de desintegração dos comprimidos armazenado no banheiro. Esse fato pode ser explicado pela umidade elevada do local de armazenamento. De posse dos resultados, conclui-se que os produtos analisados estocados em áreas diferentes durante o tempo estudado não apresentaram mudanças significativas, porém podem vir a contribuir para a perda de estabilidade do medicamento à longo prazo podendo levar a perda de eficácia terapêutica do medicamento.

Palavras-chave: Qualidade. Armazenamento. Domiciliar. Estabilidade.

ABSTRACT

Medicines have mandatory storage conditions that are set by the manufacturer for quality maintenance. The inadequate use associated with poor packaging of the medicines are factors that can corroborate with the therapeutic inefficiency of the same and lead to changes in the pharmaceutical product. In order for a drug to be appropriate for its use, it is paramount that it has stability, which will depend on intrinsic and extrinsic factors, such as luminosity, temperature, humidity, factors directly related to storage. In view of the great harm that the lack of quality can cause in a particular pharmaceutical product will be of great importance to address on the stability of the drug that is stored according to the determinations of the manufacturer as opposed to those that are stocked in the wrong way. In this context, this study aimed to compare the stability of the 25 mg hydrochlorothiazide drug stored incorrectly with the same drug in accordance with the determinations described by the manufacturer. And as specific objectives: to select theoretically the most common places for home storage; perform the relevant physico-chemical tests for quality assessment; compare the stability of the drug under different storage conditions. This work is a descriptive research, with an experimental analysis, based on a qualitative approach in which physical-chemical tests were carried out: organoleptic characteristics, average weight, hardness, friability, disintegration and humidity according to the methodology described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. It is noticed from the results that there is no disintegration time of the tablets stored in the bathroom. This fact can be explained by the high health of the storage site. It is concluded that the analyzed products stored in different areas during the time studied did not present significant changes, but may contribute to the loss of stability of the drug in the long term and may lead to loss of therapeutic efficacy of the drug.

Keywords: Quality. Storage. Home. Stability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química da hidroclorotiazida	14
Figura 2- Reação de hidrólise da Hidroclorotiazida	16
Figura 3- Termohigrômetros utilizados no banheiro (A), quarto (B) e cozinha (C) ...	25
Figura 4- Aspecto visual das amostras de Hidroclorotiazida	29
Figura 5- Teste de dureza realizadas nas amostras de Hidroclorotiazida	31
Figura 6- Teste de friabilidade das amostras de Hidroclorotiazida	32
Figura 7- Teste de desintegração das amostras de Hidroclorotiazida	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Registros diários de temperatura e umidade nos locais armazenados: cozinha, banheiro e quarto.....	25
Tabela 2- Resultados das características organolépticas das amostras expostas no banheiro.....	29
Tabela 3- Resultados das características organolépticas das amostras expostas na cozinha.....	30
Tabela 4- Resultados das características organolépticas das amostras expostas no quarto.....	30
Tabela 5- Resultados encontrados na análise de peso médio.....	30
Tabela 6- Resultados encontrados na análise de dureza.....	31
Tabela 7- Resultados encontrados na análise de friabilidade.....	32
Tabela 8- Resultados encontrados na análise de desintegração.....	34
Tabela 9- Resultados encontrados na análise de umidade.....	35

LISTA DE SIGLAS

BPF- Boas Práticas de Fabricação;

HAS- Hipertensão Arterial sistêmica;

IECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Kgf- Kilograma força

mg- Miligrama

PSS- pressão sanguínea sistólica;

PSD- pressão sanguínea diastólica;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS	13
2.1.1 Influência da temperatura.....	14
2.1.2 Influência da umidade.....	14
2.1.3 Influência da luminosidade	15
2.2 ARMAZENAMENTO DOMÉSTICO.....	16
2.3 DIURÉTICOS	17
2.4 HIDROCLOROTIAZIDA	18
2.5 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.....	20
2.6 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO ARMAZENAMENTO	22
3 METODOLOGIA	24
3.1 TIPO DE ESTUDO	24
3.2 LOCAL DO ESTUDO	24
3.3 AMOSTRAGEM	24
3.4 MÉTODO ANALÍTICO.....	26
3.4.1 Características organolépticas	26
3.4.2 Peso médio	26
3.4.3 Dureza.....	26
3.4.4 Friabilidade	27
3.4.5 Desintegração.....	27
3.4.6 Umidade.....	28
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Dessa forma, o armazenamento e conservação dos medicamentos são fundamentais para garantia da qualidade e estabilidade dos mesmos. Assim, a indústria farmacêutica através de estudos prévios de estabilidade estabelece a forma correta de armazenamento que garanta a integridade e o efeito terapêutico desejado do fármaco. Visto isso, esse estudo justifica-se devido ao fato de usuários terem práticas de armazenamento de medicamentos em ambientes com umidade e temperatura inadequadas, que pode levar a degradações e alterações do produto (BALK et al., 2015).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é classificada como um problema de saúde pública que possui uma alta prevalência e uma pequena taxa de controle, favorecendo desta maneira, a morbidade e mortalidade cardiovascular (MORAES; AVEZUM, 2012 *apud* SILVA et al., 2016).

Uma forma capaz de reduzir e controlar a morbidade e a mortalidade cardiovascular provocadas pela hipertensão é através do tratamento não medicamentoso que é realizado com algumas alterações no estilo de vida (KOHLMANN, 1999). Porém, quando a pressão sanguínea sistólica (PSS) se encontra maior que 140mmHg e a pressão sanguínea diastólica (PSD) maior que 90 mmHg se faz necessário que seja utilizado o tratamento farmacológico de forma concomitante (HOWLAND; MYCEK, 2007). Alguns fatores apresentam grande importância para escolha do tratamento medicamentoso da hipertensão arterial como: presença de fatores de risco, lesão de órgão alvo e/ou doença cardiovascular estabelecida, risco cardiovascular (JAMES et al., 2014).

Existem seis classes de medicamentos que, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), são utilizadas para tratamento da hipertensão arterial, sendo eles: inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Contudo, a classe de anti-hipertensivos que são utilizados com maior frequência é a dos diuréticos, sendo que existem ainda quatro subclasses, as quais estão divididas, que são: diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, diuréticos que bloqueiam canais de sódio nos túbulos coletores e os inibidores competitivos da aldosterona (MARTELLI et al., 2008).

Um dos diuréticos tiazídicos mais utilizado é a Hidroclorotiazida, que tem a função de reduzir a pressão arterial através da eliminação do sódio juntamente com a água, provocando assim a diminuição do volume extracelular e, conseqüentemente, promovendo a diminuição do débito cardíaco e o fluxo sanguíneo renal (HOWLAND; MYCEK, 2007).

Nos dias atuais, os medicamentos auxiliam não apenas na cura de doenças como também na melhoria da qualidade de vida de inúmeras pessoas (GODOY, 2012). Para que um medicamento seja apropriado para o uso é primordial que ele possua estabilidade, a qual dependerá de alguns fatores intrínsecos- que estão relacionados com processos produtivos- e os fatores extrínsecos- que compreendem os fatores ambientais, como luminosidade, temperatura, umidade, fatores esses diretamente relacionados com o armazenamento do medicamento (RIBEIRO; HEINECK, 2010).

