

CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL DISPENSADOS PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Physico-chemical quality control of Propranolol Hydrochloride tablets dispensed by the Popular Pharmacy Program in Brazil

Ana Claudia Coelho da Rocha, Eduardo Rodrigues da Silva, Raquel Rennó Braga*

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *campus* Realengo, RJ

*Autor correspondente: raquel.braga@ifrj.edu.br

RESUMO

O Sistema Único de Saúde possui princípios que preveem a universalidade no acesso para todos os níveis de assistência. No entanto, a baixa disponibilidade de medicamentos essenciais nas unidades públicas de saúde é um problema que atinge toda a população. O Programa Farmácia Popular do Brasil foi criado para facilitar o acesso da população a medicamentos básicos e essenciais. O objetivo do presente trabalho é avaliar a qualidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg fornecidos pelo Programa Farmácia Popular do Brasil. Para tal, foram realizados testes físicos e físico-químicos preconizados pela Farmacopéia Brasileira. Os testes foram: ensaio de identificação, determinação do peso médio, teste de dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, uniformidade de dose e perfil de dissolução. Os resultados obtidos nos testes permitiram concluir que as amostras encontraram-se de acordo com as especificações indicadas na monografia de comprimidos de Cloridrato de Propranolol da Farmacopéia Brasileira.

Palavras-chave: Controle de qualidade; cloridrato de propranolol; Programa Farmácia Popular do Brasil; hipertensão.

ABSTRACT

The Health System has principles that provide universal access for all levels of care. However, there is low availability of essential medicines in public health facilities. The Popular Pharmacy Program in Brazil was created to facilitate people's access to basic and essential medicine. The objective of the current study was to perform a quality control study of Propranolol Hydrochloride tablets (40 mg). The tablets were provided by the Popular Pharmacy Program in Brazil. Physical and physicochemical tests were performed as recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. The tablets were assayed by ultraviolet spectrophotometric method and other quality control parameters as weight variation, hardness, friability, disintegration, dissolution, content uniformity and dissolution profile. According to the results obtained in the present study, it can be concluded, that the analyzed samples fulfill the Brazilian Pharmacopoeia standards.

Keywords: Popular Pharmacy Program of Brazil; Propranolol Hydrochloride; hypertension; quality control.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado pela constituição de 1988 (BRASIL, 1988), e regulamentado pela Lei 8080/90 (BRASIL, 1990a) e Lei 8142/90 (BRASIL, 1990b). A finalidade do SUS é identificar e divulgar os fatores condicionantes e determinantes da saúde, formular política de saúde que atenda os ditames da Constituição Federal e promover, proteger e recuperar a saúde, com a realização integrada das ações assistenciais e das atividades preventivas no qual a saúde é direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício (BRASIL, 1990a).

As ações de serviços públicos de saúde e serviços privados que integram o SUS preveem a universalidade no acesso para todos os níveis de assistência, integralidade de assistência fornecendo ações contínuas de serviços preventivos e curativos tanto coletivos quanto individuais, igualdade na assistência à saúde para todos os usuários, direito a informação às pessoas assistidas, participação da comunidade, descentralização político-administrativa para os municípios e integração das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico (BRASIL, 1990a).

No entanto, a baixa disponibilidade de medicamentos essenciais nas unidades públicas de saúde é um problema que atinge toda a população, principalmente indivíduos que possuem patologias crônicas e dependem de medicamentos ao longo de sua vida. A compra direta em instituições privadas se torna a solução ao acesso a esses medicamentos, porém considerável parte da população não dispõe de renda necessária para suprir o seu tratamento (GUERRA, 2003).

A fim de solucionar tal problema de acesso a medicamentos, em 2004, o Governo Federal iniciou o Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPPB), que possui o objetivo de facilitar acesso da população a medicamentos básicos e essenciais reduzindo o impacto dos altos preços na renda familiar (BRASIL, 2004).

O PFPPB foi uma iniciativa Federal ideal para cenários como o do Brasil, de heterogeneidades, que consiste no co-pagamento ou gratuidade de medicamentos e correlatos, atendendo tanto a população que utiliza o SUS quanto a que não utiliza, mas não possui orçamento suficiente para tratamento medicamentoso adequado (BRASIL, 2011).

