



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINHA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

JURANDIR GARCIA DOS SANTOS NETO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE SINVASTATINA**

CUITÉ-PB

2018

JURANDIR GARCIA DOS SANTOS NETO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE SINVASTATINA**

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

Orientador: Toshiyuki Nagashima Júnior

Cuité

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

S237a Santos Neto, Jurandir Garcia dos.

Avaliação da qualidade de comprimidos de sinvastatina.  
/Jurandir Garcia dos Santos Neto. – Cuité: CES, 2018.

44 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro  
de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientador: Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior.

1. Comprimidos. 2. Controle de Qualidade. 3.  
Sinvastatina. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.4

JURANDIR GARCIA DOS SANTOS NETO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMINOS DE SINVASTATINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20/12/2018

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior  
Orientador - UFCG

---

Prof.<sup>a</sup> Dr. Wellington Sabino Adriano  
Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Julia Beatriz Pereira de Souza  
Examinadora

*Dedico este trabalho aos meus pais, Huarandir Nunes e Fátima Nunes, por estarem sempre ao meu lado me apoiando, a Deus, a toda minha família e amigos que torceram por mim ao longo dessa jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, que esteve sempre ao meu lado, ajudando a superar os momentos mais difíceis e por me ter dado forças e saúde para concluir esta etapa de minha vida.

Aos meus pais Huarandir Nunes e Fátima Nunes, que todos os dias me deram forças para superar as dificuldades e persistir no sonho de fazer faculdade. Obrigado por fazerem o possível e o impossível por mim, com todo amor do mundo.

Dedico esse trabalho à minha família, que sempre contribuiu muito com a minha bagagem de conhecimentos. Eles foram responsáveis pela maior herança da minha vida: meus estudos.

Ao meu irmão, Daniel Nunes pelo apoio dado e à minha avó Jusedite Nunes por todo o incentivo, carinho e ajuda.

Dedico esse trabalho ao professor Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior, que com toda paciência do mundo conduziu as orientações mais importantes deste trabalho.

Júlia Beatriz Pereira de Souza e Wellington Sabino Adriano por toda ajuda prestada e por aceitarem participar da banca examinadora, avaliando e enriquecendo esse trabalho com suas sugestões e observações.

Aos meus amigos: Hugo Garcia, Cayo Lamarq, Tales Wikley, Marcos Dantas e Igor Maia, por me fazerem companhia ao longo de toda jornada.

A Andressa Aguiar, Patrícia Fernandes, Sthefany Andrade, Kaltz Victor e Gustavo Nunes, que de alguma forma, contribuíram com a realização da minha faculdade e nunca me deixaram fraquejar.

A todos os professores do curso de Farmácia/UFCG, com os quais eu tive o privilégio de conviver, obrigado pela atenção a mim dispensada. Obrigado a todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente para a realização deste trabalho.

## RESUMO

A utilização de medicamentos pela grande maioria da população, principalmente para o tratamento de doenças do sistema cardiovascular é uma das grandes preocupações mundial. Nesse contexto observa-se que a mudança no estilo de vida e o consumo de alimentos cada vez mais ricos em gorduras pode provocar prejuízos funcionais de curto e longo prazo. A sinvastatina é o medicamento de escolha pela grande parcela dos prescritores e consequente grande utilização pela população, atuam na diminuição dos níveis de colesterol no organismo e possibilitando a diminuição de doenças cardiovasculares. O controle de qualidade é de fundamental importância para garantir a segurança e qualidade do produto, através de ensaios baseados na legislação adotada. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade dos comprimidos de sinvastatina comercializados na forma de comprimidos de três marcas de abrangência nacional comercializados em farmácias através de testes de controle de qualidade físico-químico: peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo. Observou-se após a realização dos ensaios que em todos os parâmetros as amostras estavam em conformidade com o compendio oficial. Assim, foi observado que o processo de produção desses medicamentos atendeu todos os requisitos mínimos de qualidade, contribuindo para o tratamento mais eficaz e efetivo.

**Palavras-chave:** Comprimidos; Controle de qualidade, Sinvastatina.

## ABSTRACT

The use of drugs by the vast majority of the population, especially for the treatment of diseases of the cardiovascular system is a major concern worldwide. In this context, it is observed that the change in lifestyle and the consumption of foods that are increasingly high in fat can cause short-term and long-term functional losses. Simvastatin is the drug of choice for the large proportion of prescribers and consequently great use by the population, act in the reduction of cholesterol levels in the body and enabling the reduction of cardiovascular diseases. The quality control is of fundamental importance to guarantee the safety and quality of the product, through tests based on the legislation adopted. The aim of the present study was to evaluate the quality of the simvastatin tablets marketed in the form of tablets of three national brands marketed in pharmacies through physical-chemical quality control tests: mean weight, disintegration, assay and content uniformity. It was observed after the tests that in all parameters the samples were in accordance with the official compendium. Thus, it was observed that the production process of these drugs met all minimum quality requirements, contributing to the most effective and effective treatment.

