



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

MARIA WILMA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CAPTOPRIL PRODUZIDAS
EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE - PB**

CUITÉ – PB

2020

MARIA WILMA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CAPTOPRIL PRODUZIDAS EM
FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE - PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de
Campina Grande – Campus Cuité, como requisito
indispensável para a obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

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

CUITÉ-PB

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

L732a Lima, Maria Wilma Santos de.

Avaliação da qualidade de cápsulas de captopril produzidas em farmácias magistrais da cidade de Campina Grande PB. / Maria Wilma Santos de Lima. – Cuité: CES, 2020.

50 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

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

1. Controle de qualidade. 2. Captopril. 3. Hipertensão Arterial. 4. Insuficiência cardíaca. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.12-008.331.1

MARIA WILMA SANTOS DE LIMA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CAPTOPRIL PRODUZIDAS EM
FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE - PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em 20/07/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza
Orientadora – UFCG

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior
Examinador – UFCG

Prof.^a Dr.^a Camila de Albuquerque Montenegro
Examinador – UFCG

Dedico este trabalho aos meus Pais, **Ana Maria Carmo dos Santos de Lima** e **Severino de Lima**, os principais responsáveis pela chegada desse momento, a minha Avó, **Maria Gomes dos Santos**, que sempre me protegeu até quando eu não quis proteção. Sempre foi por vocês!

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre me guiar, está presente em minha vida, mesmo muitas vezes duvidando de sua grandeza. Ouvi falar muitas vezes que um raio não cai duas vezes no mesmo lugar, mas acredito que se essa for a vontade de Deus cai sim.

Aos meus pais, Ana Maria e Matinha (Severino) que sempre estiveram ao meu lado, eles são os maiores responsáveis por eu chegar até aqui, apostaram todas as fichas em mim, fizeram o que muita gente não faria e sofreram julgamento por isso. Obrigada por me ensinar o que certo e o que errado, por me dar responsabilidades pois elas me fizeram crescer, e a ser independente, obrigado por todos os puxões de orelhas que me deram e dão até hoje, através deles aprendi como é a vida, que nem sempre as coisas são do jeito que queremos. Sou grata por serem sempre meu porto seguro, para onde eu sempre corro nos momentos difíceis. A vocês toda minha gratidão e reconhecimento por isso.

Ana (mainha) tão diferente de mim e tão parecida comigo, a senhora não sabe a dimensão do que a senhora representa pra mim, a senhora é sinônimo de vencedora, conquistou coisas que em sua juventude nunca sonharia em ter, abdicou de muitas por mim e pela minha irmã, sempre segura as pontas quando aparece as dificuldades, é a mais zelosa também. Ficarei feliz se conseguir me tornar metade da mulher que a senhora é.

Matinha (painho) a pessoa que só de me olhar eu tremo na base, mas que também me ensinou o que é respeito, a pessoa mais caridosa que eu conheço, sempre ajuda o próximo mesmo o próximo sendo o “inimigo”. Nunca mediu esforço para fazer o melhor para mim e me mimar, quantas vezes liguei para ele querendo ir para casa e ele apareceu para me buscar? Obrigado por me ensinar o que é ter caráter e por ser referência.

Maria (voinha) a sua leveza é admirável, de longe a senhora é a mulher mais corajosa que conheço, a mais paciente, a mais teimosa, a mais tagarela. Nos duas parecemos duas crianças quando começamos a discutir sobre a novela, mas a senhora me faz rir. A senhora não sabe ler, mas lerei esse agradecimento para senhora, para que saiba o quanto eu sou grata pela senhora e sua paciência. Obrigado Pedro (vô) pelo apoio mesmo não entendendo muito o que tá acontecendo.

Sabrina, você é a pessoa que me testa a todo momento, não sabe mas aprendi muita coisa com você, mesmo com tantas brigas e divergências, você é especial para mim. Somos Ohana, e Ohana quer dizer família. Família quer dizer nunca abandonar ou esquecer.

Agradeço ao demais membros da família pelo apoio e torcida de sempre, pela contribuição de forma direta ou indiretamente com a minha educação dura toda a trajetória.

Aos professores que fizeram parte de toda minha caminhada acadêmica, que souberam compartilhar o seu conhecimento com sabedoria comigo. Reconheço todo esforço e paciência para comigo, e sei do seu papel fundamental para minha formação.

À Prof. ^a Dr. ^a Júlia Beatriz Pereira de Souza, por se mostrar sempre disposta a me ajudar, por toda paciência e atenção, pelos conselhos que serão levados para vida profissional, pelas orientações e ensinamentos que levaram a conclusão desse trabalho.

A minha banca examinadora Prof. ^a Dr.^a Camila de Albuquerque Montenegro e Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior pelas considerações feitas, contribuindo para o enriquecimento do meu trabalho de conclusão de curso.

A minha amiga de infância Mayara Karoline que sempre me deu apoio, que nem mesmo a distância conseguiu mudar o carinho que uma tem pela outra, e que sempre se fez presente.

A minha turma do colégio técnico CAVN, com eles eu pude me descobrir como pessoa, eles contribuíram muito com minha vida acadêmica, até o que não foi bom, se tornou bom, pois servir de aprendizado. Dentro da UFPB eu pude fazer grandes amigos que me serviram como base, eles foram meus auxilio quando eu fazia parte da instituição, Nathan Jlosé, Hyago Costa, Emmanuel Moreira, Pipou, Erika, Kaliane França, Maria Aparecida, Yara Moreira, o que seria de mim sem vocês? Por último e não menos importante, Jane Carneiro e Patrícia Oliveira, um trio que tinha muito companheirismo, carinho e que sinto muita falta.

A minha turma XXVI de farmácia que mesmo com tantas diferenças ao longo do curso eu sinto um carinho enorme. Ao meu querido grupo “fundão”: Leticia Fernandes, Marcos Oliveira, Monike Ellen, Herbert Luan, Josivan Júnior, Gustavo Abraão, Thaynara Jorge, Elioce Wisdom, LidioTiago, pelo companheirismo. Eu poderia escrever inúmeras folhas para tentar demonstrar minha gratidão e carinho que tenho por cada um de vocês, poderia passar horas explicado o porquê de amar vocês, como também posso passar contando o que odeio, quem falar que nunca brigamos é mentira, ninguém é perfeito e estamos passível de erro, o importante é que nos aguentamos, cada um com sua imperfeição. O que nos resume muito bem é irmandade e companheirismo, sou extremamente grata por ter os conhecidos e conviver com vocês.

Enfim, minha eterna gratidão a todos que contribuíram de alguma forma para concretização desse sonho.

“Há medicamentos para toda a espécie de doenças, mas, se esses medicamentos não forem dados por mãos bondosas, que desejam amar, não será curada a mais terrível das doenças: **a doença de não se sentir amado.**”

- Madre Teresa de Calcutá -

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica e a Insuficiência Cardíaca são transtornos que comprometem a funcionalidade do Sistema. O captopril é utilizado para o tratamento sintomatológico, podendo se apresentar nas formas farmacêuticas de comprimido e cápsulas. As cápsulas duras são as formas farmacêuticas mais usadas por farmácias magistrais, setor que está em ascensão, sendo assim o presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de amostras de cápsulas de captopril produzidas em farmácias magistrais da cidade de Campina Grande, Paraíba. Foram realizados os testes de peso médio e desintegração descritos na Farmacopeia Brasileira, e o teste de doseamento utilizando o método de espectrometria ultravioleta. A realização do presente trabalho permitiu a observação de que todas as amostras foram aprovadas nos testes de peso médio e de desintegração, porém, com relação ao teste de doseamento todas foram reprovadas, com valores de teor acima do que informado no rótulo, sendo assim apresentaram superdosagem. O que leva a concluir que apesar de serem aprovadas nos testes de desintegração e peso médio, isso não garantiu que as cápsulas atendessem os critérios de qualidade adequados, sendo considerado as amostras inadequadas para o uso terapêutico.

Palavras-Chaves: Controle de Qualidade, Captopril, Hipertensão Arterial, Insuficiência Cardíaca

ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension and Heart Failure are disorders that compromise the functionality of the System. Captopril is used for symptomatic treatment, and can be presented in the pharmaceutical forms of tablets and capsules. Hard capsules are the pharmaceutical forms most used by magistral pharmacies, a sector that is accessed, thus the present study aimed at evaluating the quality of captopril capsule impressions produced in magistral pharmacies in the city of Campina Grande, Paraíba. The average weight and disintegration tests registered at the Brazilian Pharmacopoeia were performed, and the dosage test using the ultraviolet spectrometry method. The accomplishment of the present work allowed the observation of all the samples that were approved in the tests of average weight and disintegration, however, in relation to the dosage test all were failed, with values of content above what was informed in the label, being thus overdosage . Which leads to the conclusion that although they pass the disintegration and average weight tests, this does not guarantee that the capsules meet the permitted quality requirements, being considered as unsuitable for therapeutic use.

Key words: Quality Control, Captopril, Arterial Hypertension, Heart Failure

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagnóstico para Insuficiência Cardíaca.....	21
Figura 2- Fórmula estrutural do captopril.....	24
Figura 3- Representação esquemática de cápsula dura.....	25
Figura 4 - Cápsulas de captopril manipuladas na cidade de Campina Grande –PB.....	30
Figura 5 - Gráficos de distribuição de peso médio das cápsulas de captopril analisadas em gramas.....	31
Figura 6 - Curva de calibração de captopril.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Especificações de peso médio para fórmulas farmacêuticas sólidas em dose unitária	28
Tabela 2 - Resultados do teste de peso médio em amostras de cápsulas de captopril de 12,5 mg, manipulação em farmácia de manipulação (n=10)	32
Tabela 3 - Tempo de desintegração por minuto	33
Tabela 4- Resultado do ensaio de doseamento das amostras cápsulas de captopril 12,5 mg (n=3)	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica	19
Quadro 2 - Classificação por fração de ejeção ventricular.....	22
Quadro 3 - Classificação de insuficiência cardíaca pela New York Heart Association (NYHA).....	22
Quadro 4 - Classificação pela American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA – *Association Collefe Of Cardiology/ American Heart Association*

ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária

BPF – Boas Práticas de Fabricação

CQM – Controle de Qualidade de Medicamentos

CV – Coeficiente de Variação

DCV – Doença Cardiovascular

DPR – Desvio Padrão Relativo

ECA – Enzima Conversora De Angiotensina

EPICA – Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFep - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservado

ICFEr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

ICFEi - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediaria

IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistr*

LD50 - Dose Letal 50

M – Molar

mg – Miligrama

mL – Mililitro

mmHg – Milímetros de Mercúrio

nm- Nanômetro

NYHA – *New York Association*

PA – Pressão Arterial

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PPB - Peptídeos Potencializadores de Bradicina

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

UV – Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

' – Minuto

“ – Segundos

\geq - Maior ou Igual

\pm Aproximadamente

$^{\circ}\text{C}$ – Grau Celsius

HCl - Ácido Clorídrico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	18
3.2 Insuficiência cardíaca.....	20
3.3 Captopril	23
3.4 Cápsulas.....	24
3.5 Farmácia magistral.....	25
3.6 Controle de qualidade	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 Teste de peso médio	28
4.2 Teste de desintegração	28
4.3 Teste de doseamento	29
4.3.1 Curva de calibração	29
4.3.2 Doseamento	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 Peso médio.....	30
5.2 Tempo de desintegração.....	33
5.2 Teor de princípio ativo.....	34
6 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE A	
APÊNDICE B	

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma doença crônica não transmissível, caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos, uma condição clínica de origem multifatorial, representado assim, um problema de saúde pública, é também um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; FIRMO et al., 2018).