Conforme BALK et al. (2015, p. 233): “A vasta oferta de medicamentos, a falta da atenção farmacêutica referente ao modo de armazenamento dos mesmos e a má conservação podem afetar as características do fármaco”.

Em vista aos grandes malefícios que a falta de estabilidade pode acarretar em um determinado medicamento será de grande importância abordar sobre a qualidade do medicamento que é armazenado conforme as determinações do fabricante em contraposição aos medicamentos que são armazenados de forma incorreta. Paralelamente a isso, o trabalho também visa pontuar como o farmacêutico poderá contribuir diante as situações citadas.

Diante do exposto, elabora-se a seguinte pergunta problema: o medicamento hidroclorotiazida 25mg apresenta perda de estabilidade quando não são cumpridos os requisitos de armazenamento pré-determinados pelo fabricante?

Este estudo teve como objetivo geral: Comparar a estabilidade do medicamento hidroclorotiazida 25 mg armazenado de forma incorreta com o mesmo fármaco, respeitando as determinações descritas pelo fabricante com relação ao armazenamento. E como objetivos específicos: selecionar teoricamente os locais mais comuns para estocagem domiciliar; realizar os testes físico-químicos pertinentes para avaliação da qualidade e comparar a estabilidade do medicamento submetido a diferentes condições de armazenamento.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS

Segundo Storpirtis et al., (2008), o armazenamento é a disponibilização de produtos de forma organizada e com conhecimentos específicos de uma área técnica. Dessa forma, necessariamente o armazenamento envolve atividade de conservação racional dos medicamentos e é então um fator fundamental para que o tratamento farmacológico seja eficaz.

A estabilidade de um medicamento pode estar relacionado diretamente com a forma que é armazenado e conservado, uma vez que para que tal medicamento exerça o efeito terapêutico desejado faz-se necessário que este apresente em perfeitas condições. Quando a qualidade do medicamento é afetada, uma consequência disso é a diminuição da substância ativa na corrente sanguínea, comprometendo o efeito terapêutico. Com isso, surge a necessidade de tais medicamentos serem acondicionadas de maneira correta preservando dessa forma as propriedades físico-químicas destes (PINHEIRO, 2004).

Storpirtis et al. (2008, p.154) afirmam que,

Todos os produtos devem ser armazenados em condições ambientais ideais para que mantenham inalteradas suas propriedades. No caso de medicamentos, essas condições devem ser rigorosamente estipuladas e monitoradas. A utilização do medicamento dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante não garante sua eficácia, uma vez que, se forem mantidos em condições inadequadas de estocagem, podem ter suas estabilidades alteradas.

Para que o mecanismo de ação e as propriedades relacionadas aos medicamentos sejam mantidas, estes devem apresentar-se dentro da estabilidade. Contudo, essa estabilidade pode ser afetada tanto por fatores externos como também internos. Os fatores externos estão relacionados com o ambiente, transporte e forma de armazenamento. Já com relação aos fatores internos a estabilidade do fármaco pode ser perdida de forma antecipada por alguns fatores como, presença de oxigênio, luz solar, umidade, temperatura e radiação. Para os comprimidos em geral alguns sinais de alterações físicas são: fragmentação, perda

excessiva de pó, quebras, manchas, alteração na coloração e fusão (WANNMACHER et al., 2007; PINHEIRO, 2004).

2.1.1 Influência da Temperatura

Dentre os vários fatores extrínsecos que podem influenciar na estabilidade dos medicamentos, a temperatura é o mais importante deles, pois ao elevar ou diminuir a temperatura de armazenamento dos medicamentos pode-se aumentar a degradação química, e conseqüentemente, a perda da qualidade do produto. Atualmente, diversos equipamentos são capazes de monitorar de forma eficiente a temperatura do ambiente de armazenamento. Esse monitoramento torna-se fundamental uma vez que a qualidade do produto pode ser afetada quando acondicionado em locais inadequados (KOMMANABOYINA et al., 1999; MONTELEONE et al., 2017).

A temperatura promove aumento da velocidade das reações, e segundo Yoshioka e Stella (2002), é com as temperaturas mais elevadas que a maioria das reações ocorre com mais velocidade em comparação com as temperaturas mais baixas. Uma vez que a velocidade de uma reação é duplicada ao aumentar em 10°C a temperatura, algumas formulações são exceções para tal regra, dessa forma fazendo-se necessário os estudos de estabilidade para cada formulação.

Para Gil et al., (2010), existe uma quantidade mínima de energia que é necessária para que ocorra as colisões entre as moléculas e conseqüentemente as reações sejam favorecidas, essa energia é chamada de energia de ativação. Além de acelerar as reações químicas a temperatura é capaz de causar a evaporação, fazendo com que ocorra concentração ou sedimentação do ativo no medicamento.

2.1.2 Influência da Umidade

Segundo Storpiritis et al. (2008), a umidade elevada pode ocasionar reações como hidrólises ou alterar as características e propriedades de alguns medicamentos que são higroscópicos. Os medicamentos na forma farmacêutica comprimidos, cápsulas gelatinosas ou pó são muito susceptíveis a absorver umidade, alterando suas características e tornando-os impróprios para consumo.

Além disso, a umidade pode favorecer o crescimento e aparecimento de microrganismos como fungos e bactérias, e conseqüentemente, o desencadeamento de reações químicas e alterações microbiológicas. O medicamento quando armazenado em locais inadequados (úmidos) pode sofrer modificações como alterações de cor, odor, sabor e consistência (BRASIL, 2002).

Consoante, Pinheiro (2004) afirma que além de facilitar o surgimento de fungos e bactérias, o alto índice de umidade tem a capacidade de alterar propriedades como odor, sabor e também a consistência. As formas farmacêuticas sólidas, por exemplo, as cápsulas de gelatina são capazes de absorverem umidade com isso devem ser armazenadas distante de paredes ou solo e não deve ficar muito tempo em contato com o ar atmosférico que pode apresentar elevado índice de umidade.

2.1.3 Influência da Luminosidade

Apesar da maioria das moléculas serem reativadas a certas condições de luminosidade, nem todas são sensíveis a alterações durante condições normais de armazenamento e utilização. As radiações luminosas podem desencadear reações de decomposição de fármacos funcionando como energia de ativação. Algumas moléculas não têm a capacidade de absorver a luz solar ou artificial, mas são extremamente sensíveis a radiações com comprimento de onda menor e essas radiações são capazes de quebrar ligações, através de isomerização, racemização e diversos outros processos (MURAKAMI et al., 2009).

Segundo Gil et al. (2010) a luz pode causar decomposição tanto química quanto física, podendo ainda em alguns casos provocar reações fotoquímicas, e para algumas substâncias que são vulneráveis pode-se considerar este fator como intrínseco. A fotodecomposição é um mecanismo complexo e pode ocorrer por meio de processo hidrolíticos, oxidativos ou outros tipos de reações secundárias. As substâncias fotossensíveis são geralmente acondicionadas em frascos âmbar ou opacos ou em embalagens de alumínio e armazenados em ambientes escuros para evitar a fotodecomposição.