Conforme Portaria nº 184 de 3 de fevereiro de 2011, o PFPPB disponibiliza medicamentos e correlatos para a sociedade por dois meios: a “rede própria” e “aqui tem farmácia popular” (BRASIL, 2011).

O programa “Rede Própria” disponibiliza medicamentos e correlatos pelas Farmácias Populares por meio de parcerias entre Estados, Municípios e Distrito Federal. A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) é responsável pela produção, aquisição, estocagem, comercialização e dispensação de medicamentos, podendo firmar convênios com supervisão do Ministério da Saúde. Na “Rede Própria” o produto dispensado possui valor correspondente somente aos custos de produção, aquisição, distribuição e dispensação (BRASIL, 2011).

No “Aqui tem Farmácia Popular” os medicamentos e correlatos são disponibilizados por meio de convênios com a rede privada de farmácias. O Ministério da Saúde é responsável por toda operacionalização e realiza pagamento de até 90% do valor de referência definido, sendo obrigatório o custeamento pelo paciente da diferença entre o valor pago pelo Ministério da Saúde e o preço de venda dos medicamentos e correlatos (BRASIL, 2011).

Os medicamentos disponibilizados pelo PFPPB atendem doenças com alta prevalência no país, dentre esses medicamentos estão presentes antimicrobianos, antilipidêmicos, antidepressivos, gastroprotetores, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, entre outros. Em 2011, medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes passaram a ser distribuídos gratuitamente (BRASIL, 2011). No ano de 2012, por meio da Portaria N° 1.146, de 1 de julho de 2012, ficou instituído que medicamentos para asma também participam do elenco de medicamentos distribuídos gratuitamente pelo PFPPB (BRASIL, 2012).

A hipertensão arterial é uma doença que acomete grande parte da população, e sua prevalência aumenta com a idade (JUMMAR *et al.*, 2010). A doença vem sendo responsável por grande número de óbitos e redução na qualidade de vida dos indivíduos, justificando assim a presença de alguns medicamentos anti-hipertensivos na lista de distribuição de medicamentos gratuitos pela Farmácia Popular, como por exemplo, o cloridrato de propranolol (SILVA *et al.*, 2006).

A terapia anti-hipertensiva consiste em tratamento farmacológico e não farmacológico. Dependendo do estágio da patologia no paciente, alterações no estilo de vida, perda de peso com exercícios físicos, redução do aporte de sódio e moderação no consumo de álcool são suficientes para controle da hipertensão (BRUNTON *et al.*, 2010).

Na terapia farmacológica utilizam-se fármacos anti-hipertensivos que atuam na diminuição da pressão arterial através da redução da resistência periférica, débito cardíaco ou ambos (KATZUNG, 2010). O Cloridrato de propranolol é um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos (RANG *et al.*, 2007). É encontrado no mercado industrial farmacêutico na forma de comprimidos com apresentações de 10, 40, 80 e 160 mg. O cloridrato de propranolol é comercializado por diversos fabricantes e é possível encontrar, além do medicamento referência, os seus correspondentes genérico e similar. Dessa forma, o controle de qualidade das diversas apresentações é de grande importância para evitar diferenças composicionais, entre fabricantes ou entre lotes, que possam resultar em alterações do efeito terapêutico. O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação no setor farmacêutico e é fundamental para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos, assegurando a qualidade do produto antes de serem liberados para venda ou fornecimento (BRASIL, 2010b). Assim, a avaliação da qualidade dos produtos dispensados gratuitamente pelo Programa Farmácia Popular do Brasil é de grande importância para saúde pública podendo garantir a segurança e eficácia do tratamento da população brasileira. Outro ponto importante diz respeito à biodisponibilidade do fármaco após a administração oral dos comprimidos. O teste de perfil de dissolução é importante para prever possíveis variações na biodisponibilidade lote a lote (AULTON, 2005).

O presente trabalho tem o objetivo de avaliar parâmetros de qualidade físico-químicos e físicos do medicamento Cloridrato de propranolol 40 mg dispensado gratuitamente pelo Programa Farmácia Popular do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no laboratório de Farmacotécnica do Instituto Federal do Rio de Janeiro, *campus* Realengo.

