

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICOQUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA

Eurislene Moreira Antunes DAMASCENO¹

Denia APARECIDA²

Ivangelina Souza ALVES²

Luana Gabriela de Jesus dos SANTOS²

Bianca Montalvão SANTANA³

RESUMO: Dentre as drogas mais utilizada e distribuída pelos órgãos de saúde pública dos municípios e hospitais do Brasil a furosemida e uma delas, ressalta-se consideradamente sua representatividade de vendas também nas drogarias. Por tratar-se de um medicamento de uso contínuo, a utilização do mesmo com parâmetros divergentes dos especificados na literatura, acarretam na falta de efetividade do tratamento e, em alguns casos, na morte do usuário. Objetivo: Analisar as apresentações dos comprimidos de furosemida de 40 mg disponíveis nas drogarias em um município do Norte Mineiro, Minas Geras (MG) comparando o medicamento de referência com o similar e genérico. Metodologia: Trata-se de um estudo experimental onde foram realizados ensaios físico-químicos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 4^a e 5^a edição, como doseamento, friabilidade, tempo de desintegração, peso médio e de dureza. Resultados e discussão: Os resultados obtidos nos testes foram convincentes nas apresentações de referência, similares e genérico para os ensaios de dureza, peso médio, tempo de desintegração e friabilidade apresentaram resultados dentro dos padrões farmacopeicos. Conclusão: Os resultados obtidos demonstraram que o medicamento furosemida em três apresentações apresentou-se equivalentes e apresentam qualidade adequada, com relação aos parâmetros citados, para serem comercializados no País.

Palavras-chave: Controle de Qualidade. Furosemida. Comprimidos.

¹Mestre em Cuidado Primário em Saúde. Professora das Faculdades Integradas do Norte de Minas – FUNORTE, lene.euris@yahoo.com.br

²Acadêmica do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Norte de Minas – FUNORTE

³Coordenadora da Assistência Farmacêutica – Prefeitura Municipal de Saúde Montes Claros-MG
Eurislene Moreira Antunes Damasceno.

PHYSICOCHEMICAL QUALITY ASSESSMENT OF FUROSEMIDE TABLETS

ABSTRACT: Among the drugs most frequently used and distributed by the public health organs of the municipalities and hospitals of Brazil is furosemide. It is important to note its representativeness in sales in drugstores. Because it is a drug of continuous use, the use of it with parameters divergent from those specified in the literature, can result in the lack of effectiveness of the treatment and, in some cases, the death of the user. Objective: To analyze the presentations of 40 mg furosemide tablets available in drugstores in a municipality in the North of Mineiro city, Brazil, by comparing the reference drug with the similar and generic drugs. Methodology: this is an experimental study where physical and chemical tests recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 4th and 5th edition, such as dosing, friability, disintegration time, average weight, hardness, and dissolution time were performed. Results and Discussion: The results obtained in the tests were convincing in the reference presentations, similar and generic for the tests of hardness, average weight, disintegration time, friability and dissolution time presented results within the pharmacopoeia standards. The results obtained demonstrated that the drug furosemide in three presentations were equivalent and present adequate quality, in relation to the mentioned parameters, to be commercialized in the Country.

Keywords: Quality Control. Furosemide. Tablets

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamentos são produtos farmacêuticos elaborados com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos, com intuito de garantir a saúde da população (MELO; CAVEIÃO, 2015).

Os medicamentos no Brasil são classificados em de referência, similar, genérico e magistral. O medicamento de referência é, geralmente, o inovador cuja biodisponibilidade foi determinada, durante o desenvolvimento do produto, e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para com a Anvisa (ANVISA, 2018).

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferenciar-se somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, necessitando sempre ser identificado por nome comercial ou marca (ALONSO et al., 2015).