O número de incidência de pessoas com hipertensão arterial cresce gradativamente ao passar dos anos no mundo, no Brasil é uma doença que atinge cerca de 36 milhões de indivíduos adultos (KEARNEY et al., 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A Insuficiência cardíaca (IC) é tida como um transtorno que impede o bombeamento de sangue pelo coração de forma apropriada, deixando a desejar as obrigações metabólicas tissulares. É uma via final comum de boa parte das cardiopatias, também é vista como um problema de saúde pública (SOUSA, 2017; BRASIL, 2018). Estudos mostram que o grupo populacional mais acometido com insuficiência cardíaca são os idosos (CÂNDIDA; INÊS, 2018).

O captopril usado no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca (SALAH et al., 2018; SILVA et al., 2018). Compõe a classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Com boa tolerabilidade pelos usuários, desenvolve poucos efeitos adversos e uma boa eficácia comprovada em diminuir a pressão arterial, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com outros fármacos (HESS, 2011).

As cápsulas de captopril magistrais, além de ser uma alternativa para quem busca uma terapia personalizada no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca, apresentam outras vantagens como a proteção do princípio-ativo contra agentes externos, possui uma boa resistência física, e tem a capacidade de mascarar característica organolépticas desagradáveis do fármaco (GIL, 2010; LEAL et al., 2014).

O setor de manipulação vem crescendo potencialmente devido a diversos fatores, como a mudança de postura dos profissionais de saúde, a busca de terapias com especificidades em atender às necessidades do paciente, além da demanda de produtos de baixo custo. Por consequência, com o crescimento da procura por medicamentos manipulados ocasionou um aumento na preocupação com a qualidade dos mesmos, sendo assim a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reformulou as boas práticas de manipulação, publicando em outubro de 2007, a RDC n° 67 que tem por objetivo tratar

das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais (SANT'ANNA; FREITAS, 2016).

Dentro da garantia de qualidade estão as Boas Práticas de Fabricação (BPF), cujo objetivo é assegurar que os produtos sejam produzidos e controlados linearmente com padrões de qualidade adequados para o seu determinado fim e que o mesmo esteja em conformidade com exigências sanitárias. A execução das BPF diminui os riscos intrínsecos à produção farmacêutica, os quais podem não ser identificados apenas com ensaios laboratoriais, além do fato que o cumprimento de forma correta diminui as chances de reprovação nos ensaios, sendo obrigatório para todos os fabricantes de medicamentos. A BPF se baseia em antecipar e prevenir possíveis problemas que possam surgir durante a produção de um medicamento e no seu produto final (MORAES, 2018).

Dessa forma o controle de qualidade torna-se uma ferramenta indispensável para a segurança do paciente. Além de ser obrigatório para se obter um produto que tenham eficácia garantida e que se mantenha estável até o seu prazo final de validade, também se faz necessário para obtenção de um medicamento que apresente características descritas na Farmacopeia Brasileira (GOMES et al., 2005; POMBAL, BARATA, OLIVEIRA 2010; BONFILIO et al., 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de amostras de cápsulas de captopril produzidas em farmácias magistrais da cidade de Campina Grande, Paraíba.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a uniformidade das amostras;
- realizar testes de desintegração;
- determinar o teor de princípio ativo nas amostras, e
- verificar o atendimento aos parâmetros físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira e no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela elevação dos níveis pressóricos de forma sustentada, chegando ou ultrapassando os níveis de 140 e/ou 90 mmHg, que correspondem à Pressão Arterial Sistólica (PAS) e à Pressão Arterial Diastólica (PAD) respectivamente. Sendo considerada uma condição clínica multifatorial, está associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Trata-se de uma doença crônica não transmissível que pode ser considerada como um problema de saúde pública, constitui um fator de risco para doenças cardiovasculares, como o acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica, infarto e insuficiência cardíaca, juntamente com o tabagismo, obesidade, alcoolismo, sedentarismo (GAMA et al., 2013; CHEONG et al., 2015; FIRMO et al., 2018).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016), a HAS atinge cerca de 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, os idosos representam 60%, a enfermidade contribui diretamente ou indiretamente para a aproximadamente 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV). O Sudeste foi a região com maior prevalência de HA autorreferida, sendo ela de 23,3%, enquanto o Nordeste e o Norte apresentaram as menores taxas, 19,4% e 14,5%, respectivamente.

Os gastos para o controle da pressão arterial aumentam proporcionalmente à prevalência, somando uma grande porcentagem nos cofres da saúde pública mundial (KARAN, ENGELGAU, MAHAL, 2014).

O diagnóstico é feito a partir da medição da pressão arterial (PA) no consultório ou fora dele, utilizando técnica apropriada e equipamentos devidamente calibrados e validados, e levando em consideração o histórico médico (pessoal e familiar), exame físico e averiguação clínica e laboratorial. É recomendado se fazer a aferição da PA, pelo menos, a cada dois anos para os adultos com PA menor ou igual a 120/80 mmHg, e anualmente para aqueles com PA acima de 120/80 mmHg e menor que 140/90 mmHg. A aferição da PA pode ser realizada com esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos. Esses aparelhamentos devem ter sua validação realizada e sua calibração deve ser verificada anualmente, conforme as normas do Instituto Nacional de Metrologia,

Qualidade e Tecnologia - INMETRO (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A classificação é feita de acordo os níveis pressóricos apresentados pelo paciente de forma sustentada, mostrada no quadro a seguir.

Quadro 1 - Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-90
Hipertensão estágio I	140-159	90-99
Hipertensão estágio II	160-179	100-109
Hipertensão estágio III	≥180	≥110
Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA		

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016.

O controle da pressão arterial é realizado com ajuda de anti-hipertensivos, esse sofre com as dificuldades relacionadas a adesão e de acesso. Boa parte da população acometida com HAS são os idosos, sendo esse o grupo com mais sacrifício em aderir ao tratamento. As dificuldades estão relacionadas ao fato de os idosos apresentarem a maior probabilidade de incapacitação física ou mental para a realização de tarefas do dia a dia, há também outros fatores que ajudam na não adesão, como: clareza nas recomendações, se essas estão dentro da realidade do paciente, se ele consegue ou não fazer, a vontade do idoso em cumpri-las, e se o mesmo se sente satisfeito com o serviço de saúde (GUIRADO et al., 2011; AIOLFI et al., 2015).

De acordo com estudos o controle dos níveis pressóricos é essencial para a redução da morbidade e mortalidade que está relacionada com a HAS (YANG, QIAN, HU, 2016; GEBREZGI, TREPKA, KIDANE, 2017). Uma forma de ajudar no controle é melhorando o estilo de vida, como a prática de exercício físico e uma alimentação balanceada, essas práticas também ajuda a reduzir significativamente as chances de desenvolvimento da doença (HAS), bem como outras doenças crônicas, tendo em vista que o sedentarismo e uma alimentação desregrada pode contribuir diretamente para elevação dos níveis pressóricos (SZWARCOWALD et al., 2015).

Apesar de todo o investimento para se fazer a gestão de tal doença, ainda não é possível conseguir um controle satisfatório. Em países em desenvolvimento estima-se que a prevalência de pacientes com níveis pressóricos controlados chegue apenas até 36%, nos Estados Unidos é de 48%, no Canadá chega a 66%, e no Brasil o percentual gira em torno de 51% (LEENEN et al., 2008; DAMASCENO et al., 2009; AGYEMANG et al., 2018).

O farmacêutico além das indicações não farmacológicas tem como dever informar e assessorar ao paciente sobre a utilização correta do medicamento, sendo esse um ponto muito importante no cuidado farmacêutico, que se estabelece como um fator que contribui diretamente no aumento da adesão à farmacoterapia. Entre os motivos que leva a não adesão estão: o esquecimento das instruções médicas, a não utilização intencional, a falta de compreensão das instruções de uso e entre outros. Sendo assim, uma atenção farmacêutica de qualidade e uma compreensão do seu estado de doença pelo paciente, aumenta significativamente a adesão a terapia e a melhoria na qualidade de vida do paciente, sendo o farmacêutico o protagonista na promoção da saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 1991; AMARANTES, 2010).

3.2 Insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca (IC) é um transtorno complexo, em que o coração é impossibilitado de bombear sangue de forma adequada, a atender às obrigações metabólicas tissulares, ou só consegue realizá-lo apenas com altas pressões de enchimento. Este transtorno apresenta sinais e sintomas típicos, os mesmos resultam na redução do débito cardíaco e/ ou no aumento da pressão de enchimento no repouso ou no esforço (BRASIL, 2018).