**Keywords:** Tablets; Quality control, Simvastatin.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura geral de uma lipoproteína plasmática.....	16
<b>Figura 2</b> – Morbidade das doenças do sistema circulatório entre setembro de 2013 e setembro de 2018.....	20
<b>Figura 3</b> – Estruturas químicas das estatinas, exceto a sinvastatina.....	21
<b>Figura 4</b> – Estrutura química da HMG-CoA.....	22
<b>Figura 5</b> – Estrutura química da sinvastatina.....	24
<b>Figura 6</b> – Representação esquemática da metodologia para doseamento de sinvastatina.....	31
<b>Figura 7</b> – Gráfico de variação de peso médio das amostras de sinvastatina.....	33
<b>Figura 8</b> – Representação gráfica da curva de calibração obtida a partir do padrão de sinvastatina.....	37

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores de referência dos lipídios para indivíduos > 20 anos.....	18
<b>Tabela 2</b> – Valores de referência para lipídeos e lipoproteínas em crianças e adolescentes.....	18
<b>Tabela 3</b> – Efeito dos fármacos sobre o perfil lipídico.....	21
<b>Tabela 4</b> – Resultados dos testes de peso médio das amostras de comprimidos de sinvastatina.....	31
<b>Tabela 5</b> – Resultados obtidos no teste de dureza e dos comprimidos de sinvastatina.....	34
<b>Tabela 6</b> – Resultados obtidos no teste de friabilidade dos comprimidos de sinvastatina.....	36
<b>Tabela 7</b> – Resultados dos testes de desintegração das amostras de comprimidos de sinvastatina.....	37
<b>Tabela 8</b> - Valores obtidos na determinação do teor sinvastatina.....	38
<b>Quadro 1</b> - Características principais das maiores classes de lipoproteínas.....	16
<b>Quadro 2</b> - Classificação fenotípica das dislipidemias.....	19

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Acetil – CoA	- Acetil-coenzima A
Apo	- Apoproteína
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
dL	- Decilitro
DP	- Desvio Padrão
DPR	- Desvio Padrão Relativo
g	- Grama
HDL	- <i>High density lipoprotein</i> ou lipoproteína de alta densidade
HMG – CoA	- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA
IDL	- <i>Intermediary density lipoprotein</i> ou lipoproteína de densidade intermediária
LDL	- <i>Low density lipoprotein</i> ou lipoproteína de baixa densidade
LI	- Limite Inferior
LPL	- Lipoproteína lipase
LS	- Limite Superior
mg	- Miligrama
mL	- Mililitro
N	- Newton
nm	- Nanômetro
UV	- Ultravioleta
VLDL	- <i>Very low density lipoprotein</i> ou lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	15
<b>2.1 Lipídios plasmáticos</b>	15
<b>2.2 Dislipidemia</b>	17
2.2.1 Epidemiologia	19
2.2.2 Tratamento	20
<b>2.3 Estatinas</b>	21
2.3.1 Farmacocinética	23
2.3.1.1 Absorção	23
2.3.1.2 Distribuição	23
2.3.1.3 Metabolização	23
2.3.1.4 Excreção	24
<b>2.4 Sinvastatina</b>	24
2.4.1 Propriedades físico-químicas	24
2.4.2 Mecanismo de ação	24
<b>2.5 Forma farmacêutica comprimido</b>	25
<b>2.6 Controle de qualidade físico-químico</b>	25
2.6.1 Determinação de princípio ativo	26
2.6.2 Peso médio	26
2.6.3 Friabilidade	26
2.6.4 Dureza	26
2.6.5 Desintegração	26
<b>3 OBJETIVOS</b>	28
<b>3.1 Objetivo geral</b>	28
<b>3.2 Objetivos específicos</b>	28
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	29
<b>4.1 Material</b>	29
4.1.2 Equipamentos	29
<b>4.2 Métodos</b>	29
4.2.1 Determinação de peso médio	29
4.2.2 Teste de desintegração	29
4.2.3 Teste de dureza	30

4.2.4 Teste de friabilidade .....	30
4.2.5 Curva de calibração .....	30
4.2.6 Determinação do teor de princípio ativo .....	30
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Determinação de peso médio .....</b>	<b>32</b>
<b>5.2 Testes de dureza.....</b>	<b>34</b>
<b>5.3 Teste de friabilidade .....</b>	<b>35</b>
<b>5.4 Teste de desintegração .....</b>	<b>36</b>
<b>5.5 Determinação de princípio ativo .....</b>	<b>37</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

Um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares são as dislipidemias, caracterizadas pelas alterações nas concentrações de lipoproteínas e/ou lipídio na corrente sanguínea resultantes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico (IVO et al, 2017).