Os medicamentos genéricos são aqueles que apresentam o mesmo princípio ativo na sua formulação, tendo em vista o mesmo efeito que um medicamento de uma grande marca, esses são atribuídos aos pacientes que não podem ter o acesso fácil ao medicamento, mais tem a certeza que trará a ele os mesmos resultados. Sendo o medicamento genérico dado como uma cópia do de referência, tendo assim a intenção dos fabricantes, visto que o mesmo sendo parecidos não são utilizados os mesmos compostos, mais é totalmente seguro e garante o mesmo efeito desejável. O medicamento genérico é submetido a testes para garantir a sua eficácia chamados de testes de intercambialidade, que envolvem pesquisas clínicas, análises de dados das amostras biológicas e biossimilares, antes de chegar até ao consumidor final. Os similares apresentam-se com nomes fantasias, e denomina-se um medicamento sem propriedades equivalentes (ANVISA, 2018).

Atualmente os medicamentos têm sido considerados ferramentas de suma importância no controle e prevenção de doenças tendo em vista a cautela de sua utilização, que de forma segura garante ao paciente um tratamento adequado e eficaz (REIS; PEREIRA, 2014). Os medicamentos contribuem para melhorar a qualidade de

vida dos indivíduos, contudo há riscos inerentes com seu uso, sendo assim, é indispensável a importância do profissional farmacêutico, que atua na área de farmacovigilância com equipes treinadas, para que se tenha uma observação mais rígida no que se refere possíveis erros de medicação, desvios de queixas técnicas do medicamento, reações adversas ao medicamento, fatores de riscos, visando a segurança dos pacientes, dos danos causados pelo medicamento com desvios, sendo então um objeto de grande importância no que se diz respeito a vida (CAON; FEIDEN, SANTOS, 2012).

A farmacovigilância é definida pela organização mundial da saúde (OMS), que define que a garantia da qualidade é um arco para a vida dos pacientes, visando diminuir problemas relacionados a saúde, causados por algum erro na produção dos medicamentos, tendo como principal característica detectar, avaliar, prevenir e compreender as possíveis causas de desvios de qualidade e reações que podem ser ocasionados pelo medicamento (CAON; FEIDEN; SANTOS, 2012). É importante observar se há alterações organolépticas naquelas amostras, como por exemplo, aspecto alterado: cor, odor, cheiro, turbidez, presença de corpos estranhos, falta de informações no rótulo, rachaduras, bolhas no material de acondicionamento, problemas de registro, produto com data de validade vencida, alterações físicos químicos: precipitação, dificuldades de solubilização, dificuldades de homogeneização, problemas de desintegração e dissolução (FERNANDES et al., 2015).

O desvio de qualidade de medicamentos têm-se tornado comum hoje em hospitais por ser uma demanda maior, mas acometem também setores como manipulação, drogarias, e empresas de medicamentos entre outros, tendo assim a necessidade da atuação do serviço de boas práticas de fabricação que proporciona um serviço mais rígido dentro desse âmbito (SILVA et al., 2013).

A ineficácia terapêutica gera uma redução ou ausência de efeitos esperados ao utilizar a medicação uma vez que sua produção pode ter sido irregular. A resposta imunológica que se espera do medicamento no organismo do paciente, tem uma relação direta com a segurança do mesmo, tendo em vista que é um dever das empresas assegurar a efetividade do produto (DUARTE et al., 2014).

A furosemida é fabricada por diversas empresas é um medicamento de fácil acesso no mercado brasileiro, sendo apresentado na forma de genérico, similar e referência, podendo ser associada com outros fármacos para aumentar o seu efeito, obtendo a diminuição da diurese e da pressão arterial (GUTERRES et al., 2014).

A agência nacional de vigilância sanitária atribui que os medicamentos genéricos, similares e referência devem seguir as mesmas atribuições de qualidade, segurança e eficácia, satisfazendo os mesmos padrões de formas farmacêuticas, garantindo os seus princípios ativos, concentração e friabilidades (MACHADO et al., 2016; DOS ANJOS et al., 2017).

Os medicamentos são submetidos a testes de estabilidade, sendo eles testem físicos e químicos, seguindo etapas no controle de qualidade para atender os critérios equivalentes. A furosemida é classificada pelo sistema de classificação (BCS), como um fármaco de difícil solubilização e permeação, estando ela como fármaco da classe IV (BARBOSA, 2017).