Algumas reações químicas podem também alterar a estabilidade dos medicamentos quando os raios solares são incididos diretamente nos

medicamentos. A reação de oxi-redução pode também ocorrer, contudo os efeitos da luminosidade dependem de alguns fatores como tempo de exposição, grau de intensidade e fonte de luz (BRASIL, 2002).

No momento da formulação dos medicamentos são feitos ainda estudos de fotoestabilidade que têm como finalidade demonstrar que a exposição à luz não resulta em alterações significativas no produto. Nesse estudo as amostras são expostas a aproximadamente 1,2 milhões de luz. Hora, integrados a uma energia ultra-violeta próxima de 200 watt horas/m². E para finalizar e a depender das alterações obtidas durante o estudo a indústria deve optar por rótulos ou embalagens especiais que protejam o medicamento da exposição à luz de forma que assegure a estabilidade do medicamento durante o prazo de validade sugerido (MORETTO; CALIXTO, 2012).

2.2 ARMAZENAMENTO DOMÉSTICO

O armazenamento domiciliar de medicamentos deve ser realizado de acordo com informações que são fornecidas pelos fabricantes, uma vez que cada um dos medicamentos possui características e propriedades, que a depender da forma de armazenamento podem ser perdidas, quando este é realizado de forma inadequada. Cada medicamento possui propriedades químicas, físicas e também microbiológicas que variam de acordo com a forma farmacêutica (YOKAICHIYA et al., 2011).

O hábito de armazenar medicamentos em residências apresenta risco tanto com relação a instabilidade quando são armazenados de forma incorreta quanto para o incentivo da automedicação, o que gera risco por ser um fator potencial para a intoxicação medicamentosa (BRUM et al., 2007).

De acordo com Balk et al., (2015), o armazenamento de medicamentos em domicílios tornou-se comum, contudo essa prática apresenta um risco potencial para o aparecimento de agravos a saúde. Os medicamentos são armazenados em diversos locais nas residências como, por exemplo: em gavetas, pias, dentro de armários e caixas e até mesmo dispensas e, muitas vezes a forma de armazenamento recomendada pelo fabricante é ignorado, sendo que o tempo de armazenamento após abertura e a exposição a luz solar e artificial, umidade e elevadas temperaturas, são os mais frequentes erros cometidos pelos pacientes.

Ribeiro e Heineck (2010), afirmam que os locais mais usados para armazenar medicamentos em residências são: o quarto, a cozinha, a sala e o banheiro. Consoante, Milanez et al., (2013), afirmam que os principais locais de armazenamento de medicamentos na residência são: cozinhas, seguido de dormitórios, situações que podem comprometer a estabilidade do produto se não cumpridas suas especificações.

Esse armazenamento nas residências deve também seguir algumas regras, sendo que quando realizado de forma inadequada pode afetar as características dos compostos ativos presentes nas formulações e podem também gerar acúmulo de medicamentos nos domicílios que conseqüentemente podem gerar riscos à saúde. A orientação tanto com relação à forma de utilização quanto à conservação e riscos da automedicação são imprescindíveis no momento da dispensação (PINTO, 2016).

2.3 DIURÉTICOS

Os diuréticos são fármacos que além de promoverem a excreção hidrossalina, influenciam diretamente no grau de perfusão renal, o que faz com que eles sejam prescritos com cautela e obrigatoriamente deve ser ajustada a dosagem em casos de insuficiência renal. Em alguns casos faz-se necessário a administração de suplementos e até mesmo a associação com medicamentos antagonistas da excreção de íons, visto que os diuréticos têm poder de causar espoliações nos íons potássio, sódio, cloreto, magnésio (PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO, 2012).

Os diuréticos podem ainda ser classificados em quatro grupos. Os diuréticos de alça que são capazes de diminuir a reabsorção ativa no segmento ascendente na alça de Henle bloqueando o cotransportador de cloretos, sódio e potássio que se localiza na membrana luminal das células epiteliais. Com o bloqueio do cotransportador os diuréticos de alça elevam o débito urinário de sódio, potássio e cloreto, além de outros, e também a água, sendo que esse mecanismo tem duas razões para ocorrer uma vez que esses elevam a quantidade de solutos liberados nas partes distais dos néfrons (MARTELLI et al., 2008).

Segundo Batlouni (2009), os diuréticos tiazídicos são utilizados para tratamento da HAS há 40 anos, e atualmente eles ainda são uma das cinco classes de anti-hipertensivos de primeira linha. Em virtude da eficácia terapêutica e do baixo custo, os diuréticos ainda são a classe de fármacos anti-hipertensivos mais

utilizados, apesar de possuírem diferenças entre si com relação tanto ao local de ação do néfron quanto à duração.

Os diuréticos tiazídicos atuam inibindo o transporte de sódio e cloro da membrana da parte proximal do túbulo contorcido distal, diminuindo o volume plasmático e extracelular, e gerando natriurese, que conseqüentemente causa diurese, uma vez que a excreção aumentada de sódio acontece por conta do aumento da perda de água. Com a utilização crônica do medicamento, o volume plasmático retorna parcialmente ao normal e, como consequência, reduz a resistência vascular periférica. Dentre os diuréticos, a Indapamida, a Clortalidona e a Hidroclortiazida são os mais utilizados tanto em conjunto com outros medicamentos, quanto em monoterapia (PIMENTA, 2008; MARTELLI et al., 2008).

Os diuréticos tiazídicos tem uma característica peculiar que além de serem eficazes por via oral, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e são excretados pela urina, por meio da secreção tubular (PIMENTA, 2008).

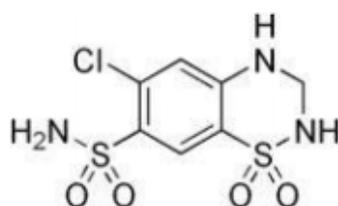
O efeito da classe dos inibidores competitivos da aldosterona se dá porque eles competem com esse hormônio pelos sítios receptores presentes nas células epiteliais do túbulo coletor cortical, diminuindo a absorção de sódio e potássio. Como consequência desses fatores, o sódio permanece nesse túbulo gerando aumento da excreção de água e sódio, atuando como diurético osmótico. Eles são comumente referidos como diuréticos poupadores de potássio uma vez que a secreção de potássio pelos túbulos é bloqueada isso por conta do efeito da aldosterona que é bloqueado, com isso há diminuição da secreção desse íon e, conseqüentemente, aumento da sua concentração no líquido extracelular (LONGO et al., 2011).

2.4 HIDROCLOROTIAZIDA

A Hidroclorotiazida (Figura 1) é um fármaco com nome químico 6-cloro-3,4-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido, fórmula molecular $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ e peso molecular de 297,74g/mol. Sua faixa de fusão é entre 266 a 270°C, apresentando-se sob a forma de pó cristalino e sua coloração pode variar de branco a amarelado. Em água é praticamente insolúvel, sendo solúvel apenas em acetona, etanol e algumas soluções alcalinas diluídas (BRASIL, 2010b). Deve ser armazenada entre 15°C a 25°C (BRASIL, 2010b) e quando mantida a temperatura

ambiente durante cinco anos, a degradação não é considerável (LUND, 1994). A hidroclorotiazida possui uma excelente estabilidade no estado sólido (DESAI et al., 1996).