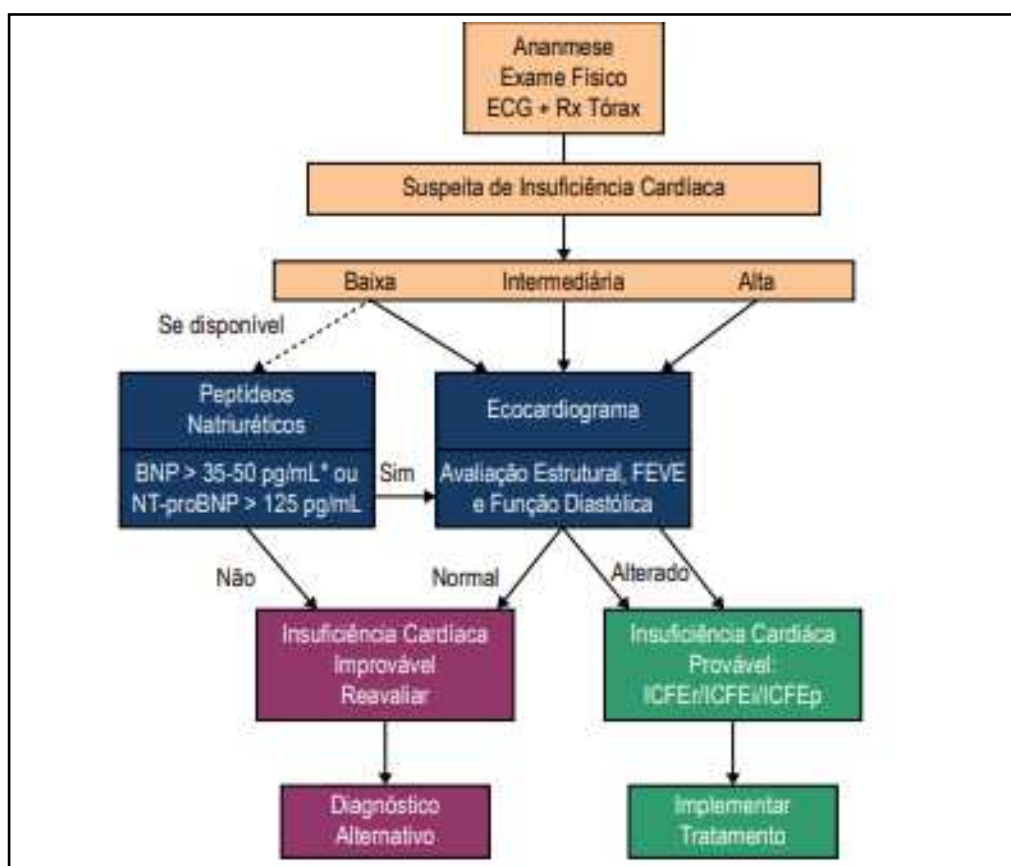
A IC se caracteriza pela degradação fisiológica do tecido cardíaco, impedito o coração de realizar suas tarefas, é um problema de saúde pública, o qual acarreta um custo socioeconômico elevado. Considerada como uma via final habitual de grande parte de cardiopatias, tornou-se um desafio clínico na atualidade (SOUSA, 2017).

De acordo com Brasil (2018), a IC atinge no mundo mais de 23 milhões de pessoas. Dados da *American Heart Association* (AHA) estimam uma prevalência de 5,1 milhões de indivíduos acometidos pela IC apenas nos Estados Unidos, entre os anos de 2007 e 2012. Há projeções que mostram que esse índice pode crescer 46% entre os anos de 2012 e 2030, o que corresponde a mais de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos.

No Brasil de acordo com Reis e colaboradores (2016), a IC é responsável por cerca 19% das internações causadas por doenças cardiovasculares, devido ao agravamento do estado clínico. Sendo um problema de saúde pública em âmbito mundial, cada vez mais frequentes as hospitalizações, além de gerar prejuízos econômicos, também interfere na qualidade de vida da população. O envelhecimento da população está ligado ao aumento de internações devido a IC, sendo a faixa etária de maior prevalência de hospitalizações a entre 70 e 79 anos, responsável por 26,98 % dos casos, seguido pela faixa etária dos 60 a 69 anos responsável por 24,70% do total de internações O sexo masculino apresentou o maior número de internações correspondendo por 51,27% do total.

O diagnóstico é feito através da história clínica do paciente e exames físicos detalhados, ecocardiograma que é um exame de imagem que permite avaliação das funções ventriculares, bem como a avaliação dos níveis dos biomarcadores, como os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP, o algoritmo está representado na figura 1 (BRASIL, 2018).

Figura 1 - Diagnóstico para Insuficiência Cardíaca



Fonte: BRASIL, 2018.

A classificação pode ser feita de acordo com a fração de ejeção ventricular (FEVE), com a gravidade dos sintomas e com estágio da doença. A classificação feita com base na fração de ejeção ventricular é mostrada no quadro 2 (BOCCHI, 2012; BRASIL, 2018; MESQUITA, BARBETTA; CORREIA, 2019).

Quadro 2 - Classificação por fração de ejeção ventricular

Fração de ejeção ventricular	Grupo	Sigla
< 40%	Ejeção reduzida	ICFEr
41-49%	Ejeção intermediária	ICFEi
50%	Ejeção preservada	ICFEp

Fonte: BOCCHI, 2012; BRASIL, 2018; MESQUITA, BARBETTA; CORREIA, 2019.

A classificação de acordo com a gravidade dos sintomas foi feita por *New York Heart Association* (NYHA), e divide a insuficiência cardíaca em quatro classes, se baseando nos sinais e sintomas que o paciente apresenta levando em consideração a sua gravidade como apresentado no quadro 3.

Quadro 3 - Classificação de insuficiência cardíaca pela *New York Heart Association* (NYHA)

Classe	Sintomas
I	Ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhante à esperado em indivíduos saudáveis.
II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas.
III	Exibem sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas.
IV	Os sintomas sem realização de esforço algum, no próprio repouso.

Fonte: BOCCHI, 2012; BRASIL, 2018.

A classificação da NYHA enfatiza a capacidade do indivíduo de realizar os exercícios e o agravamento dos sintomas da doença, diferente da classificação por estágios da IC proposta pela American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA que ressalta o desenvolvimento e a progressão da doença, independente dos sintomas apresentados, conforme quadro 4.

Quadro 4 - Classificação pela *American College of Cardiology/American Heart Association* ACC/AHA

Grupo	Estagio
A	O paciente apresenta risco de desenvolver IC, porém não apresenta doença estrutural ou sintomas de IC
B	Há doença estrutural cardíaca presente, mas ainda não possui sintomas de IC
C	Há Doença estrutural cardíaca e já exhibe sintomas prévios ou atuais de IC.
D	Apresenta IC refratária ao tratamento clínico, dessa forma esse grupo necessita de intervenção especializada.

Fonte: BRASIL, 2018

A terapia farmacológica envolve diversas classes terapêuticas, entre elas estão os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, ivabradina, digitálicos, diuréticos de alça e tiazídicos, nitrato. Além do tratamento farmacológico, existem medidas não farmacológicas que podem ser usadas para o controle da enfermidade, como diminuição da ingestão de sódio, retirada do uso de cigarro e bebidas alcoólicas (BRASIL, 2018).

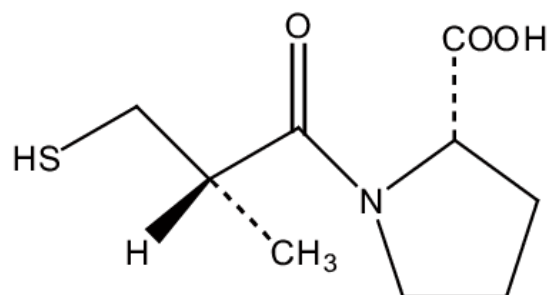
3.3 Captopril

Foi o primeiro fármaco usado como inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA). Descoberto devido a estudos que evidenciaram a relação entre o veneno de jararaca (*Bothrops jararacae*) e a redução nos níveis pressóricos. O veneno tem em sua composição peptídeos potencializadores de bradicinina (PPB), tais peptídeos têm afinidade pela ECA que ao se ligarem promove a sua inibição e aumenta a ação vasodilatadora da bradicinina. Com base nessa descoberta o captopril foi desenvolvido a partir de fragmentos de PPB (LAMEU, 2009; BARREIRO; FRAGA, 2014; CHAVES, et al. 2017).

Possui fórmula molecular $C_9H_{15}NO_3S$, e sua nomenclatura segundo a IUPAC é 1-[(2S)-3-mercaptopropionil]-L-prolina. É descrito como um pó cristalino branco ou quase branco, cujo ponto de fusão varia entre 105 °C e 108 °C. Tem sua solubilidade em água, etanol, clorofórmio e metanol. Contém entre 97,5 e 102% em relação à substância dessecada (BRASIL, 2019).

A classe de anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) é a mais prescrita para o tratamento de hipertensão arterial, por possuir boa tolerância, poucos efeitos adversos e tem uma boa eficácia comprovada em diminuir a pressão arterial, pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros fármacos (HESS, 2011).

Figura 2- Fórmula estrutural do captopril



Fonte: BRASIL, 2019b

A ação anti-hipertensiva apresentada pelo captopril se deve a sua capacidade de diminuir a conversão de angiotensina I em angiotensina II (SILVA, 2013). O captopril apresenta estrutura que se assemelha à prolina, um aminoácido que compõe a angiotensina. Tal semelhança faz com que o captopril impeça a clivagem da angiotensina I em angiotensina II, tem assim uma ação contrária a ECA. A queda dos níveis de angiotensina II acarreta a vasodilatação (FRAGA et al., 2010).

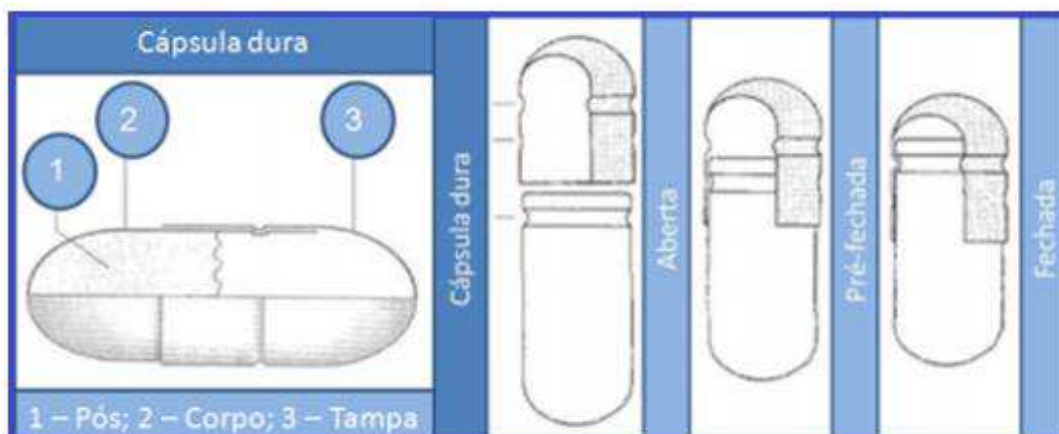
A redução da clivagem de angiotensina I em angiotensina II, tem como uma de suas consequências a diminuição da retenção de sódio e líquidos nos túbulos renais o que gera hipovolemia, logo há a diminuição da pós-carga ventricular e há remodelação cardíaca. Sendo assim, os inibidores da ECA também podem ser usados no tratamento de insuficiência cardíaca (ANDRADE et al., 2011).