O controle de qualidade é essencial em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise adequada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, tem um papel fundamental para a qualidade do medicamento. Atualmente, muitos medicamentos genéricos e similares estão disponíveis no mercado brasileiro. Os procedimentos envolvidos na produção dos mesmos visam a qualidade total nas análises efetuadas com o medicamento teste e com o medicamento referência para provar a intercambialidade entre ambos (FERNANDES et al., 2015).

Sendo assim esse trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade do medicamento furosemida comercializada em um município do Norte Mineiro-MG.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foram utilizados comprimidos de 40 mg de furosemida, provenientes de três laboratórios, obtidos em uma Drogeria da cidade de Montes Claros - MG. De cada laboratório foram adquiridos 60 comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram identificadas como: A (referência), B (Genérico) e C (Similar). Os testes foram realizados no laboratório de química do Faculdades Integradas do Norte de Minas (Funorte). As amostras, de cada laboratório, foram submetidas aos seguintes testes:

2.1.1 Peso Médio

A Farmacopeia Brasileira relata que o ensaio realizado para estabelecer o peso médio, consiste em pesar individualmente, 20 comprimidos, em balança analítica, e dividir o peso total pela quantidade de unidades pesadas, obtendo o peso médio. Para estar dentro dos parâmetros aceitáveis o peso médio não pode ter mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma poderão está acima ou abaixo da porcentagem indicada, para comprimidos de 40mg ou menos a variação aceitável é de $\pm 10,0\%$. A análise foi realizada de acordo com a descrição da Farmacopeia Brasileira (F. Bras. 5ª ed., 2010).

2.2.2 Dureza

O teste de dureza se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos, permitindo determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial, através de um aparelho denominado durômetro. A análise foi realizada conforme descrita na Farmacopeia Brasileira (2010), onde 10 comprimidos foram submetidos, individualmente, à ação de um aparelho que media a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações. Este teste, de acordo com a especificação supracitada, é somente informativo. A dureza foi determinada utilizando um durômetro da marca NOVA ÉTICA, modelo 298DGP.

2.2.3 Friabilidade

A friabilidade é realizada no Friabilômetro, aparelho que consiste em um cilindro rotativo, que gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 rotações por minuto. O teste determina a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica e se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. O teste consistiu em pesar, com exatidão, um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g, utilizar 20 comprimidos. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65g, utilizar 10 comprimidos. Os comprimidos foram pesados e introduzidos no aparelho. Ajustou-se a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo do aparelho para 4 minutos. Decorrido o prazo, removeu-se qualquer

resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesou-se novamente. De acordo com a Farmacopeia Brasileira. (2010), nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou superior a 1,5% do seu peso. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações. A friabilidade foi realizada com um friabilômetro NOVA ÉTICA, modelo 300.

2.2.4 Desintegração

O teste de desintegração tem o objetivo de submeter seis comprimidos a condições similares encontradas no organismo humano. Realizado através do aparelho desintegrador, que consiste de sistema de cestas e tubos, recipiente apropriado para o líquido de imersão (água destilada) e de termostatos para manter o líquido a 37°C. As amostras foram inseridas e submetidas a um sistema em movimento, ascendente e descendente, pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pelo comprimido após ser ingerido e no trajeto boca, estômago e intestino. O limite de tempo ideal para a desintegração é de 30 minutos (F. Bras. 5ª ed., 2010).

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na **Tabela 1** estão dispostos os resultados obtidos nos ensaios de peso médio, dureza e friabilidade das amostras analisadas.

Tabela 1 – Resultados obtidos nos ensaios de: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução.

Amostras	A	B	C
Peso médio (g)	159,66	149,32	168,07
DP	5,08	6,50	4,5
Dureza media (kgf)	4,5	4,4	4,5
DP	0,20	0,11	0,12
Friabilidade (Perda de peso -%)	0,5	0,6	0,5
Tempo para desintegrar	29 minutos	29 minutos	27 minutos

DP: desvio padrão,

Os resultados encontrados, nesses estudos, possuem similaridade para os ensaios de peso médio, dureza e tempo de desintegração como a pesquisa relatada por Dos Anjos et al., (2017) cujo objetivo foi avaliar a qualidade do medicamento de referência, genéricos e similares à base de furosemida comercializada em Caratinga/MG. Já os testes de friabilidade e tempo para dissolver o medicamento apresentaram resultados fora dos padrões farmacopeicos discordando com o presente estudo.