Para realização dos testes de controle de qualidade de comprimidos de Cloridrato de propranolol 40 mg, utilizou-se 60 comprimidos do lote adquirido gratuitamente na Farmácia Popular. Foram realizados os ensaios de doseamento, identificação, determinação do peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, uniformidade de dose e perfil de dissolução, preconizados pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). As soluções utilizadas nas análises foram preparadas a partir de reagentes de grau analítico e água purificada.

A Substância Química de Referência (SQR) de Cloridrato de Propranolol (Padrão USP - Lote: I1G348) foi doada pelo Laboratório de Controle de Qualidade (LabCQ) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Determinação do peso médio

O ensaio de determinação do peso foi realizado com 20 comprimidos de Cloridrato de Propanolol de 40 mg com auxílio da balança eletrônica analítica Sartoris modelo MSU2245-ACEDU.

Teste de dureza

O teste de dureza foi realizado com 10 comprimidos que foram submetidos individualmente à ação do durômetro portátil F.J. Stokes Machine Company modelo STOKES.

Teste de identificação

O teste de identificação foi realizado através da análise do espectro de absorção na região ultravioleta da solução de cloridrato de propanolol 0,004% (p/v), preparada a partir dos comprimidos em metanol, com varredura na faixa de 200 nm a 400 nm.

Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de dose dos comprimidos foi realizada pela técnica de uniformidade por conteúdo. Para tal, 10 comprimidos foram dissolvidos individualmente utilizando-se 5 mL de solução de ácido clorídrico a 1% (v/v) e posteriormente submetido à diluições até a concentração 0,004% (p/v), em metanol. A medida de absorvância foi realizada em 290 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. O mesmo procedimento foi realizado com a substância química de referência (SQR).

Doseamento

O ensaio de doseamento foi realizado a partir de 20 comprimidos que foram previamente pesados e pulverizados com auxílio de gral e pistilo. Em seguida, o equivalente a 20 mg de Cloridrato de Propanolol foi transferido para balão volumétrico e submetido à diluições para obter solução na concentração de 0,004% (p/v), em metanol. A medida de absorvância foi realizada em 290 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. O mesmo procedimento foi realizado com a substância química de referência (SQR).

Dissolução

O ensaio de dissolução dos comprimidos de Cloridrato de propanolol foi realizado em dissolutor SR11 6-Flask dissolution test station, empregando o aparato 1 (cestas) com velocidade de agitação de 100 rpm, tendo solução de ácido clorídrico a 1%, mantida a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$, como meio dissolutor. Após 30 minutos as amostras do meio eram coletadas através de cânulas de amostragem manual, filtradas e as absorvâncias das soluções foram medidas em 289 nm, utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) como branco.

Perfil de dissolução

O ensaio de perfil de dissolução foi realizado em dissolutor Labindia DS8000, nas mesmas condições do ensaio de dissolução e as amostras de meio foram coletadas nos seguintes tempos: 5, 10, 15, 30, 45 minutos. Posteriormente os dados foram plotados para construção de uma curva de perfil de dissolução.

Teste de friabilidade

O ensaio de friabilidade foi realizado a partir de 20 comprimidos que foram reunidos, pesados e introduzidos no friabilômetro Ethik Technology Modelo 300-2, com ajuste de 25 rotações por minuto e tempo de 4 minutos. Ao final do teste, o resíduo de pó da superfície dos comprimidos foi removido com auxílio de pincel e os comprimidos foram pesados novamente.

Desintegração

O ensaio de desintegração foi realizado a partir de 6 comprimidos, onde cada comprimido foi adicionado em cada um dos seis tubos da cesta, com água aquecida a 37°C, por 30 minutos no desintegrador Ethik Technology Modelo 301 AS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do ensaio de determinação do peso correspondentes aos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg distribuídos pelo PFPB, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Determinação de peso dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg.