3.4 Cápsulas

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais o princípio ativo e os adjuvantes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole. O invólucro normalmente é formado de gelatina, mas pode ser também de amido, derivados de celulose ou de outras substâncias. Possuem formatos e tamanhos variados, em sua maioria, contendo uma dose única do princípio ativo (BRASIL, 2019a).

As cápsulas duras são formadas por duas partes cilíndricas desmontáveis, pré-fabricados, essas partes são chamadas de o corpo e de tampa, possui as duas extremidades arredondadas. Durante o processo de manipulação, o corpo é preenchido geralmente com matéria-prima e excipientes sólidos, em pó, para em seguida a tampa encaixar-se ao corpo (BRASIL, 2012; BRASIL, 2019a).

Figura 3- Representação esquemática de cápsula dura



Fonte: Adaptado de Dutra, 2012.

Há vários tamanhos de cápsulas que recebem numeração que variam de 000 a 5 (a cápsula de 000 representa a que pode conter o maior volume, já a cápsula de número 5 representa a que pode conter o menor volume). Para se fazer a melhor escolha do tamanho a se utilizar, é necessário realizar previamente a determinação do volume aparente do pó, podendo ser usado uma proveta graduada para tal (DUTRA, 2012).

3.5 Farmácia magistral

De acordo com a Resolução de nº 467 de 2007 do Conselho Federal de Farmácia, que regulamenta e estabelece as atribuições e competências do farmacêutico na manipulação de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, diz que a farmácia é um estabelecimento que presta serviços farmacêuticos, tendo esse interesse público e/ou privado, reservado para a prestação de assistência farmacêutica e orientação sanitária individual ou coletiva, nele pode ser realizado a manipulação e/ou dispensação de medicamentos, produtos farmacêuticos e correlatos com finalidade profilática, curativa, paliativa, estética ou para fins de diagnóstico.

O alto custo de medicamentos industrializados, ligado a esperança de adquirir um produto mais barato levou ao aumento da procura de medicamentos provenientes de

farmácias magistrais ou com manipulação, atingindo usuários com diversas enfermidades. A principal forma farmacêutica sólida produzida em farmácia com manipulação são as cápsulas, possuem custo baixo em comparação com medicamentos industriais, além da vantagem de oferecerem dosagens personalizadas e de ser possível a manipulação de medicamentos em doses não existentes no comércio farmacêutico (BERNARDES; MELLER; GEBARA, 2010; FACHINA; ABELAN, 2012)

O mercado farmacêutico de manipulados vem crescendo ao longo dos tempos, o que tornou altamente competitivo devido à demanda ascendente. No Brasil o setor foi responsável pela circulação de aproximadamente R\$ 5 bilhões somente em 2016, possui cerca de 7200 estabelecimentos em todo país. Os proprietários de farmácia com manipulação estão cada vez mais se preocupando em investir no setor, segundo “O Panorama Setorial Anfarmag: Farmácias de Manipulação Brasileiras – 2015/2016”, cerca de 72% dos proprietários estão passando por melhorias em seus estabelecimentos e 87% pretendem investir nos próximos meses (CARVALHO; SENNA, 2015; CONSULFARMA, 2016).

3.6 Controle de qualidade

Os conceitos de garantia da qualidade, Boas Práticas de Fabricação (BPF) e controle de qualidade estão intimamente relacionados, compondo o gerenciamento da qualidade. A Garantia da qualidade é tida como um conceito muito amplo, que deve atender a todas as particularidades que influenciam individualmente ou coletivamente a qualidade de um produto (BRASIL, 2010a).

Enquanto que as Boas Práticas de Fabricação é a parte que assegura que os produtos são constantemente produzidos e controlados, estando esses em conformidade com os padrões de qualidade adequados para o uso desejado e necessário para obtenção de registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto (BRASIL, 2010a).

De acordo com a RDC de Nº 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, o controle de qualidade nada mais é que um conjunto de operações, que tem por objetivo investigar se o produto está sendo produzido em concordância com os requisitos mínimos para registro, sendo devidamente documentado, é considerado de extrema importância para garantir a

qualidade do produto final, fazendo que este não seja liberado para o mercado ou para o fornecedor até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.

As principais preocupações do controle de qualidade estão sobre as características físico-química, biológicas e microbiológicas de um medicamento. O controle físico-químico visa estabelecer impressões digitais moleculares do produto obtido, além da capacidade da forma farmacêutica se desintegrar e dissolver (SILVA et al., 2014; BARATA-SILVA et al., 2017).

Um parâmetro importante do controle de qualidade de medicamentos (CQM) é a estabilidade, que tem como desafio garantir a eficácia do produto até a sua data de validade, diminuir possíveis degradações do produto levando em conta que os pacientes podem ter diversas condições diferentes de armazenamento, manuseio e utilização que não foram previstas nos estudos de estabilidade, sendo assim a determinação do prazo de validade é um fator de grande importância para segurança do usuário (BRASIL, 2007). Dessa forma o CQM tem por finalidade garantir a pureza, eficácia e segurança àqueles que fazem uso dos fármacos (BRASIL, 2010).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é o órgão federativo que fiscaliza a aplicação do controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas e farmácias com manipulação no Brasil. Possui normas rígidas que devem ser seguidas desde a pesquisa e desenvolvimento, indo até sua produção e comercialização, tendo como base a Farmacopeia Brasileira, considerada o código oficial farmacêutico dentro do país, para a realização das análises laboratoriais físico-químicas de um medicamento (SILVEIRA, 2012; ALLEN-JUNIOR, POPOVICH, ANSEL, 2013).

Durante as fiscalizações das instalações da fábrica é essencial a verificação de que as boas práticas de fabricação de medicamentos são seguidas de forma adequada, tendo como finalidade diminuir os riscos de contaminação-cruzada; contaminação por partículas; troca ou mistura de produto. Sendo de responsabilidade do CQM assegurar a adequabilidade de tal, tendo esses riscos relação com processo de produção e garantia de qualidade (DUTRA, 2011).

É indispensável o controle de qualidade para os produtos manipulados em farmácias magistrais, além de ter o intuito de assegurar que os produtos manipulados sejam estáveis durante todo o prazo de utilização (POMBAL, BARATA, OLIVEIRA 2010; BONFILIO et al., 2010).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Os testes foram realizados em 5 amostras de cápsulas de captopril de 12,5 mg adquiridas em 5 farmácias de manipulação diferentes da cidade Campina Grande na Paraíba, escolhidas aleatoriamente. Realizou-se os testes de controle de qualidade de cápsulas, os quais envolvem a determinação do peso médio, do tempo de desintegração e o teste de doseamento.

4.1 Teste de peso médio

O peso médio das amostras foi determinado a partir de ensaio não destrutivo, denominado peso médio das cápsulas manipuladas (BRASIL, 2012).

O procedimento consiste em pesar, individualmente, dez cápsulas manipuladas íntegras, em gramas, com a determinação do peso médio da seguinte forma:

$$P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.10}}}{10}$$

Em que:

$P_{\text{cáps}}$ = pesos de cada unidade de cápsulas manipuladas.

Depois da determinação do peso médio a partir da equação deve ser feito a comparação do valor obtido com a tabela 1.

Tabela 1 - Especificações de peso médio para fórmulas farmacêuticas sólidas em dose unitária

Forma Farmacêutica	Peso Médio	Limites de Variação
Cápsulas duras	Menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

Fonte: BRASIL, 2019a

4.2 Teste de desintegração

Foram utilizadas 6 cápsulas de cada amostra em o sistema de cestas, as mesmas foram inseridas em tubos diferentes da cesta, o aparelho foi acionado realizando movimentos verticais na cesta no líquido de imersão. O líquido de imersão usado foi a água, a mesma foi mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 45 minutos. Passados os 45 minutos no sistema as cápsulas devem ter se desintegrado por completo (BRASIL, 2019a).

4.3 Teste de doseamento

4.3.1 Curva de calibração

A curva de calibração foi construída a partir do padrão de captopril, através de espectrofotometria ultravioleta no comprimento de onda de 212 nm. A construção foi realizada em triplicata obtendo-se o valor médio das absorbâncias medidas nas concentrações determinadas (100; 150; 200; 250 e 300 µg/mL).

4.3.2 Doseamento

Para o teste de doseamento de captopril das formulações magistrais foi utilizada a técnica de espectrofotometria de absorção molecular UV em um comprimento de onda de 212 nm, adaptado de Silva e Oliveira (2017). O conteúdo das cápsulas foi retirado e transferido para um balão de 100 mL, em seguida foram adicionados 70 mL de ácido clorídrico a 0,1 M e colocado em banho de ultrassom por 2 minutos, o que levou a dissolução do captopril no solvente, logo após completou-se o volume com o mesmo solvente. Posteriormente a filtração, realizou-se a leitura no espectrofotômetro, usando o ácido clorídrico a 0,1 M (HCl) como branco. As análises foram realizadas em triplicata (SILVA, OLIVEIRA, 2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade das cápsulas de captopril manipuladas foi realizada a partir de testes físico-químicos de controle de qualidade, tendo-se analisado os parâmetros de peso médio, desintegração e teor. Foram utilizadas 5 amostras de diferentes farmácias magistrais de Campina Grande - PB, com as cápsulas apresentando 12,5 mg de captopril, identificadas como A, B, C, D e E, como representado na figura 4.

Figura 4 - Cápsulas de captopril manipuladas na cidade de Campina Grande –PB



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2020.

As amostras apresentavam o mesmo tamanho, com exceção da amostra E sendo maior que as demais, logo a mostra E se opõe ao que diz a RDC n° 67/2007, que determina que devem ser utilizadas cápsulas com o menor tamanho, de acordo com a dosagem. O invólucro era gelatinoso opaco não sendo permitido a visualização do conteúdo. As cápsulas podem ser transparentes ou podem ser coloridas. É possível adquirir invólucros opacos a partir da adição de óxido de titânio, a opacidade é desejada quando é necessário ocultar o conteúdo, geralmente quando na dispensação de pós de aparência desagradável (THOMPSON, 2013).