Figura 1: Estrutura química da hidroclorotiazida



Fonte: GOODMAN, 2005

Pertence ao grupo dos diuréticos tiazídicos, sendo que os fármacos desse grupo possuem uma estrutura tiazídica, que tem como mecanismo de ação inibir o cotransporte de cloreto de sódio. Não há no mercado nenhuma tiazida isolada, contudo a hidroclorotiazida é comumente associada a um anti-hipertensor ou outro diurético. Fármaco de ação curta, a hidroclorotiazida tem seu efeito máximo em aproximadamente quatro a seis horas e dura de oito a doze horas na corrente sanguínea (RANG et al., 2004; PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO, 2012).

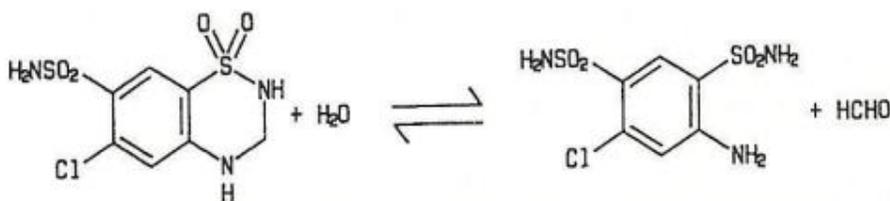
De acordo com Korolokovas (2007), as tiazidas pertencem ao grupo dos saluréticos que são os diuréticos que tem a capacidade de inibir a reabsorção de cloreto, sódio, e água, aumentando a excreção de íons de bicarbonato pela via urinária. Os diuréticos tiazídicos aumentam a secreção de aldosterona e da renina plasmática e como consequência gera diminuição do nível de potássio no sangue.

A hidroclorotiazida por apresentar baixo custo e eficácia terapêutica pode ser utilizada não só no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, como também no tratamento de hipercalemia, doenças hepáticas, edema renal e diabetes insípido nefrogênico. A sua utilização em conjunto com os bloqueadores dos canais de cálcio pode causar alguns efeitos adversos, como arritmias ventriculares, tontura e também hiperglicemia (SILVA et al., 2015).

Segundo Ventura (2011), a estabilidade da Hidroclorotiazida é maior em formulações sólidas isso porque essa substância em soluções aquosas sofre hidrólise e conseqüentemente forma tanto o formaldeído quanto o 4-amino-6-cloro-

m-benzeno dissulfonamida (amina livre) e essa reação pode ainda ser catalisada com a presença de luminosidade (Figura 2). Como a hidroclorotiazida é facilmente degradada em formas farmacêuticas como cápsulas e gotas, tornando tais formas farmacêuticas inviáveis visto que nelas há a capacidade de hidrólise, uma vez que os medicamentos só podem conter no máximo 1% de aminas por conta da toxicidade de tais compostos.

Figura 2- Reação de hidrólise da Hidroclorotiazida



Fonte: VENTURA (2017)

2.5 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

De acordo com Leite (2003), o termo estabilidade está relacionado com a extensão na qual o produto mantém, durante o prazo de validade, condições especificadas pelo fabricante possuindo as mesmas características de quando foi fabricado.

Para Gil et al., (2010) a estabilidade de medicamentos está relacionada à capacidade dos constituintes ativos presentes nas formulações resistirem a reações químicas. Apesar de todos os fármacos estarem predispostos a sofrer decomposição química ou física, existem algumas classes de medicamentos que são mais frágeis e tendem a sofrerem mais decomposição mesmo em condições amenas. A estabilidade das formas farmacêuticas sólidas pode ser afetada pela umidade, luz, oxigênio e temperatura quando ocorre o armazenamento inadequado, no entanto, não é só a estabilidade que pode ser afetada, como também a biodisponibilidade do medicamento.

Além disso, no processo de desenvolvimento dos medicamentos são realizados estudos de estabilidade acelerados em que são avaliados o efeito da temperatura sobre a velocidade de degradação e a partir desse estudo é possível

determinar se o medicamento suporta elevadas condições de temperatura e umidade (POMBAL et al., 2010).

Para Santos (2012), o principal objetivo do estudo de estabilidade acelerada consiste em adiantar o processo de degradação, seja ela química ou física a elevadas condições de temperatura, umidade e em alguns casos luz e outros fatores capazes de influenciar na estabilidade dos medicamentos. Nesse estudo, as amostras são armazenadas a uma temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e a umidade relativa de $75\% \pm 5\%$ por um período de 6 meses. Tanto os resultados do estudo de estabilidade acelerado quanto o do estudo de longa duração preveem os efeitos da exposição em ambientes com condições não aceleradas e também as exposições curtas que podem ocorrer durante o transporte dos medicamentos.

De acordo com Santos (2012), a temperatura influencia diretamente na velocidade em que as reações ocorrem. Isso porque para cada aumento de 10°C na temperatura de armazenamento é capaz de duplicar ou triplicar a velocidade de reação. Na prática quando há hidrólise de um fármaco conseqüentemente há diminuição do princípio ativo e aumento dos produtos de degradação.

Pinheiro (2004) afirma que para evitar a instabilidade dos medicamentos é necessário não só um armazenamento correto como também uma boa conservação destes, mantendo-os sempre em sua embalagem original para que desta forma eles estejam protegidos dos fatores externos, além de facilitar sua identificação e verificação do prazo de validade.

Dessa forma, antes de um medicamento ser lançado ao mercado, a indústria farmacêutica realiza diversos testes para avaliar a conformidade desse novo medicamento com possíveis mudanças, de acordo com o local que será distribuído, e nessa avaliação é dado um enfoque nas especificações microbiológicas e físico-químicas verificando a estabilidade do medicamento, sendo que a principal finalidade de tais ensaios é regulamentar e observar as possíveis mudanças que podem ocorrer com o medicamento quando este é exposto em condições adversas seja de umidade, temperatura ou luminosidade (MEIRELLES, 2014).

Os fatores extrínsecos são capazes de afetar a estabilidade física dos medicamentos adiantando o processo de decomposição química do fármaco. Os principais processos de degradação química que podem afetar a estabilidade do medicamento são reações fotoquímicas, hidrólise, oxidação, isomerização e polimerização. O grau de vulnerabilidade de um fármaco frente a uma reação

química é chamado de fator intrínseco de estabilidade e esse fator pode ainda estar relacionado a propriedades físico-químicas como, por exemplo, coeficiente de solubilidade e ponto de fusão. Fármacos que são derivados de ácidos carboxílicos como lactonas, carbamatos, ésteres, imida, amida e lactamas são vulneráveis a quebra hidrolítica (GIL et al., 2010).