ENSAIO (n=20)	RESULTADO OBTIDO
Peso Médio (g)	0,2013
DPR (%)	0,132
Desvio Individual (g)	0,198 a 0,204

Segundo a Farmacopéia Brasileira, para comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$. Observamos que todos os comprimidos analisados estão dentro dos limites especificados em relação ao peso médio. Além disso, nenhum comprimido apresentou peso acima ou abaixo do dobro do limite de variação de $\pm 7,5\%$, demonstrando assim homogeneidade de peso, sugerindo o bom fluxo da mistura de pós e baixa aderência do *bulk* na máquina.

O teste de dureza avalia a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, para isso submeteu-se 10 comprimidos, individualmente, à ação do durômetro portátil com precisão de 1 Newton (1N). Essa resistência está relacionada à estabilidade física de formas sólidas por compressão. Comprimidos de liberação imediata, como Cloridrato de Propranolol, devem ser suficientemente duros para resistir à quebra durante ao emblistamento, acondicionamento, transporte e administração, porém não podem apresentar dureza muito elevada, o que poderia influenciar na dissolução ou desintegração do comprimido depois de administrado, reduzindo a biodisponibilidade do medicamento (ANSEL, 2000). Segundo a Farmacopéia Brasileira, o ensaio é apenas informativo e não possui limite especificado. Os comprimidos analisados apresentaram valor médio de resistência de 74 N.

Para confirmar a identidade do princípio ativo presente no medicamento foi realizado o teste de identificação, avaliando-se o espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm, A Figura 1 apresenta o espectro obtido com a solução contendo Cloridrato de Propranolol 0,004%, preparada a partir dos comprimidos. A amostra apresentou máximos de absorção nos comprimentos de onda 290, 306 e 319 nm (Tabela 2).

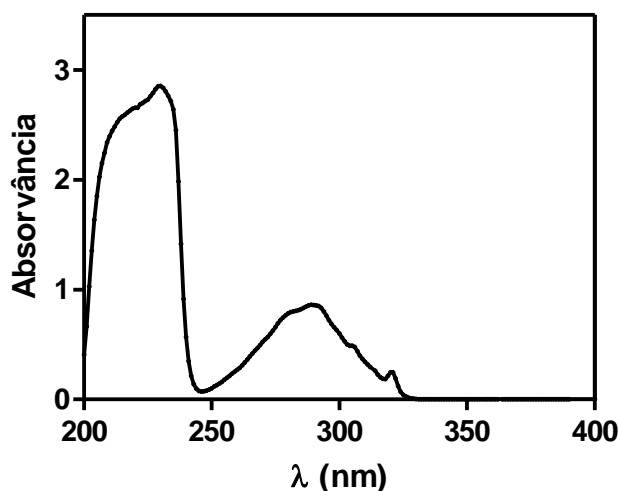


Figura 1: Espectro de absorção da solução de Cloridrato de Propanolol 0,004% em metanol, obtida a partir dos comprimidos.

Tabela 2. Identificação do Cloridrato de Propanolol nos comprimidos.

COMPRIMENTO DE ONDA (nm)	ABSORVÂNCIA (FB V)	RESULTADO
290	0,84	0,859
306	0,50	0,476
319	0,30	0,247

A amostra analisada apresentou máximos de absorção correspondentes ao especificado na monografia do Cloridrato de Propanolol (BRASIL, 2010a).

O ensaio de uniformidade de dose foi realizado pelo procedimento de “uniformidade de conteúdo”, preconizado na monografia do comprimido de Cloridrato de Propanolol (BRASIL, 2010a). Os resultados desse ensaio estão presentes na Tabela 3. Para avaliar se as amostras cumprem o teste de uniformidade doses, deve-se realizar o cálculo do Valor de Aceitação, conforme equação abaixo:

$$VA = |M - X| + ks$$

A determinação do valor de M é realizada de acordo com critérios constantes na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010).

Tabela 3. Uniformidade de dose dos comprimidos de Cloridrato de Propanolol 40 mg.

TEOR MÉDIO (%)	VALOR DE M*	VALOR DE ACEITAÇÃO (VA)**
94,79	98,5	10,93

*Caso 1= Quando $X \leq 98,5$

** $VA = |M - X| + ks$, onde $k=2,4$ e $s=$ desvio padrão da amostra

De acordo com a Farmacopéia Brasileira, o valor máximo permitido para VA (L1) equivale a 15. Observa-se, portanto, que o medicamento analisado cumpre o teste de uniformidade de dose obtendo VA inferior a 15.