As lipoproteínas possibilitam o transporte e a solubilização dos lipídios no plasma. Divididas em dois grandes grupos, as que são ricas em triglicerídeos, representada pelos quilomícrons e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein* (VLDL). O outro grupo são das lipoproteínas ricas em colesterol, as lipoproteínas de alta ou *high density lipoprotein* (HDL) e baixa densidade ou *low density lipoprotein* (LDL), Abadi, (2017). As VLDL são semelhantes as LDL, porém com uma concentração maior de lipídios e menor em proteínas e transportam o colesterol de modo direto para as células facilitando o acúmulo de gorduras nos vasos sanguíneos, sendo conhecido como colesterol ruim, (DA SILVA et al, 2018).

O colesterol presente na maioria das células de mamíferos, indispensável para o funcionamento de algumas glândulas (OLIVEIRA et al., 2017) e constituição de membranas celulares. Por outro lado, é considerado nocivo à saúde, uma vez que, níveis anormais de colesterol causam consequências celulares, levando ao surgimento de doenças cardiovasculares associados à aterosclerose (OLIVEIRA, 2015). Sua origem pode ser através da dieta alimentar, mas uma outra fonte é o fígado a partir da Acetil-coenzima A (Acetil CoA) (AMARAL, 2015); (SILVA, 2018). Encontrado no plasma sob forma de colesterol livre ou em associado com ácidos graxos de cadeia longa, na forma de ésteres de colesterol, sendo transportado no plasma em lipoproteínas (BOTAHM; MAYES, 2018)

As dislipidemias são caracterizadas quando ocorre, no mínimo, uma alteração lipídica: níveis séricos elevados de LDL, triglicerídeos e/ou reduzida concentração sérica de HDL, (LIMA, 2018).

Entre as dislipidemias destacam-se a hipercolesterolemia ou elevação do colesterol total (CT) aumentando de forma geral a possibilidade do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo otimizadas no transcorrer da vida por outros fatores de risco. É desejável a presença de baixos níveis de colesterol total e de LDL na circulação sanguínea e também é interessante possuir concentrações elevadas quanto possível do colesterol total na forma de HDL, (VARGAS, 2013).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) estima que cerca de 40% da população adulta tenha colesterol elevado. É necessário então, que sua redução, seja por meio de estilo de

vida ou pela introdução do uso de medicamentos, possua efeitos benéficos na redução de eventos cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

O tratamento medicamentoso é efetuado com o emprego de medicamentos como as estatinas, a ezetimiba, as resinas ou sequestradoras de ácidos biliares, a niacina, os fibratos ou os ácidos graxos ômega-3. Entre estas, as estatinas são as mais prescritas (CARVALHO 2015).

As estatinas são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia e são considerados seguros. São fármacos que atuam, por meio de inibição competitiva, na enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima responsável pelo controle da síntese de colesterol, (AMARAL, 2015).

A sinvastatina é a forma mais estudada das estatinas pois possui uma longa história de sucesso no tratamento de dislipidemias sendo sua ação principal a inibição da síntese de mevalonato (STAAL et al., 2003). A inibição da HMG-CoA reduz o LDL, colesterol, VLDL e triglicérides, não permitindo a colesterogênese no fígado, aumentando a expressão do gene receptor de LDL (BARACAT et al., 2009). Como resposta a redução da quantidade de colesterol livre, a síntese dos receptores de LDL sofre aumento devido aos fatores de transcrição, como também diminuem sua degradação. Uma maior concentração de receptores na superfície dos hepatócitos acarreta uma remoção aumentada de LDL no sangue, provocando uma diminuição de seus níveis séricos (CAMPO & CARVALHO, 2007).

O controle de qualidade é uma atividade exigida em todas as indústrias farmacêuticas e faz parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) publicada pela Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução Nº 17, de 16 de abril de 2010 que estabelece os requisitos mínimos a serem realizados pelos estabelecimentos fabricantes de medicamentos e devem ser observados em todas as etapas envolvidas na fabricação desses produtos. Esses requisitos compreendem as etapas de desenvolvimento, produção, controle de qualidade, responsabilidades, realização de controles realizados essenciais durante o processo produtivo, bem como a existência de um sistema a fim de garantir a qualidade no decorrer de todo o prazo de validade do medicamento e insumos (GALENE; ROCHA, 2014).