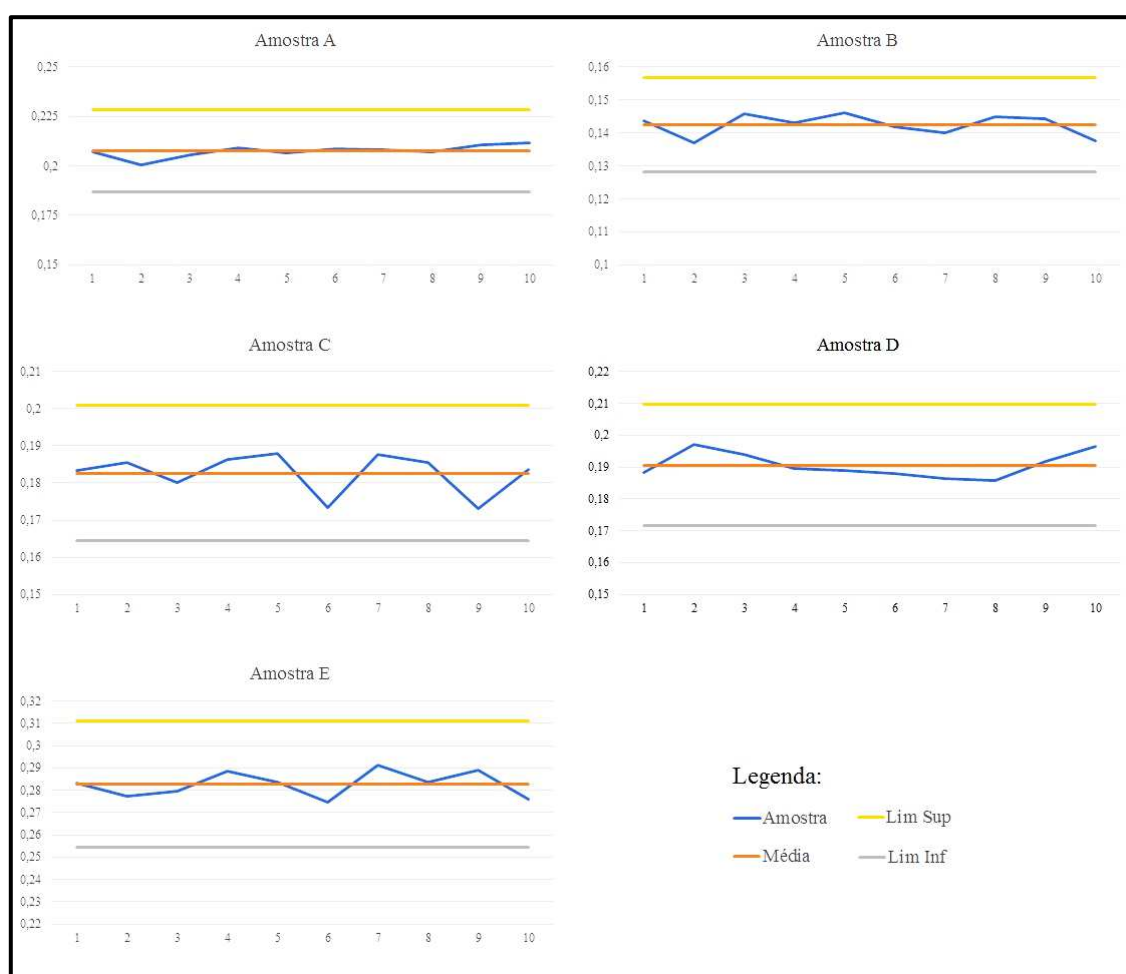
5.1 Peso médio

O peso médio é tido como um dos principais instrumentos do dia a dia no controle de qualidade de uma farmácia de manipulação. É possível identificar falhas na produção como a ineficiência na técnica usada. O não cumprimento deste parâmetro leva a reprovação do lote, não sendo necessário a execução dos demais testes de controle de qualidade (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009).

O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012) relata a necessidade de medir a variação e os desvios com relação ao peso médio. Admite-se que até duas cápsulas podem ultrapassar limites específicos, porém, nenhuma pode estar acima ou baixo do dobro das porcentagens indicadas. As cápsulas com até 300 mg de conteúdo podem variar até 10% do seu peso, todas as cápsulas tiveram o seu peso abaixo de 300 mg.

A figura 5 representa o comportamento do peso das amostras A, B, C, D e E de cápsulas de captopril 12,5 mg manipuladas em farmácias magistrais na forma de gráficos. Nela é possível observar que todas as amostras se apresentam em conformidade com o teste de peso médio, não ultrapassando os limites especificados de cada amostra, sendo todas aprovadas. Dessa forma é possível dizer que há homogeneidade de peso no enchimento das cápsulas analisadas.

Figura 5 - Gráficos de distribuição de peso médio das cápsulas de captopril analisadas em gramas.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição Revisão 02 (BRASIL, 2012), o Desvio Padrão Relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV) deve ser calculado, o mesmo é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4% para obtenção da aprovação das amostras, sendo assim todas as amostras se encontram aprovadas estando com o coeficiente de variação menor que 4% como mostrado na Tabela 2. Uma variação de peso com CV maior que essa podem levar as preparações, caso sejam submetidas ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, a reprovação no teste (PINHEIRO et al., 2008).

Tabela 2 - Resultados do teste de peso médio em amostras de cápsulas de captopril de 12,5 mg, manipulação em farmácia de manipulação (n=10)

Peso médio	Amostras				
	A	B	C	D	E
Média (mg)	207,4	142,4	182,7	190,6	282,7
Limite de variação (LV)	20,74	14,24	18,27	19,06	28,27
LV inferior	186,66	128,16	164,43	171,54	254,43
LV superior	228,14	156,64	200,97	209,66	310,97
CV %	1,47	2,28	2,98	2,10	2,05
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quanto menor o coeficiente de variação melhor é a homogeneidade no enchimento das cápsulas e quanto maior pior (SILVA; SILVA, 2014). Sendo assim é possível afirmar que a amostra A possui a melhor homogeneidade e a amostra C a pior, porém todas as amostras estão dentro do limite.

O peso médio está relacionado diretamente com outro parâmetro, o teor de substância ativa, quando é possível a observação de uma diferença significativa entre as cápsulas não se pode garantir que o conteúdo contido dentro das cápsulas possua o mesmo teor de princípio ativo (BRASIL, 2019).

Todas as amostras foram aprovadas no teste de peso médio, o que corroborou o estudo de Marteleto, Vicentino, Gomes (2010) e o de Marini, Hipolito, Silva (2015), os quais avaliaram cápsulas de captopril manipuladas nas cidades de Barbacena e Mogi

Mirim, respectivamente. Também esteve de acordo com os estudos de Domiciano e colaboradores (2014), o qual avaliou o produto obtivo industrialmente.

5.2 Tempo de desintegração

O teste de desintegração consiste na capacidade que a forma farmacêutica tem de liberar seu conteúdo para conseqüente solubilização nos fluidos biológicos (MOTA; SOARES, 2012). Uma cápsula, cuja via de administração é oral, deve apresentar um tempo de desintegração apropriado, com intuito de garantir uma absorção adequada do princípio ativo (DILSHAD; NAVEED; WAHEED, 2014).

É imprescindível que ocorra uma boa desintegração, pois problemas nesse fator como por exemplo a desintegração fora dos limites permitidos pode acarretar problemas na absorção e na biodisponibilidade, o que leva ao comprometimento da ação terapêutica do fármaco (ROYO et al., 2014). Um medicamento não desintegrado no tempo correto pode ser eliminado da mesma forma que foi ingerido, não passado pela etapa de absorção, prejudicado a sua biodisponibilidade e conseqüentemente afetando os efeitos farmacológicos (LANNA et al., 2013).

A Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019a) delinea em especificações para o teste de desintegração de cápsulas, que o tempo máximo aceitável para a total desintegração é de 45 minutos. Sendo assim, todas as amostras foram aprovadas, obtendo um tempo de desintegração menor do que 45 min, como é mostrado na tabela a seguir (tabela 3).

Tabela 3 - Tempo de desintegração por minuto

Amostras	Tempo	Resultado
A	13'19"	Aprovado
B	13'45"	Aprovado
C	17'25"	Aprovado
D	12'30"	Aprovado
E	12'45"	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Amostras apresentaram tempo de desintegração semelhantes entre si (12'30" a 13'45"), com exceção da amostra C que obteve um tempo maior que as demais (17'25"), porém ainda dentro dos limites recomendados, estando todas aprovadas. Tais resultados foram semelhantes aos resultados obtidos por Pugens, Donaduzzi e Melo (2008) que analisou qualidade e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril.

Também foi possível notar concordâncias entre o presente estudo e outras pesquisas que avaliaram cápsulas manipuladas de diferentes substâncias. Tais como os resultados obtidos por Sanguinete e colaboradores (2015), obtendo êxito na desintegração de cápsulas de sibutramina. Também foi de encontro com os estudos de Freitas e colaboradores (2018), os quais realizaram avaliação dos padrões físico-químicos de cápsulas de fluoxetina manipuladas na cidade de Montes Claros – MG.

O tempo de desintegração de cápsulas tende a ser maior que o tempo gasto para desintegrar comprimidos, devido ao fato que comprimidos possuem uma maior área de superfície exposta em contato com o meio de dissolução (BARBOSA, 2017). Enquanto as cápsulas, apesar do seu conteúdo não apresentar grande compactação, a desintegração fica limitada ao tempo necessário para a dissolver o invólucro gelatinoso, o qual ao ser dissolvido os pós contidos no invólucro gelatinoso serão expostos ao meio dissolutor. (AULTON, 2008). Como pode ser visto no estudo de Lourenço e colaboradores (2019), no qual comprimidos sem revestimento obtiveram um tempo de desintegração inferior a 2 minutos.