Os ensaios de doseamento visam quantificar o teor da substância ativa nos medicamentos, estabelecendo assim a concentração dos componentes essenciais na amostra (GIL, 2010). No presente trabalho o teor do cloridrato de propranolol foi determinado por método espectrofotométrico conforme a monografia do comprimido de cloridrato de propranolol presente na Farmacopéia Brasileira. A quantidade declarada da substância deve conter no mínimo 90% e no máximo 110%. No ensaio de doseamento, obteve-se teor igual a 102,99%, inferior a 110% e superior a 90%, concluindo-se então que o comprimido cumpre teste de doseamento. Os resultados indicam a uniformidade da mistura que deu origem aos comprimidos avaliados bem como a qualidade da pesagem e de todo o processo de produção dos comprimidos avaliados.

A desintegração de comprimidos pode influenciar na absorção, na biodisponibilidade e na ação terapêutica do fármaco. Para que o princípio ativo de comprimidos de liberação imediata seja absorvido e exerça a sua ação farmacológica rapidamente, é necessário que ocorra a desintegração adequada do comprimido em partículas menores, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade adequada do fármaco no organismo.

No ensaio de desintegração dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg, foi obtido total desintegração em 1 minuto e 16 segundos. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, o limite máximo de tempo para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos do ensaio é de 30 minutos. As amostras analisadas no presente trabalho cumprem o teste, já que se desintegraram em tempo inferior a 30 minutos, indicando que, frente a força de compressão empregada, o desintegrante é capaz de atuar quando em contato com os fluidos biológicos, desintegrando os comprimidos.

O ensaio de dissolução dos comprimidos é essencial para avaliar se o fármaco é liberado adequadamente da forma farmacêutica, entrando em solução tornando-se disponível para exercer sua ação farmacológica. A dissolução do comprimido está relacionada com a absorção e a biodisponibilidade do medicamento já que depende dele estar dissolvido nos meios fisiológicos para exercer sua ação terapêutica. No presente trabalho, todas as 6 unidades dos comprimidos avaliados apresentaram dissolução maior de 80% em 30 minutos, atendendo assim aos critérios de aceitação no estágio E1, para formas farmacêuticas de liberação imediata.

O perfil de dissolução dos comprimidos analisados está representado na Figura 2. O gráfico representa os valores das médias dos teores de Cloridrato de Propranolol dissolvidos em função do tempo (minutos).

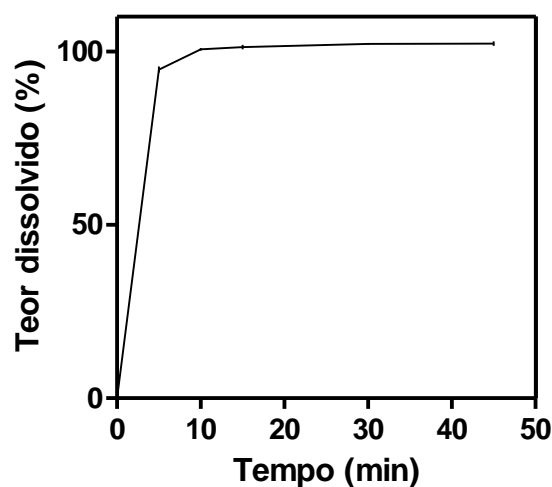


Figura 2. Perfil de dissolução em comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg em função do tempo em minutos. Os pontos e barras de erro representam a média e desvio padrão, respectivamente (n=6).

O medicamento analisado apresentou perfil de dissolução rápida, com liberação imediata do princípio ativo, o que favorece a biodisponibilidade e absorção do medicamento.

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão. Comprimidos estão sujeitos a choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Logo, as formas farmacêuticas sólidas devem apresentar resistência aos choques mecânicos, possuindo friabilidade reduzida de forma a garantir sua resistência física adequada. Os comprimidos de Cloridrato de Propranolol submetidos ao ensaio de friabilidade apresentaram perda de 1,24% do seu peso inicial atendendo, portanto, a especificação farmacopeica de perda inferior a 1,5%. Após o teste de friabilidade, não foi detectado nenhum comprimido quebrado, lascado, rachado ou partido podendo concluir que os comprimidos avaliados possuem friabilidade adequada sendo resistentes aos choques mecânicos.