O estudo de Areco et al., (2012) em que foram analisadas cápsulas de furosemida 5mg, dosagem pediátrica, confeccionadas a partir do comprimido Lasix® do laboratório Sanofi-aventis, lote 001934 e validade 04/2013, foram aprovadas todas as análises físico químicas, exceto no teste de uniformidade de doses, segundo os valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

É imprescindível ressaltar a importância de controlar o peso de comprimidos, pois referem-se à concentração de princípio ativo no mesmo, portanto o ajuste de peso durante a compressão, que é um procedimento normal, é de extrema validade (SANCHES et al., 2018). Da Silva, (2012), em estudo com amostras de medicamento similar, mencionou que o peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado inserido na matriz, onde o peso médio necessitava ser analisado em produtos de dose individual e outras formas de apresentação, acondicionado em embalagem de dose múltipla.

O teste de peso médio é considerado um teste estabelecido, pois apesar de ser preconizado na monografia individual da furosemida, ele não é um parâmetro de nivelção entre os medicamentos de referência e os demais analisados, no entanto, os resultados devem corresponder com suas especificações (DOS ANJOS et al., 2017). Portanto, observou-se no estudo que as apresentações dos comprimidos de referência, similares e genéricos foram aprovadas uma vez que nenhum comprimido está fora do peso mínimo nem do peso máximo.

O teste de friabilidade concede avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito mecânico, garantindo que se manterão íntegros durante todos os processos de acondicionamento, revestimento, em blistagem e transporte (MEDEIROS et al., 2019). No teste de friabilidade os resultados estão dentro de padrão estabelecido, visto que o limite de perda preconizada pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) é de no máximo 1,5%.

Freitas et al., (2018) relata que a ação terapêutica do fármaco pode estar relacionada a desintegração acima do limite especificado com baixa absorção e biodisponibilidade. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) os resultados preconizados para o tempo de desintegração são de 30 minutos, no estudo para todas as apresentações de comprimidos mostra valores aprovados.

As evoluções tecnológicas e os maquinários de alta execução possibilitam com que a maioria dos laboratórios produz os medicamentos de modo acelerado, isto potencializa o risco de episódios de comprimidos fora das especificações atingirem ao mercado, caso o monitoramento humano realizado por meio de testes de controle de qualidade não seja utilizado de maneira adequada e eficaz (MEDEIROS et al., 2019).

Devido a diversos fatores como a qualidade das matérias-primas e métodos de produção um mesmo fármaco produzido na mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar discrepâncias nas características físico-químicas quando comparadas com marcas diferentes (SILVA et al., 2013; DA SILVA et al., 2018).

Ainda segundo Da Silva et al., (2018) o controle de qualidade faz uso de um conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, para certificar se estes satisfazem o tripé, qualidade, eficácia e segurança e é essencial para garantir que um medicamento não trará prejuízos à saúde da população.

3. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, constatou-se que todas as amostras estão em concordância com as determinações farmacopeias para o fármaco, ou seja, todas contemplam os testes de controle de qualidade. Sendo assim os resultados obtidos tanto para o produto referência, quanto para o similar e genérico foram compatíveis, se tratam de medicamentos equivalentes farmacêuticamente, estando apropriados para o consumo.

REFERÊNCIAS

ALONSO, M. A. S.; BARBOSA, A. F.; SILVA, N. G. C.; CRUZ, K. D. M. B.; SILVA, J. R. G.; DE MATTOS MACHADO, S. H.; SILVA, D. A. Adesão à prescrição de medicamentos genéricos por parte dos profissionais da área médica. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 1, p. 45-55, 2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificações. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>> Acesso em: 22 de setembro de 2018 às 11:47

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>> Acesso em 26/09 de setembro de 2018 às 20:29

ARECO, A. L. A. P. A., PEREIRA, I. P., DOMINGUES, E. P. S., RICCI-JÚNIOR, E. Cápsulas gelatinosas duras de fármacos órfãos prescritos na pediatria: furosemida e cloridrato de propranolol. *Revista Brasileira de Farmácia*. v. 93., n. 2, p. 232-241. 2012

BARBOSA, Pablio Adelino Estevam et al. Avaliação da funcionalidade dos excipientes de cápsulas de furosemida manipuladas nas farmácias de Manaus/AM. 2017.