5.3 Teor de princípio ativo

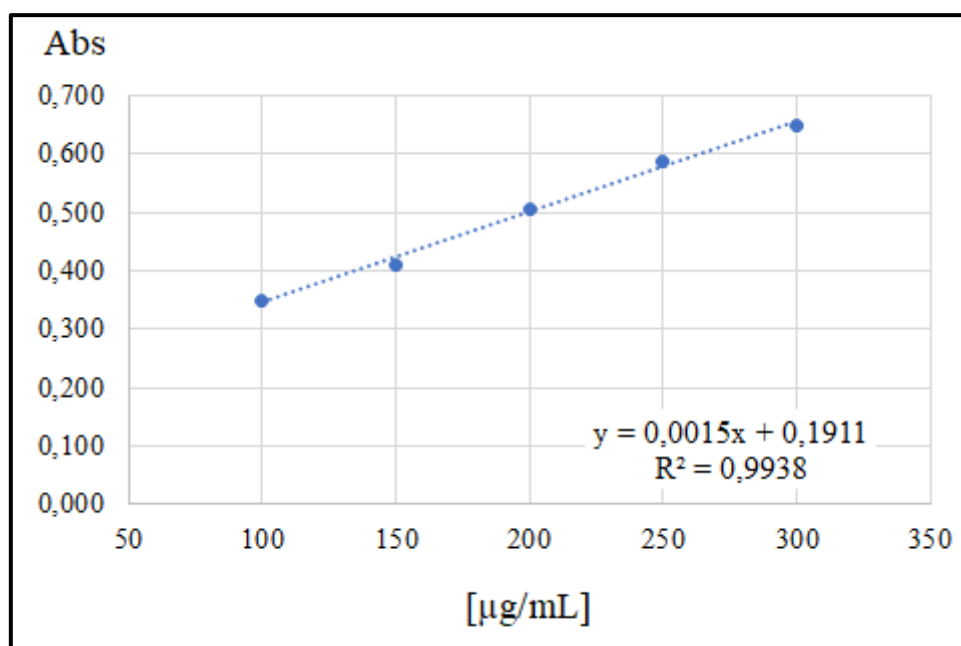
O teste de doseamento é tido como um importante parâmetro para avaliação de uma forma farmacêutica, pois aponta o teor de princípio ativo contido em uma forma farmacêutica. Esse parâmetro é de grande relevância para a garantia da eficácia e segurança durante o período de tratamento, também é importante para avaliação da qualidade da pesagem, homogeneidade de conteúdo e distribuição entre as cápsulas de um lote (MENDES et al., 2011; SANCHEZ; PEREIRA, 2017).

Para uma avaliação quantitativa da concentração do fármaco foi necessário a construção de uma curva de calibração de captopril, através de espectrometria no ultravioleta à 212 nm. Os ensaios foram realizados em triplicata, tendo como objetivo encontrar os valores das absorvâncias adequados, os quais se encontrassem dentro da

faixa de linearidade através da análise estatística por regressão linear dos dados (Figura 6), sugerindo que absorvâncias e as concentrações de fármaco estão associadas de acordo com a equação da reta $y = 0,0015x + 0,1911$ e $R^2 = 0,9938$.

O coeficiente de variação máximo entre os valores de absorvância obtidos para a curva de calibração do captopril foi de 1,71% na menor concentração utilizada (100 $\mu\text{g/mL}$), o que assegura boa precisão metodológica.

Figura 6 - Curva de calibração de captopril



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

A Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019b), preconiza que as amostras devem apresentar no mínimo, 90,0% e máximo 110,0% para a quantidade declarada de captopril no rótulo. O presente estudo adotou o mesmo critério de aprovação para comprimido de captopril, devido a não existência de uma monografia oficial para a forma farmacêutica em estudo. Ao se administrar uma substância que apresenta uma concentração de princípio ativo maior ou menor do que o informado pode trazer consequências ao consumidor, ocasionando problemas à saúde do paciente que o ingerir, o que pode levar a um quadro de intoxicação ou levar a inefetividade da terapia. (LANNA, 2013; PERES, 2013).

Todas as amostras apresentaram resultados insatisfatórios como representado na tabela 3. Os dados de teor variaram de 265,90% na amostra D a 388,57% para a amostra A. Valores esses, muito superiores ao preconizado nas especificações farmacopeicas.

Com relação ao coeficiente de variação de cada amostra os valores encontrados ficaram entre 0,84% na amostra d e 24,65 na amostra A.

Tabela 4- Resultado do ensaio de doseamento das amostras cápsulas de captopril 12,5 mg (n=3)

Amostras	Teor %	DP	CV %	Resultado
A	388,57	95,75	24,65	Reprovado
B	329,19	16,23	4,93	Reprovado
C	339,15	50,74	14,96	Reprovado
D	265,90	2,22	0,84	Reprovado
E	322,79	28,35	8,78	Reprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Todas as 5 (cinco) amostras se mantiveram bem acima dos limites preconizados na farmacopeia (2019), (entre 90,0% e 110,0%), logo, apresentam superdosagem, sendo todas consideradas reprovadas.

Resultados de superdosagem também foram encontrados nos estudos de Silva e Oliveira (2017), que buscavam a determinação do teor de captopril por espectrofotometria de absorção molecular – UV, mesma metodologia empregada no presente trabalho, no qual apenas uma das amostras avaliadas foi reprovada, com teor de 112,88%, estando acima do limite permitido.

Nos estudos de Pereira e Oliveira (2017), foi analisado o teor de cápsulas de captopril, uma de suas amostras foi reprovado por apresentar um teor abaixo do recomendado, o mesmo aconteceu nos estudos de Sanguinete et al (2015), os quais avaliaram a qualidade de cápsulas manipuladas de cloridrato de sibutramina, apresentando aproximadamente 67% das amostras abaixo do limite permitido, sendo avaliadas como reprovadas.

Couto e Tavares (2011) fizeram uma avaliação no perfil dos resultados de Uniformidade de Conteúdo de cápsulas de baixa dosagem feita em um Laboratório de Controle de Qualidade que dá suporte as farmácias magistrais de Santa Catarina. Foi observado que 21,4% das análises obtiveram a reprovação, sendo o teor de ativo fora dos parâmetros o principal responsável pela reprovação dos lotes analisados, com até 16,4%

das amostras acima do indicado no rótulo do medicamento, algumas das amostras reprovadas chegaram a apresentar o dobro de ativo descrito.

Em estudos com formas farmacêuticas industrializadas tal problemática não se evidencia. A exemplo dos estudos de Anjos et al. (2017) que analisaram cápsulas de furosemida demonstrando que todas as amostras foram aprovadas, resultado semelhante foi obtido por Rocha, Silva e Braga. (2015) que analisaram amostras de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil, as quais apresentaram teor médio de 102,99%, sendo aprovadas de acordo com as exigências farmacopeicas.

Os resultados encontrados no presente estudo podem ser explicados pelo fenômeno de *overlapping*, que nada mais é que a sobreposição de bandas no espectrofotômetro. A ocorrência de tal faz com que haja uma interferência na leitura das absorvâncias, levando a um resultado não verídico, sendo ele acima ou baixo do real. Acontece quando se obtém o espectro de absorção de uma mistura de substâncias (excipientes e princípio ativo) que apresentam absorção em regiões do espectro muito próximas (PASCHOAL et al., 2003; PREVITAL, 2014).

Porém nos estudos de Valentini, Sommer, Matioli (2004) foi possível avaliar comprimidos de captopril, através de três metodologias diferentes: espectrofotométrico, o cromatográfico, e a titulometria por óxido-redução, foi observado que cada uma das metodologias possui características distintas, porém seus resultados são semelhantes. Sendo assim os autores concluíram que as três metodologias propiciaram resultados satisfatórios, indicando que ambos os métodos pode ser usado para realizar os testes de doseamento de captopril, desvencilhando-se da ocorrência de *overlapping*.

Os desvios na dosagem, para cima ou para baixo, tem como consequência a perda da eficácia e/ou segurança do medicamento, o que traz impacto direto aos princípios em que a produção de medicamentos toma como base. (COUTO; TAVARES, 2011).

Os acidentes causados por superdosagens de medicamentos provenientes de farmácias de manipulação têm sido responsáveis por mortes ao longo dos anos. Em 2007, um idoso de 70 anos faleceu após a ingestão de cápsulas de colchicina manipuladas, as mesmas possuíam um teor 100 vezes superior a dose máxima permitida (YANO; BUGNO; AURICCHIO, 2008).

A superdosagem de captopril pode levar a um quadro de hipotensão, que pode causar diversos riscos, como quedas, que por consequência, traumas que interfere na qualidade de vida do paciente, também pode levar a morte (JAHANA; DIOGO, 2007; TEUTO, 2018). A sua dose letal 50 (LD50) é de cerca de 6590 mg / kg de acordo com

Popovici et al. (2011), os resultados encontrados no presente estudo ainda se encontram muito longe dessa marca, porém ainda é um problema ligado a segurança do paciente.

A qualidade dos medicamentos deve ser verificada com o intuito de garantir a segurança que é esperada. Deve estar de acordo com os padrões definidos pelas normas vigentes, caso contrário a farmácia poderá perder a credibilidade diante do mercado consumidor e além de ter registro do produto ameaçado (DOMICIANO et al., 2014).

Doses incorretas do ativo nas preparações magistrais configuram erros comuns na manipulação, podendo ocasionar agravos à saúde do paciente, refletindo possível ausência das Boas Práticas de Manipulação (BPM) (FARIAS et al., 2018).

Outro ponto importante é a alta variabilidade entre as unidades de uma mesma amostra, representada pelo coeficiente de variação, cujos valores variaram de 0,85% na amostra D a 27,65% na amostra A.

Segundo Farias et al. (2018), uma grande variabilidade de dosagem indica ausência da implementação das BPM e de um Sistema de Garantia da Qualidade e os desvios encontrados também podem ser atribuídos à falta de calibração e ou de adequação dos equipamentos utilizados na manipulação de medicamentos, do treinamento e qualificação da equipe técnica, do estabelecimento de POP em todo o processo de manipulação, desde o recebimento e avaliação da prescrição médica, da manipulação até a etapa final da dispensação do medicamento manipulado, e do estabelecimento da garantia da qualidade dos medicamentos manipulados.

As determinações de peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação de cápsulas, avaliam somente a uniformidade no preenchimento das cápsulas com a mistura de pós (ingrediente ativo + excipiente), permitindo concluir se houve ou não distribuição equitativa da mistura de pós entre as diversas unidades de cápsulas que constituem o lote analisado. Contudo o peso médio não fornece informação sobre a homogeneidade da mistura de pó encapsulada, uma vez que, neste ensaio, não há determinação de teor (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2010). Logo, é possível uma determinada formulação atender os critérios de aceitação farmacopéicos para o peso médio e, simultaneamente, apresentar não-conformidade para o teste de doseamento.

Os resultados observados levam a crer que a ausência de fiscalização mais rigorosa em farmácias com manipulação, está comprometendo a qualidade do produto em alguns estabelecimentos, sendo um ponto que deve ser avaliado e corrigido adequadamente pelos farmacêuticos magistrais.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados na avaliação físico-química das cápsulas de captopril de 12,5 mg manipuladas em farmácia da cidade de Campina Grande - PB, foi possível obter as seguintes conclusões:

As amostras demonstraram valores satisfatórios nos testes de peso médio e desintegração, estando aprovado nestes quesitos.

No ensaio de doseamento, com a metodologia utilizada no presente trabalho, todas as amostras apresentaram teor acima do preconizado pela Farmacopeia Brasileira.