De acordo com Storpirtis et al. (2008), alguns mecanismos que podem afetar a estabilidade dos medicamentos são: reações de hidrólise, que envolve o ataque de moléculas de água a grupos funcionais presentes na estrutura do fármaco, provocando instabilidade e; reações de oxido-redução, que envolve a permuta de elétrons entre as moléculas. A presença de oxigênio atmosférico geralmente caracteriza um fator importante para ocorrência desse tipo de reação e a fotólise ou fotodegradação, que é a reação dos compostos do fármaco com a luz, quanto mais intensa e próxima a fonte de luz, maior a velocidade da reação.

2.6 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO ARMAZENAMENTO

Dentre algumas funções exercidas pelo farmacêutico, é considerada crucial a atenção farmacêutica no momento da dispensação do medicamento, pois é fundamental a orientação do mesmo em relação principalmente na informação do armazenamento destes já que a eficácia, a qualidade e a conservação destes depende de um armazenamento correto (PINTO, 2016).

Conforme Menezes e Sá (2010, p.154): “A Atenção Farmacêutica (AtenFar) foi reconhecida no Brasil como uma estratégia de atuação social e multidisciplinar do farmacêutico junto ao paciente e à sociedade.” A atenção farmacêutica está baseada em um conjunto de ações relacionadas à promoção, proteção e recuperação da saúde individual e também coletiva. Nessa prática, o medicamento é tido como um insumo essencial e visa principalmente o acesso e o uso racional deste (BRASIL, 2004).

Gomes e Reis (2006, p.247) afirmam que,

Para que o medicamento mantenha todas as suas características durante o seu período de uso, o paciente deve ser orientado quanto à maneira correta de guarda-lo. Algumas observações importantes que devem ser repassadas ao paciente são: a) manter o medicamento em sua embalagem original, e se o medicamento se apresentar em uma embalagem secundária, além da embalagem primária, ela deve ser mantida, pois muitas vezes sua função é proteger o medicamento da ação da luz; b) conservar em frascos bem

fechados, pois isso impede contato do medicamento com a umidade do ar e oxigênio atmosférico ;c) guardar o medicamento em local fresco e arejado, evitando os armários de banheiro, pois as condições de temperatura e umidade nesses locais muitas vezes se assemelham às condições utilizadas para a degradação acelerada dos fármacos.

Para que um medicamento seja utilizado com segurança faz-se necessário um balanço de seu inerente potencial de risco atrelado a corretas prescrição (duração, doses, horários e intervalos), administração, armazenamento de acordo com a forma farmacêutica em questão, terminando com a adesão do paciente ao tratamento. Contudo o principal motivo para que os medicamentos sejam estocados nas residências é a falta de adesão(BALK et al., 2015).

Rosse et al., (2011) afirma que armazenar medicamentos nos domicílios acaba revelando uma das formas de autonomia leiga no momento da automedicação. Além de que nem sempre as pessoas recordam qual a finalidade de determinados medicamentos e acabam utilizando-os de maneira incorreta. Outro perigo ao armazenar medicamentos é que quando o medicamento vence ou está inapropriado para o uso, eles são descartados de maneira incorreta.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Para o presente trabalho foi realizada uma pesquisa descritiva, explicativa baseada em uma abordagem qualitativa no qual foram realizados testes físico-químicos nos comprimidos de Hidroclorotiazida comparada às diferentes condições de armazenamento domiciliar.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

As análises foram realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico de uma indústria farmacêutica localizada em Santo Antônio de Jesus-BA. Esta empresa produz medicamentos e cosméticos de diversas apresentações, a saber: semissólidas (pasta d'água, cremes, gel), líquidas (soluções, xaropes, emulsões e loções) e sólidas (comprimidos, cápsulas duras, comprimidos revestidos e pós), seguindo as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

3.3 AMOSTRAGEM

Para as análises físico-químicas dos comprimidos foram utilizadas 03 amostras de comprimidos contendo 25 mg de hidroclorotiazida com 30 comprimidos/cada, oriundas de uma farmácia em Santo Antônio de Jesus-BA.

Todas as amostras foram do mesmo laboratório, mesmo lote e se encontravam dentro do prazo de validade. Além disso, foram retiradas de suas respectivas embalagens secundárias.

No decorrer de 30 dias (entre março e abril de 2018) foram simuladas as situações de armazenamento em três diferentes locais: cozinha, banheiro e quarto registrando diariamente a temperatura e umidade de cada local. Foi realizada a medição diária com o auxílio de termohigrômetros (Figura 3), devidamente calibrados e os valores registrados conforme (tabela 1).

Figura 3- Termohigrômetros utilizados no banheiro (A), quarto (B) e cozinha (C).



Tabela 1- Registros diários de temperatura e umidade nos locais armazenados: cozinha, banheiro e quarto.

DIA	QUARTO		BANHEIRO		COZINHA	
	Temp. (°C)	Umidade (%)	Temp. (°C)	Umidade (%)	Temp. (°C)	Umidade (%)
01	27.9	95	24.2	94	25.8	80
02	26.7	88	25.7	87	27.4	87
03	25.4	85	25.6	86	25.8	87
04	26.4	81	27.8	80	26.8	74
05	25.3	85	24.8	89	30.4	85
06	28.0	77	24.5	92	31.0	87
07	27.9	92	24.5	92	30.0	86
08	26.0	70	28.5	72	29.8	78
09	25.3	82	25.6	84	27.2	89
10	26.9	99	23.2	99	28.8	99
11	25.3	99	24.2	99	25.8	99
12	25.9	88	23.4	97	28.4	98
13	24.0	86	25.5	83	34.9	85
14	28.9	84	25.3	82	27.2	80
15	29.6	80	26.1	79	28.0	82
16	24.5	77	26.2	79	26.5	79
17	26.6	84	25.9	89	30.1	90
18	28.5	81	27.1	80	29.2	86
19	29.2	85	27.3	88	30.5	90
20	25.3	83	25.1	87	26.3	69
21	25.1	89	24.2	87	26.9	86
22	25.7	70	25.3	69	27.1	71
23	25.9	88	25.2	76	26.2	75
24	27.3	85	26.5	84	29.2	84
25	28.1	84	26.3	80	29.5	81
26	27.5	89	27.2	85	31.4	87
27	27.03	87	26.7	86	30.1	90
28	26.01	84	26.3	83	29.2	81
29	25.7	80	25.2	76	28.5	79
30	25.9	81	24.6	75	26.2	80
Média	26,58	84,6	25,6	84,6	28,47	84,1

Fonte: Autor, 2018

3.4 MÉTODO ANALÍTICO

A qualidade do medicamento nos diferentes períodos (inicial e final) de análise foi verificada pelos testes: características organolépticas, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e umidade conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira – 5ª edição, volumes 1 e 2.

3.4.1 Características organolépticas

Foram analisadas as características organolépticas dos comprimidos, como cor, odor, aparência, com a finalidade de averiguar se todos os produtos apresentam-se de acordo com as características preconizadas pelos fabricantes dos medicamentos.

3.4.2 Peso médio

No teste de peso médio, foram pesados 20 comprimidos individualmente em balança analítica da marca Shimatzu e em seguida foi realizada a média aritmética dos resultados. Para comprimidos com peso médio acima de 250 mg, a Farmacopeia Brasileira (2010a) determina que no máximo duas das unidades analisadas estejam fora dos limites de $\pm 5\%$ e nenhuma ultrapasse os limites de $\pm 10\%$.