Os resultados sugerem que tanto a força de compressão empregada, quanto o tipo e quantidade de aglutinante são suficientes para manter a coesão entre as partículas durante transporte e armazenamento. Além disso, os mesmos não influenciam negativamente no processo de desintegração e dissolução dos comprimidos.

CONCLUSÃO

As amostras de comprimidos de Cloridrato de Propranolol do lote disponibilizado pelo Programa da Farmácia Popular do Brasil cumprem as especificações farmacopeicas, apresentando propriedades que o qualificam como produto adequado para o consumo.

AGRADECIMENTOS

Ao IFRJ pela infraestrutura para realização do projeto e o LabCQ (UFRJ) pela doação da SRQ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. *In: Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6ª ed. São Paulo: Premier, 175-250, 2000.
- AULTON, M. E.; Biodisponibilidade - fatores físico-químicos e relacionados á forma farmacêutica. *In: Ashford M., Delineamento de formas farmacêuticas* 2ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 245-263, 2005.
- BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. **Constituição da República Federativa do Brasil de 05 de outubro 1988**. Diário Oficial da União, Brasília, DF: Senado, 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 10 Out. 2012.
- BRASIL (2010a). **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010, v. 1, p. 59-76; p.857-859. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf> Acesso em: 10 Out. 2012.
- BRASIL(1990a). **Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lei8080.pdf>>. Acesso em: 10 Out. 2012.
- BRASIL (1990b). **Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990**. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8142.htm>. Acesso em: 10 Out. 2012.
- BRASIL. **Decreto n.º 5.090, de 20 de maio de 2004**. Regulamenta a Lei n.º 10.858, de 13 de abril de 2004, e institui o programa Farmácia Popular do Brasil, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/decreto/d5090.htm>. Acesso em: 10 Ago. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 184, de 3 de fevereiro de 2011**. Dispõe sobre o Programa da Farmácia Popular. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0184_03_02_2011.html>. Acesso em: 08 Jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.146, de 1 de junho de 2012**. Amplia a cobertura da gratuidade no âmbito do Programa da Farmácia Popular. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/port_1146_completa.pdf>. Acesso em: 08 Jan. 2013

BRASIL (2010b). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução 17, de 16 de abril de 2010**, Regulamento técnico para medicamento similar, estabelece critérios para registro de Medicamento Similar. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoedosetor/RE/Registro/2007/RDC%2017-07.pdf>>. Acesso em:

10 Ago. 2012.
BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Terapia da Hipertensão. In: HOFFMAN, B.B. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ª ed. Porto Alegre: AMGH editora LTDA, p. 215-261, 2010.

GIL, E.S. Métodos de Identificação In: GIL, E.S. et. al., **Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos**. 3ª Ed. São Paulo: Pharmabooks, p. 155-176, 2010.

GUERRA A.A.; ASSIS A.F.; GOMES C.; MIRALLES M.; WERNECK G.; Disponibilidade de medicamentos essenciais em duas regiões de Minas Gerais, Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica**, 15(3), 2003. Disponível em <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v15n3/a05v15n3.pdf>> Acesso em: 14 jul. 2012.

KATZUNG B.G. Agentes anti-hipertensivos. In: BENOWITZ, N. L., **Farmacologia Básica e Clínica**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH editora LTDA, 143-162, 2010.

JUMMAR V.; ABBAS A.K.; FAUSTO N.; ASTER J.C. Vasos sanguíneos. In: MITCHELL R. N. et. al. **Patologia Bases Patológicas das doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier p. 495-536, 2010.

RANG H.P.; DALE M.M.; RITTER J.M.; FLOWER R.J. Sistema Vascular. In: **Rang & Dale Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 298-316, 2007.

SILVA R.S.; FELDMAM C.; LIMA M.H.A.; Controle de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial com Grupos de Intervenção Educacional e Terapêutica em Seguimento Ambulatorial de uma Unidade Básica de Saúde. **Saúde e Sociedade**, 15(3), 2006.