A reprovação em um ou mais quesitos leva a reprovação do lote, sendo assim, as cápsulas de captopril manipuladas em farmácias magistrais da cidade de Campina Grande – PB, nas condições de análise utilizadas neste estudo, são consideradas impróprias para o consumo.

Contudo, sugere-se estudos adicionais para avaliação da possibilidade da ocorrência de *overlapping* na metodologia espectrofotométrica, o que pode ter influenciado nos resultados de doseamento.

REFERÊNCIAS

- AGYEMANG, C., NYAABA, G., BEUNE, E., MEEKS, K., OWUSU-DABO, E., ADDO, J., et al. Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana - the RODAM study. **J Hypertens**, 2018;
- AIOLFI, C. R., ALVARENGA, M. R. M., MOURA, C. S., RENOVARATO, R. D., Adesão ao uso de medicamentos entre idosos hipertensos, **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.18 n.2 Rio de Janeiro, 2015.
- ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. P. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira Farm**, v. 91, n. 3, p. 119-25, 2010.
- AMARANTES, L. C., SHOJI, L. S., BEIJO, L. A., LOURENÇO, E. B., MARQUES, L. A. M. A influência do acompanhamento farmacêutico na adesão a terapia anti-hipertensiva e no grau de satisfação do paciente. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2010.
- ANDRADE, J. P., NETO, J. A. M., PAOLA, A. A. V., VILAS-BOAS, F., OLIVEIRA, G. M. M., BACAL, F., BOCCHI, E. A., ALMEIDA, D. R., FILHO, A. A. F., MOREIRA, M. C. V., XAVIER, S. S., JUNIOR, W. A. de O., DIAS, J. C. P. e cols. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Resumo Executivo In: Andrade e cols. Diretriz de cardiopatia chagásica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, p. 434-442, 2011.
- ANJOS, V. M., FERREIRA, H. C., SILVA JÚNIOR, O. G., BATISTA, J. L., 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.
- AULTON, M. E., **Delineamento de formas farmacêuticas**. Artmed, 2008
- BARATA-SILVA, C., HAUSER-DAVIS, R. A., SILVA, A. L. O., 3,4, JOSINO COSTA MOREIRA, C. J. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil, **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 2017.
- BARBOSA, P. A. E., **Avaliação da Funcionalidade dos Excipientes de Cápsulas de Furosemida Manipuladas nas Farmácias ne Manaus/AM**, Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: Bases moleculares da ação dos fármacos**. 3ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BERNARDES, M. L. P., MUELLER, A., GEBARA, K. S. Desenvolvimento e controle de qualidade de cápsulas contendo Captopril 25 mg. **Interbio**, V. 4, p.15-21, 2010.
- BOCCHI E. A., MARCONDES-BRAGA F. G., BACAL F, FERRAZ A. S., ALBUQUERQUE D., RODRIGUES D., et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, 2012.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JUNIOR, A. N.; SALGADO, E. R. N. Farmácia Magistral sua Importância e seu Perfil de Qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 34, n. 3, p. 653-664, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 17, de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de abril de 2010a.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019

BRASIL, Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 2019.

BRASIL, Formulário Nacional Farmacopeia Brasileira 2º edição, Revisão - 02. Brasília/DF: 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de outubro, 2007.

BRASIL. **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda**. Comitê Coordenador Da Diretriz De Insuficiência Cardíaca, Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC de Nº 301, de 21 de agosto de 2019. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 21 de agosto de 2019.

CÂNDIDA F. D. B., INÊS A. F. C. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal, **Revista Portuguesa de Cardiologia** (English Edition), v. 37, p. 97-104, 2018.

CARVALHO, C. P.; SENNA, N. N. B. Planejamento estratégico: estudo de caso no mercado de farmácia de manipulação. **Encontro Nacional de Engenharia de Produção**, Perspectivas Globais para a Engenharia de Produção, Fortaleza, 2015.

CHAVES, D. F. L., JESUS, J. H., GERON, V. L. M. G., NUNES, J. S. LIMA, R. R. O. A Substituição do Captopril pelo Enalapril no Tratamento de Hipertensão Arterial no Âmbito do Sistema Único de Saúde, **Revista Saber Científico**, 2017.

CHEONG, A. T., SAZLINA, S. G., TONG, S. F., AZAH, A. S., SALMIAH, S. Poor blood pressure control and its associated factors among older people with hypertension: a cross-sectional study in six public primary care clinics in Malaysia, **Malays Fam Physician**, v.10, p. 19-25, 2015

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, Resolução de nº 227 de 17 dezembro de 1991, Brasil, 1991.

COUTO, A. G.; TAVARES, R. C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 263–268, 2011.

DAMASCENO, A., AZEVEDO, A., SILVA-MATOS, C., PRISTA, A., DIOGO, D., LUNET N. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in mozambique, **Hypertens**, p. 77–83, 2009.

DEFÁVERI, M. A.S., LAPORTA, L. V., SANTOS, M. R., SILVEIRA, R.L. ALVES, M. P. RUBIM, A. M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias, *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012

DILSHAD, H., NAVEED, S., WAHEED, N. Comparative study of four different brands of captopril available in Karachi, Pakistan. **International Research Journal of Pharmacy**, Karachi, v. 5, n. 5, p. 374-377, 2014

DOMICIANO, S. L., FARIAS, S. R., JORDÃO C. O., Análise de Qualidade de diferentes marcas de comprimidos de captopril. **Revista Uniara**, 2014.

DUTRA, V. C., Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC**, 2011.

DUTRA, V. Dossiê técnico - Manipulação de cápsulas. Rio de Janeiro: **Rede de Tecnologia e Inovação**, 2012

FACHINA, F., ABELAN, U. S., Uso e aceitação de medicamentos magistrais em pacientes atendidos nas Clínicas Integradas - UNIRP de São José do Rio Preto, SP. **Revista Brasileira de Farmacia**, v. 93, p. 167-172, 2012.

FARIAS, F. F., Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 6, n. 3, p. 22-27, 2018.

FIRMO J. O. A., MAMBRINI J. V. M., PEIXOTO S. V, LOYOLA FILHO A. I., SOUZA JUNIOR P. R. B., ANDRADE, F. B, LIMA-COSTA M. F., Controle da hipertensão arterial entre adultos mais velhos: ELSI-Brasil, **Revista de Saúde Pública**, 2018.

FRAGA, C. A. et al. Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: Desenvolvimento e Caracterização físico-química. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 175-181, 2010.

FREITAS, R. F. et al., 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.

GAMA, H., DAMASCENO, A., SILVA-MATOS, C., DIOGO, D., AZEVEDO, A., LUNET, N. Low prevalence of hypertension with pharmacological treatments and associated factors. **Revista de Saúde Pública**. 2013 v. 47.

GEBREZGI, M. T., TREPKA, M. J., KIDANE, E. A., BARRIERS To And Facilitators Of Hypertension management in Asmara, Eritrea: patients' perspectives. **J Health Popul Nutr**, 2017.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GO A.S., MOZAFFARIAN D, ROGER V.L., BENJAMIN E.J., BERRY J.D., BLAHA M.J., et al; **American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014** update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014.

GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, p.92-95, 2005.

GUIRADO, A. M., RIBEIRA, E. P., HUERGO, V. P., BORRAS, J. M., Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. **Gac Sanit**, v. 25 p. 62-67.2011.

HESS, B. S. **Desenvolvimento e Validação de Método por CLAE-DAD para Determinação Simultânea de Captopril, Hidroclorotiazida e seus Compostos Relacionados a Avaliação da Equivalência Farmacêutica de Medicamentos Anti Hipertensivos, Curitiba**, 2011. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. MESTRADO (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal do Paraná, 2011.

JAHANA, O. K., DIOGO, M. J. D. E. Quedas em idosos: principais causas e conseqüências **Saúde Coletiva**, Editorial Bolina, São Paulo, Brasil vol. 4, n. 17, p. 148-153, 2007.

KARAN, A., ENGELGAU, M., MAHAL, A. The household-level economic burden of heart disease in India. **Trop Med Int Health**. 2014;

KEARNEY, P. M., WHELTON, M., REYNOLDS, K., MUNTNER, P., WHELTON, P. K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide, **The Lancet**, 2005.

LAMEU, C. **O Sistema nervoso central como alvo das ações Anti-hipertensivas de um peptídeo rico em resíduos de prolina do veneno de *Bothrops jararaca***, Dissertação (Doutorado e bioquímica), Instituto de Química da Universidade São Paulo, USP, São Paulo, 2009.

LANNA, E. G., LEÃO, G. R., SIQUEIRA, R. A., SOARES, A. F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da Faminas**, p. 12-22, 2013.

LEAL, A.S.; MELO, F.P.S.; GOMES, T.C.B.; SANTANA, A.S.; CUNHA, L.H.; SAIKI, M. Avaliação da Qualidade da Sinvastatina Comercializada por Farmácias de

Manipulação em Belo Horizonte/MG. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 1, p. 69-74, 2014.

LEENEN, F. H., DUMAIS, J., MCINNIS, N. H., TURTON, P., STRATYCHUK, L., NEMETH, K., LUM-KWONG, M. M., FODOR, G., Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension, **CMAJ**, 2008.

LOURENÇO, V. J., SILVA, J. P. C., ANTÔNIA KELLY MARTINS SOUSA, A. K. M., FERNANDES, F. P. Avaliação de Friabilidade, Peso Médio, Dureza e Desintegração de Medicamento Referência, Genérico e Similar, **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, 2019.

MARINI, D. C., HIPOLITO, P. C. M. A., SILVA, L. O. Análise de Cápsulas de Captopril Manipuladas em Farmácia de Manipulação, **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**, Mogi Mirim, 2015.

MARTELETO, B. S., VICENTINO, R. S., GOMES, S. F. O. Análise de cápsulas de captopril provenientes de farmácias de manipulação do município de Barbacena, **Revista Médica de Minas Gerais**, 2010.

MENDES, G. C., SILVA, J. L. LIMA, T. R. BRUMANO, M. H. N. Avaliação da qualidade de cápsulas de fluconazol, **Anais III SIMPAC**, v. 3, n.1, p. 103-108, Viçosa-MG, 2011.

MESQUITA, E. T., BARBETTA, L. M. S., CORREIA, E. T. O., Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária - Estado da Arte, **Arquivo Brasileiro de Cardiologia** v.112 n.6 São Paulo, 2019

MORAES, M. V. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos**. 2018. 104 f., il. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

MOTA, T. F., SOARES, A. F. Análise Físico Química de Cápsulas Manipuladas de Fluconazol 150 mg, *Revista Científica da FAMINAS – v. 8, n. 3, Muriaé, Minas Gerais*, 2012.