3.4.3 Dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2010a).

Os comprimidos foram submetidos à ação do durômetro da marca Inweka devidamente calibrado. A força foi medida em kgf.

Foram testados 10 comprimidos, antes de cada determinação foram eliminados quaisquer resíduos superficiais. Os comprimidos foram testados individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). Para que esse teste se apresente condizente as especificações da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 3 kgf.

3.4.4 Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado pesando 20 comprimidos (peso inicial) em balança analítica da marca Shimatzu e posteriormente estes comprimidos foram colocados no equipamento Friabilômetro da marca Nova ética mod. 300 que foi regulado a 25 rpm durante 4 minutos. Após esse tempo, os comprimidos foram novamente pesados (peso final).

A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos representa a friabilidade. Tal resultado foi determinado de acordo com a Equação 1 descrita abaixo. São considerados aceitáveis os resultados com perda inferior a 1,5% do seu peso inicial. Nesse caso, se algum comprimido soltar lascas ou se separar em duas ou mais camadas, ele estará automaticamente reprovado.

Equação 1:

$$\text{Friabilidade} = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Onde:

P_i = Peso inicial

P_f = Peso final

3.4.5 Desintegração

Nessa análise foram submetidos 6 comprimidos. Foi utilizado o aparelho desintegrador da marca Nova Ética modelo 301 que é provido de tubos, cestas e recipiente apropriado para o líquido de imersão (água destilada), além de termostatos para manter o líquido a 37°C. As amostras de Hidroclorotiazida foram inseridas e submetidas a um sistema que realiza movimentos ascendente e descendente com a finalidade de produzir os mesmos efeitos que são sofridos pelo

comprimido após a ingestão. Para esse teste, o limite de tempo ideal que as amostras devem apresentar é de 30 minutos, segundo preconizado pela farmacopeia Brasileira 5ª edição.

3.4.6 Umidade

Essa análise foi realizada na balança de infravermelho da marca Marte, seguindo o método descrito na Farmacopeia Brasileira V ed. Primeiramente, pesou-se cerca de 1 g da substância, distribuindo-a de maneira uniforme no coletor de alumínio contido no aparelho. O tempo programado foi de 10 minutos e a temperatura de secagem foi de 105°C, padrão utilizado para esta determinação. Depois de acionado o equipamento espera-se a finalização do tempo programado e após isso no display do aparelho aparece o percentual de umidade da amostra.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram registrados no programa Microsoft Excel 2010. Passaram por interpretação numérica, com uso de tabelas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Após o armazenamento doméstico das amostras, foram avaliadas as características organolépticas dos comprimidos e os mesmos mantiveram-se iguais aos padrões determinados pelo fabricante do medicamento, ou seja, o aspecto, cor e odor das amostras apresentaram-se iguais à análise inicial. Tais resultados foram expressos nas tabelas 2, 3 e 4.

A análise das características organolépticas é de fundamental importância, pois com essa análise é possível identificar visualmente se houve alguma alteração com relação a integridade da amostra (Figura 4).

Segundo Schindler et al., (2015) através das características organolépticas dos medicamentos, os sentidos sensoriais permitem com razoável facilidade a identificação da perda da estabilidade física do produto.

Tabela 2- Resultados das características organolépticas das amostras expostas no banheiro

Amostra	Características organolépticas		
	Cor	Odor	Aspecto visual
Inicial	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido
30 dias	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido

Fonte: Autor, 2018

Tabela 3- Resultados das características organolépticas das amostras expostas na cozinha.

Amostra	Características organolépticas		
	Cor	Odor	Aspecto visual
Inicial	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido
30 dias	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido

Fonte: Autor, 2018

Tabela 4- Resultados das características organolépticas das amostras expostas no quarto.

Amostra	Características organolépticas		
	Cor	Odor	Aspecto visual
Inicial	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido
30 dias	Branco	Inodoro	Comprimido redondo e revestido

Fonte: Autor, 2018

Figura 4- Aspecto visual das amostras de Hidroclorotiazida



Fonte: Autor, 2018

4.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

O peso médio dos comprimidos garante que o paciente receberá a dose terapêutica correta e conseqüentemente atingir a eficácia no tratamento. Todos os resultados obtidos na análise de peso médio encontraram-se dentro da faixa de especificação preconizada pela Farmacopeia Brasileira V ed. que é de 110 mg \pm 7,5%, tais resultados estão expostos na tabela 5.

Tabela 5- Resultados encontrados na análise de peso médio

	Amostras			
	Inicial	Quarto (30 dias)	Banheiro (30 dias)	Cozinha (30 dias)
Peso médio (mg)	112,02 mg	112,74 mg	112,46 mg	112,54 mg

Fonte: Autor, 2018

Similarmente, Mariano e colaboradores (2015) realizaram o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica de três marcas diferentes que foram adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos e observou que todas as amostras testadas apresentaram peso médio dentro do limite especificado na Farmacopeia Brasileira, sendo todas as amostras aprovadas no teste.

4.3 DETERMINAÇÃO DA DUREZA

A dureza dos comprimidos apresentou-se dentro da especificação preconizada pela Farmacopeia Brasileira V ed. que deve apresentar dureza acima de 3 kgf/cm² (Figura 5). Os resultados de tal análise foram expressos na tabela 6.

Figura 5- Teste de dureza realizadas nas amostras de Hidroclorotiazida



Fonte: Autor, 2018

Tabela 6- Resultados encontrados na análise de dureza

	Amostras			
	Inicial	Quarto (30 dias)	Banheiro (30 dias)	Cozinha (30 dias)
Dureza (kgf/cm²)	4,36 kgf/cm ²	4,04 kgf/cm ²	4,17 kgf/cm ²	4,04 kgf/cm ²

Fonte: Autor, 2018

Bueno e colaboradores (2010), avaliaram a qualidade de quatro formas farmacêuticas que continham hidroclorotiazida e encontraram resultados divergentes em seus estudos, uma vez que as amostras foram reprovadas quanto ao teste de dureza pois apresentaram resultados fora da faixa de especificação preconizada pela Farmacopeia Brasileira. Nesse estudo observou-se também que alguns

comprimidos partiram-se no momento da retirada do comprimido do blister, fato este não apresentado no presente estudo.

4.5 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE

Os resultados dessa análise foram expressos na tabela 7. De acordo com a Farmacopeia Brasileira V ed., a análise de friabilidade deve apresentar o resultado de no máximo 1,5%, com isso pode-se observar que todas as amostras expostas apresentaram resultados dentro da especificação (Figura 6).

Tabela 7- Resultados encontrados na análise de friabilidade,

	Amostras			
	Inicial	Quarto (30 dias)	Banheiro (30 dias)	Cozinha (30 dias)
Friabilidade (%)	0,05%	0,12%	0,07%	0,14%

Fonte: Autor, 2018

Figura 6- Teste de friabilidade das amostras de Hidroclorotiazida



Fonte: Autor, 2018

Na avaliação realizada por Bueno et al. (2010) a perda de pó não foi significativa para as amostras testadas, ou seja, as quatro amostras analisadas também apresentaram resultado de friabilidade inferiores a 1,5% que é o limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira, sendo dessa forma aprovadas quanto a esse ensaio.