CANON, S.; FEIDEN, L. R.; SANTOS, M. A. D Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: Identificação e avaliação das ocorrências, **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, São Paulo, v.3 n.1 23-26 jan./mar. 2012.

DA SILVA, P. R. R. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS SIMILARES COMERCIALIZADOS EM FARMÁCIAS DE IMPERATRIZ, MA, BRASIL. **Cadernos de Pesquisa**, v. 19, n. 1, 2012.

DA SILVA, F. C. Q.; RUFINO, J. V.; NERY, M. M. F. Avaliação da qualidade físico-química dos medicamentos contendo diclofenaco de potássio. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, 2018.

DOS ANJOS, V. M.; FERREIRA, H. C.; DA SILVA JÚNIOR, O. G.; DE LOURDES BATISTA, J.; SILVA, C. A.; CÔRTEZ, D. F. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de furosemida comercializados em um município do leste mineiro. **Revista de Ciências**, v. 8, n. 2, 2017.

DOS SANTOS, M. C.; CARNEIRO, W. J. Estudo comparativo in vitro e avaliação da qualidade físico-química do antirretroviral aciclovir comprimidos obtidos via internet. **Eclética Química**, v. 41, p. 43-53, 2016.

DUARTE, M. L.; BATISTA, L. M.; ALBUQUERQUE, P. M. S.; Notificações de farmacovigilância em hospital ocológico sentinela da paraíba. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv.** Saúde São Paulo v.5 n.17-11 jan./mar. 2014.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il. 1. Substâncias farmacêuticas químicas, vegetais e biológicas. 2. Medicamentos e correlatos. 3. Especificações e métodos de análise. I Título.

FERNANDES, C.; MARIANO, M.; NAVES, R.; FREITAS, T.; PINTO, M.; SOUZA, S.; JÚNIOR, A. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO) 1. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 2, 2015.

FREITAS, R. F.; SOARES, F. D.; FERNANDES, B. A.; FERNANDES, N. D. S. F.; BATISTA, A. C. A.; EDUARDO, A. M. L. N. Qualidade físico-química de cápsulas de fluoxetina manipuladas em farmácias de Montes Claros–MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 2, 2018.

GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; FRANK, L. A.; MICHALOWSKI, C. B. Desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas multiparede contendo captopril e furosemida para administração oral. **Clinical and biomedical research**. Porto Alegre, 2014.

LOMBARDO.M, ESERIAN.J. K, A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública, **Rev. Adm. Saúde Vol. 17, Nº 67, abr. – jun. 2017.**

MACHADO, Tatiane Cogo et al. Influência de excipientes na manipulação de cápsulas de furosemida. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 13, n. 1, p. 27-39, 2016

MEDEIROS, E. F. C.; DA MOTA, L. V.; ALVIM, H. G. O. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 8, n. 1, p. 49-61, 2019.

MELO.F. O, CAVEIÃO.C. Erros de medicação em hospital e a farmacovigilância na segurança do paciente UNINTER, 2015.

REIS, L. M.; PEREIRA, M. G. N. A importância do profissional enfermeiro na adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica no adulto. **FACIDER-Revista Científica**, n. 5, 2014.

SANCHES, A. M. B.; PEREIRA, G. G. Análise de comprimidos de captopril de 25mg, nas apresentações referência, genérico e similar. **Revista da Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso-TCC-Congrega Unicamp-n. 1-2017** ISSN 2595-3605, p. 145-160, 2018.

SILVA, F. C.; ROSA, L. P.; ROCHA, M. P.; LEITE, M. F. Adequação de protocolos de biossegurança em farmácia de manipulação do interior da Bahia com base na RDC 67/2007. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 2, p. 23-23, 2013.

Submetido em: 05/2019

Aceito em: 09/2019

Publicado em: 10/2019