PASCHOAL, L. R., FERREIRA, W. A., PRADO, M. R. D., VILELA, A. P. O. Aplicação do método da espectrofotometria de derivadas na identificação e doseamento simultâneo de sistemas multicomponentes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n.1, p.105-113, 2003.

PEREIRA, N. F., OLIVEIRA, C. M. R.C. M. Análise do Teor de Captopril em Farmácia de Manipulação no Município de Brumado, **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.11, n. 38. 2017.

PERES, F. G. **Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar**. 2013. p. 121. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Farmácia, Universidade Brasília. Brasília, DF. 2013.

- PINHEIRO, G. M., BENAVIDE, V. G., VOLPATO, N. M., CABRAL, L. M., SANTOS, E. P. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, p. 28-31, 2008.
- POMBAL, R., BARATA, P., OLIVEIRA, R. Estabilidade de medicamentos manipulados. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, p. 330-41, 2010.
- POPOVICI, R. F., ALEXA I. F., NOVAC, O., VRINCEANU N., POPOVICI, E., LUPUSORU, C. E., VOICU, V. A. Pharmacokinetics Study On Mesoporous Silica-Captopril Controlled Release Systems, **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 6, n. 3, p. 1619-1630, 2011.
- POZZA, V. M., KHALIL, N. M., MAINARDES, R. M. Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipuladas no município de Francisco Beltrão (PR). Paraná. p. 16-19, 2009.
- PREVITAL, J. S. **Desenvolvimento de procedimentos analíticos para determinação de clotrimazol e diclofenaco utilizando espectrofotometria na região ultravioleta**. 2014. 43 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2014.
- PUGENS, A. M., DONADUZZI, C. M., MELO E. B. Controle de Qualidade Total e Equivalência Farmacêutica de Três Apresentações de Captopril, **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, p. 32-45, 2008.
- REIS, A. P. M., SOUZA, A. G., FERREIRA, G. C. O., OLIVEIRA, J. M. R. VENANCIO, J. C., FERNANDES, T. M., MACHADO, V. C. S., RIBEIRO, V.C. N., Prevalência de Internações Hospitalares por Insuficiência Cardíaca no Brasil: Um Problema de Saúde Pública, **Revista Educação em Saúde**, p. 24-30, 2016.
- ROCHA, A. C. C. SILVA, E. R. BRAGA, R. R. Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Cloridrato de Propanolol Dispensados pelo Programa Farmácia Popular do Brasil, **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v.7, n.1, 2015.
- ROYO, V. A.; SALDANHA, K. L. A.; XAVIER, M. P.; FREITAS, R. F.; MENEZES, E. V. Análise do medicamento losartana potássica manipulado em farmácias de Montes Claros, MG. **Revista Infarma Ciências farmacêuticas**. v. 26, n. 4, p. 229-232, 2014.
- SALAH, E. M., BASTACKY, S. I., JACKSON, E. K., TOFOVIC, S. P. Captopril Attenuates Cardiovascular and Renal Disease in a Rat Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, p. 205–214, 2018.
- SANCHEZ, A. M. B., PEREIRA G. G. P., Análise de Comprimidos de Captopril de 25mg, nas Apresentações Referência, Genérico e Similar, **Revista de Amostra de Trabalhos de Conclusão de Curso – CONGREGA**, Bagé – RS, 2017.
- SANGUINETE, G. H., CAMPOS NETO, I. P., GONSALVES, I. A. R. MARQUES, M. B. F. Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil, **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, 2015.

- SANT'ANNA, J. L. U., FREITAS, L. A. R. Controle de Qualidade de Cápsulas Gastrorresistentes Manipuladas Contendo Diclofenaco Sódico 50mg, **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v.19 n.1, 2016.
- SCOLARI, F. L., LEITÃO, S. A.T. FOGANELLO, S. L., GOLDRAICH, L. A., CLAUSELL, N. Insuficiência Cardíaca Fisiopatologia Atual e Implicações Terapêuticas, **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, p. 33-41, 2018.
- SILVA, F. J., RODRIGUES, M. H., FREITAS, T. M., PINTO, M. V. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg, **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 7, n. 1, 2014.
- SILVA, M. R., TORQUATO, E. P. S., FIÓRIO I. O., LEONOR, A. P., BASTOS, D. P., MACHADO, S. H. M., SILVA, D. A. Avaliação da Redução dos Níveis Pressóricos em Pacientes com Urgência Hipertensiva Tratados com Captopril Por Via Oral ou Sublingual, **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 9, n. 2 (2018).
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- SILVA, R. L., SILVA L. O., Controle de Qualidade Quanto à Determinação de Peso Médio nas Cápsulas Manipuladas em Farmácias Da Cidade Mogi Guaçu SP, **Foco**, 2014.
- SILVA, R. Q., OLIVEIRA, C. M. R. C. M. Determinação do Teor de Captopril 25mg por Espectrofotometria de Absorção Molecular – UV, comercializado em Farmácias de Manipulação de Vitória da Conquista/BA, **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.11, n. 38. 2017.
- SILVEIRA, S. M. C. **A Informação Através da Educação como uma Interface entre a Vigilância Sanitária e Profissionais Farmacêuticos do Setor Regulado**, Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, **7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, Supl. 3, 2016.
- SOUSA, M. M., OLIVEIRA, J. S., SOARES M. J. G. O., BEZERRA, S. M. M. S., ARAÚJO, A. A., OLIVEIRA, S. H. S. Associação das condições sociais e clínicas à qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, 2017.
- SZWARCWALD, C. L., SOUZA JÚNIOR, P. R. B., DAMACENA, G. N., ALMEIDA W. S., MALTA, D. C., STOPA, S. R., VIEIRA, M. L. F. P., PEREIRA, C. A., Recomendações e práticas dos comportamentos saudáveis entre indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 2013, **Revista Brasileira Epidemiologica**, 2015.
- TEUTO, Bula do Medicamento, Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999, Laboratório Teuto Brasileiro S/A, 2018

THOMPSON, J. E. **A pratica farmacêutica na manipulação de medicamentos**, Porto Alegre, Artmed, 2013.

VALENTINI, S. R. SOMMER, W. A. MATIOLI, G. Validação de Métodos Analíticos na Quantificação de Comprimidos de Captopril- Comparação de Metodologias para um Programa de Garantia de Qualidade. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. Maringá, v. 26, n. 2, p. 357-364, 2004.

YANG F., QIAN D., HU D. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the older population: results from the multiple national studies on ageing. **J Am Soc Hypertens** 2016.

YANO, H. M.; BUGNO, A.; AURICCHIO, M. T. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada Intoxication by Colchicine in a compounded pharmaceutical formulation. **Revista Institucional Adolfo Lutz**, v. 67, n. 67, p. 234–236, 2008.

APÊNDICE A

Dados da construção da curva de calibração

[µg]	Absorbância				DP	CV%
	I	II	III	Média		
100	0,352	0,341	0,357	0,350	0,01	1,71
150	0,412	0,410	0,410	0,411	0,00	0,22
200	0,514	0,497	0,507	0,506	0,01	1,19
250	0,587	0,588	0,597	0,591	0,01	0,26
300	0,656	0,643	0,645	0,648	0,01	0,82

Dados do doseamento

- Concentração teórica:

$$C = \frac{m}{v} = \frac{12,5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} = 0,125 \text{ mg/mL} \times 1000 = 125 \text{ µg/mL}$$

- Equação da reta:

$$y = 0,0015x + 0,1911$$

Dados de Concentração das amostras calculados

Amostras	Concetração [µg/mL]			Média [µg/mL]
	I	II	III	
A	623,93	417,27	415,93	485,71
B	403,27	434,60	396,60	411,49
C	475,93	442,60	353,27	423,93
D	334,60	329,27	333,27	332,38
E	391,93	443,27	375,27	403,49

- Cálculo do teor:

Concentração teórica _____ 100%

Concentração obtida _____ Teor%

$$\text{Teor}\% = \frac{\text{Conc. obtida} \times 100}{\text{Conc. teórica}}$$

Dados de teor (%) calculado das amostras

Amostras	Teor%			Média %	DP	CV%
	I	II	III			
A	499,15	333,81	332,75	388,57	95,75	24,65
B	322,61	347,68	317,28	329,19	16,23	4,93
C	380,75	354,08	282,61	339,15	50,74	14,96
D	267,68	263,41	266,61	265,90	2,22	0,84
E	313,55	354,61	300,21	322,79	28,35	8,78

APÊNDICE B

MP 4866

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insuno:	Captopril	Data de Análise:	08-02-2019
Lote Interno:	19B01-B011-043272	Lote Fabricante:	C24-20180903
Data de Fabricação:	28-09-2018	Data de Validade:	27-09-2021
Origem:	China	Procedência:	China
Condições de Armazenamento:	Temperatura até 25°C	Ordem de Fracionamento:	043272
DCB:	01699	DCI:	CAPTOPRIL
CAS:	62571-85-2	Peso Molecular:	217,2875
Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₅ S		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição	Pó cristalino, branco a quase branco, com odor característico de sulfeto.	Conforme		USP - 41
Identificação	IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão.	Conforme		USP - 41
Solubilidade	Facilmente solúvel em água, em metanol, em álcool e em clorofórmio.	Conforme		USP - 41
Rotação Específica	-125 a -134	-129,5		USP - 41
Perda por Dessecação	≤ 1,0 (1g, 3 horas a vácuo 60°C)	0,09	%	USP - 41
Resíduo por Ignição	≤ 0,2	0,09	%	USP - 41
Ponto de Fusão	104 a 110	105,6	°C	USP - 41
Impurezas Orgânicas (HPLC)	Captopril dissulfeto ≤ 1,0	0,12	%	USP - 41
Impurezas Orgânicas (HPLC)	Impureza individual ≤ 0,2	0,13	%	USP - 41
Impurezas Orgânicas (HPLC)	Total de impurezas ≤ 0,5	0,13	%	USP - 41
Solvente Residual (CG)	Acetona ≤ 5000	73,56	ppm	USP - 41
Solvente Residual (CG)	Acetato de etila ≤ 5000	88,26	ppm	USP - 41
Solvente Residual (CG)	1,2-Dicloroetano ≤ 5	Não detectado	ppm	USP - 41
Ten	97,5 - 102,0 (Base seca)	100,20	%	USP - 41
Teste adicional				
Densidade Aparente	Informativo (Sem compactação)	0,70	g/mL	MG MB-V

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado	(X)
Reprovado	(.)