Rocha et al. (2015) realizaram uma análise de controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil e obtiveram no resultado de friabilidade um resultado positivo uma vez que para esse ensaio tais amostras apresentaram perda de 1,24% atendendo também às especificações da Farmacopeia Brasileira. Após esse teste não foram detectados comprimidos quebrados, lascados, rachados ou partidos.

Além disso, no trabalho de Schindler et al., (2015) foram avaliados comprimidos de dipirona e os resultados de friabilidade de comprimidos armazenados após 04 meses em ambientes como cozinha, banheiro e quarto mostram que o parâmetro friabilidade não apresentou mudanças significativas.

4.6 DETERMINAÇÃO DA DESINTEGRAÇÃO

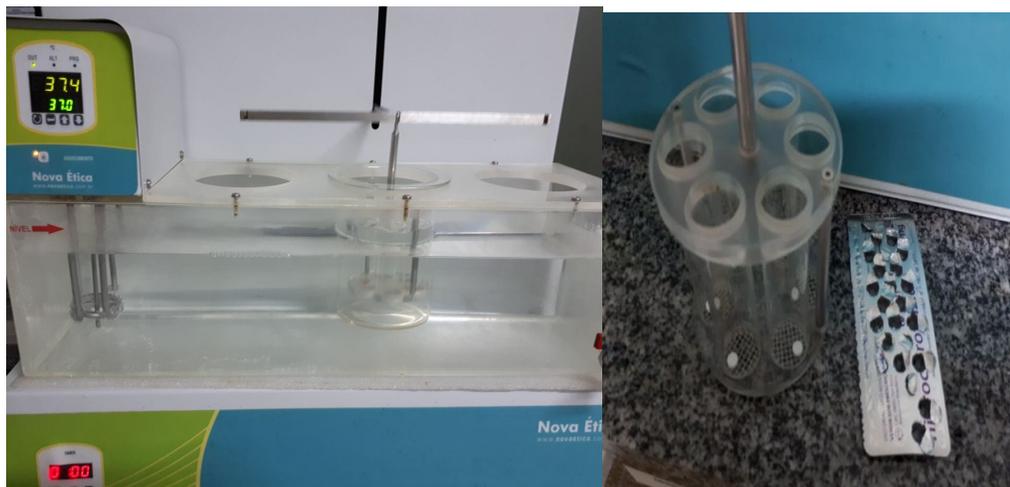
Os resultados da desintegração foram expostos na tabela 8. Todas as amostras apresentaram-se dentro do limite especificado, sendo que a amostra exposta no banheiro foi a que apresentou menor tempo de desintegração (Figura 7).

Tabela 8- Resultados encontrados na análise de desintegração

	Amostras			
	Inicial	Quarto (30 dias)	Banheiro (30 dias)	Cozinha (30 dias)
Desintegração	16 minutos	16 minutos	13 minutos	17 minutos

Fonte: Autor, 2018

Figura 7- Teste de desintegração das amostras de Hidroclorotiazida



Fonte: Autor, 2018

Segundo a Farmacopeia Brasileira V ed., o limite especificado é de no máximo 30 minutos. Contudo, de acordo com Silva (2013) uma rápida desintegração de uma forma farmacêutica não significa que o fármaco será absorvido, pois ele deverá estar solubilizado no meio para que ocorra a absorção. A avaliação deste parâmetro é importante, uma vez que, caso não haja desintegração, provavelmente, o fármaco não poderá ser absorvido pelo organismo e, portanto, não exercerá a ação terapêutica desejada.

Percebe-se através dos resultados que houve uma diminuição no tempo de desintegração dos comprimidos armazenado no banheiro. Esse fato pode ser explicado pela umidade elevada do local de armazenamento. Segundo Lima et al., 2006, pg. 107 em seu trabalho sobre força de compressão e umidade no perfil de dissolução da hidroclorotiazida, dizem que “as variações na força de compactação e da umidade alteram o estado de consolidação das partículas podendo interferir no tempo de desintegração dos comprimidos e de dissolução dos fármacos”. Ainda segundo os autores a influência da umidade pode ser evidenciada no estudo do tempo de desintegração que diminuiu com o aumento da umidade ambiental. Essa informação corrobora com os dados encontrados na pesquisa.

Segundo Schindler et al., (2015) a desintegração de comprimidos pode afetar diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Em seu estudo feito em comprimidos de dipirona após 04 meses submetidos a armazenamento domiciliar, as amostras também se apresentaram favoráveis na

análise, onde todos os comprimidos foram totalmente desintegrados dentro do tempo estipulado.

4.7 TESTE DE UMIDADE

Apesar de a Farmacopeia Brasileira V ed. não especificar um limite de umidade para comprimidos de Hidroclorotiazida, esse teste foi realizado a título de informação com a finalidade de observar se os comprimidos absorveram umidade nos locais armazenados. Pode-se observar que houve uma elevação no percentual de umidade das amostras expostas em comparação à análise inicial. E isso pode ser explicado pelo fato de que os lugares em que os medicamentos foram expostos apresentam umidade relativa do ar elevada, fazendo com que os comprimidos absorvessem umidade do meio. Os resultados são expostos na tabela 9.

Tabela 9- Resultados encontrados na análise de umidade

	Amostras			
	Inicial	Quarto (30 dias)	Banheiro (30 dias)	Cozinha (30 dias)
Umidade	0,89%	1,59%	1,22%	1,08%

Fonte: Autor, 2018

Segundo Lima et al., 2006, várias pesquisas têm mostrado os efeitos da umidade e suas interações com os excipientes na estabilidade de medicamentos, além disso caso não seja devidamente caracterizado, esse fator pode alterar a velocidade e a quantidade de fármaco absorvido, podendo haver um risco terapêutico para o usuário do medicamento.

Segundo Figueiredo e pesquisadores (2011), o local destinado ao armazenamento deve ser em ambiente seco, ao abrigo da luz e do calor, evitando assim as possíveis alterações do produto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O armazenamento de medicamentos em residências deve ser feito de forma orientada uma vez que a qualidade destes pode ser afetada pelo incorreto armazenamento. O que conseqüentemente poderá comprometer o tratamento medicamentoso do paciente. Conforme demonstrado, locais que apresentam elevada umidade como, por exemplo, banheiro e cozinha devem ser evitados pois uma elevada umidade e temperatura poderá comprometer à médio e longo prazo o produto farmacêutico. Manter o medicamento nas condições especificadas pelo fabricante é uma condição importante para garantir que o produto permaneça íntegro durante todo o tratamento.

Dessa forma, é essencial o papel do farmacêutico na orientação aos pacientes no quesito armazenamento dos medicamentos, o qual devem ser seguidas as informações dos fabricantes descritas na embalagem do produto e orientá-los quanto ao fato de qualquer alteração no produto procurar o profissional farmacêutico para informações adicionais.

REFERÊNCIAS

- BALK, R.S. et al. Avaliação das condições de armazenamento de medicamentos em domicílios do município de Uruguaiana-RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 2, p. 233-240, 2015.
- BATLOUNI, M. Diuréticos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 16, n. 4, p.211-214, jan. 2009.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira: Métodos Gerais**. 5. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, vol. 01, 2010a.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira: Monografia para Hidroclorotiazida comprimidos**. 5. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, vol. 02, 2010b.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **Assistência farmacêutica na atenção básica instruções técnicas para a sua organização**. 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_15>. Acesso em: 21 nov. 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004**. 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html>. Acesso em: 21 nov. 2017.
- BRUM, C. A. et al. Avaliação do estoque de medicamentos das residências da Região do Vale do Aço MG; **Revista Brasileira de Farmácia**; n. 88, v.4, p. 173-176, 2007.
- BUENO, C. S. et al. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Rev. Bras. Farm**, Rio Grande do Sul, v. 3, n. 91, p.126-132, jan. 2010.
- CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals: a handbook for pharmacists**. 2ª ed. Estados Unidos da América: John Wiley & Sons, p. 285-289, 475-477, 479-482, 1986.
- DESAI, D. S. et al. Povidone and poloxamer mediated degradation of hydrochlorothiazide in an antihypertensive combination tablet product. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam: v. 142, n. 1, p. 61-66, set. 1996.
- FIGUEIREDO, M. C.; SILVA, K. V. C. L.; BONACINA, C. M.; ORTIZ, F. T. Armazenagem de medicamentos em domicílios pelos moradores do bairro Figueirinha, em Xangri-lá, RS. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 10, n. 2, p. 140-145, mai./ago. 2011.
- GIL, E. S. et al. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. Brasil: Pharmabooks, 2010. 512 p.

GODOY, G. F. **Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte de Medicamentos**. São Paulo, 2. ed. p.15., 2012.

GOMES, M. J. V. de M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu. p. 892, 2006.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2005.

HOWLAND, D.R; MYCEK, J. M. **Farmacologia ilustrada**.3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

JAMES, P. A. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of highblood pressure in adultsreport from the panel members appointed to the eighth jointnational committee (JNC 8). **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 311, n. 5, p. 507-520, 2014.

KOHLMANN, O. et al. III Consenso Brasileiro de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 4, p. 257-286, 1999.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, v.25, p.857-868, 1999.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 159, 2007.

LEITE, S.; VASCONCELOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Cien. Saúde. Colet.**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.

LONGO, M. A. T. et al. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, RJ, v. 14, n. 2, p. 271-284, 2011.

LUND, W. The Pharmaceutical Codex. 12 ed. Londres: **The Pharmaceutical Press**, p.1025- 1029, 1994.

MARIANO, M. D. do C. et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis De Montes Belos (GO). **Revista Faculdade Montes Belos**, Montes Belos, v. 8, n. 1, p.2-10, jan. 2015.

MARTELLI, A. et al. Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Estudos de Biologia. Curitiba, PR**, v. 30, n. 70/71, p.149, 2008.

MEIRELES, A. L., et al. **Linha-guia de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doença renal crônica: Atenção à saúde do adulto**. 3 ed. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2014. 204 p.

MENESES, A. L., SÁ, M. L. B. Atenção farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 4, n. 3, p. 154, 2010.

MILANEZ, M. C. et al. Avaliação dos estoques domiciliares de medicamentos em uma cidade do Centro-Sul do Paraná. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 3, p. 283-289, 2013.

MONTELEONE, S. et al. **Monitoramento de temperatura na cadeia de frio de medicamentos**. 2017. Disponível em:
<http://www.simpoi.fgvsp.br/arquivo/2017/artigos/E2017_T00231_PCN36412>.
Acesso em: 10 nov. 2017.

MORETTO, L. D.; CALIXTO, J. **Estudo de estabilidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Sindusfarma, p. 122, 2012.

MURAKAMI, F. S. et al. **Omeprazol sódico: caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes**. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

PERETTA, M. D.; CICCIA, G. N.. **Reengenharia farmacêutica**. Brasília: ETHOSFARMA, 2000. 288 p.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais?: Hydrochlorothiazide vs. chlorthalidone: all thiazides are the same?. **Rev Bras Hipertens**, São Paulo, v. 15, n. 3, p.166-167, jan. 2008.

PINHEIRO, L. do A. **Armazenamento de medicamentos em casa**. 2004. 62 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade Tuiuti do Paraná, Paraná, 2004.

PINTO, V. B. Armazenamento e distribuição: o medicamento também merece cuidados. **Opas/oms – Representação Brasil**, Brasília, v. 1, n. 12, p.1-7, jul. 2016.

PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO, 2012. **Diuréticos**. Disponível em:
<<http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>> . Acesso em 21 novembro de 2017.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, P. 414, 2004.

RIBEIRO, M. A.; HEINECK, I. Drug storage at home in the community assisted by the Family Health Programme in Ibiá, MG, Brazil. **Saúde e Sociedade**, v. 19, n. 3, p. 653-663, 2010.

ROCHA FILHO, G. **Armazenagem de medicamentos em casa: perfil da população restrita ao domicílio adscrita ao Centro de Saúde Jaqueline I, Brasil**. (Dissertação de Mestrado) Belo Horizonte-MG, 2015.

ROCHA, A. C. C. da et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p.46-54, jan. 2015.

ROSSE, W.J.D. M et al. Perfil da automedicação em acadêmicos do curso de farmácia da Univiçosa, Viçosa, MG. **Revista Brasileira de farmácia**, v.92, n. 2, p. 186-190, 2011.

SILVA, J. A. da. **Contudo, uma rápida desintegração de uma forma farmacêutica não significa que o fármaco será absorvido, pois ele deverá estar solubilizado no meio para que ocorra a absorção**. 2013. 53 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

SCHINDLER, F.R. et al. Avaliação físico-química e microbiológica da dipirona sódica e sua relação com o perfil de armazenamento domiciliar. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.16, n.2, Abr. - Jun./2015.

SILVA, A. M. **Redução do alto índice de hipertensão arterial sistêmica na área de abrangência da unidade de saúde da família salgada, do município palmeira dos índios – alagoas**. Universidade federal de Minas Gerais- curso de especialização, estratégia saúde da família, Maceió, 2016.

SILVA, E. C. et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p.38-51, mar. 2015.

SILVA, E. C. et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.38-51, mar. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v. 95, n. 1, supl. 1, p. I-III 2010.

STORPIRTIS S. et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

VENTURA, D. M. **Desenvolvimento farmacotécnico de formulações de suspensões de hidroclorotiazida obtidas por transformação de formas farmacêuticas**. 2011. 98 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2011.

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia clínica para dentistas**. 3ª Ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2007.

YOKAICHIYA, C. et al. **Manual de estruturação de almoxarifados de medicamentos e produtos para a saúde, e de boas práticas de armazenamento e distribuição**. Disponível em:<<http://www.farmaciahospitalar.com/geral/arquivos/tecnicas%20armazenamento%20medicamentos.pdf> . Acesso em 28 de setembro de 2017.

YOSHIOKA, S., STELLA, V.J. **Stability of drugs and dosage forms**. New York: Kluwer Academic Publishers. 2002.