Considerando a relevância do tema, analisar a qualidade de medicamentos de sinvastatina se faz necessário para verificar por meio de testes analíticos se o medicamento está de acordo com que é determinado pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Sendo assim, espera-se que este trabalho possa levar informações a comunidade geral e científica sobre a qualidade desses medicamentos.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Lipídios plasmáticos

Os lipídios são moléculas insolúveis em água decorrentes da associação entre ácidos graxos, de cadeias curta, médias ou longas e o glicerol, estando presente por todos os tecidos do organismo. Entre os principais exemplos estão os triglicerídeos e os fosfolipídios que são as formas mais numerosas no corpo humano e que exercem funções fundamentais para o metabolismo energético. O triglicerídeo é encontrado em maior quantidade na alimentação, aproveitado como fonte de energia pelo organismo, enquanto os fosfolipídios exercem função estrutural das membranas celulares (GONDIM, 2017).

#### 2.1.1 Lipoproteínas

Os lipídios sintetizados pelo fígado e a gordura adquirida através da dieta têm que ser transportados através dos vários tecidos e órgãos para sua utilização e armazenamento (BAYNES, DOMINICZAK, 2015). Por serem de natureza hidrofóbica, os lipídios apresentam dificuldades em circular livremente pelo organismo humano, existindo a necessidade de um meio transportador que possibilite sua distribuição aos órgãos e tecidos (GONDIM, 2017). A dificuldade de seu transporte é resolvida através da associação entre os lipídios apolares (triglicerídeos e ésteres de colesterol) e os lipídios anfipáticos (fosfolipídios e colesterol) e às proteínas formando as lipoproteínas (BAYNES; DOMINICZAK 2015).

As lipoproteínas são classificadas de acordo com a sua densidade, uma vez que, com base nesse critério, elas podem ser separadas por ultracentrifugação, esse método permite a determinação do seu conteúdo lipídico. A densidade dos diferentes tipos de lipoproteínas está relacionada com o seu tamanho e pela relação lipídio-proteína (EURRICO et al., 2013). Em resumo, existem 5 classes de lipoproteína divididas em 2 grupos: quilomícrons e VLDL que são ricas em triglicerídeos e LDL e HDL que possuem uma maior quantidade de colesterol (Quadro 1).

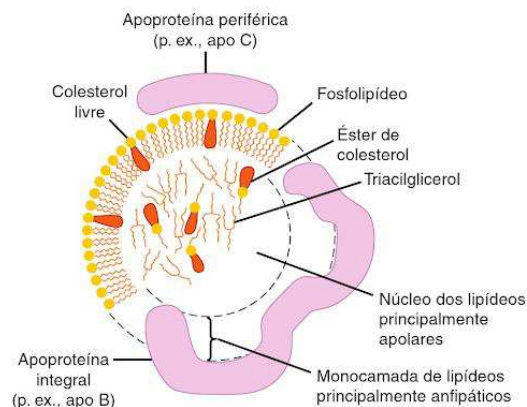


**Quadro 1** - Características principais das maiores classes de lipoproteínas.

Lipoproteína	Fonte	Diâmetro (nm)	Principais componentes lipídicos
Quilomícrons	Intestino	90-1.000	Triacilglicerol
VLDL	Fígado (intestino)	30 – 90	Triacilglicerol
IDL	VLDL	25 – 35	Colesterol
LDL	VLDL	20 – 25	Colesterol
HDL	Fígado, intestino, VLDL, quilomícrons	9 – 15	Fosfolipídios, colesterol

Fonte: Rodwell et al., 2016

Como encontra-se ilustrada na Figura 1, as lipoproteínas são constituídas por um núcleo central hidrofóbico de lipídios neutros, isto é, ésteres de colesterol e triglicerídeos (TGs), envolvidos por uma camada externa de fosfolipídios que confere um caráter anfipático à estrutura, Melo (2014). Cada lipoproteína tem agregada a si uma ou mais proteínas, as apoproteínas. Estas proteínas contêm domínios hidrofóbicos que ficam na parte mais interna da partícula e os domínios hidrofílicos ficam na superfície como participação também na estabilização da partícula no plasma (YUAN LI et al., 2014).

**Figura 1** – Estrutura geral de uma lipoproteína plasmática

Fonte: Rodwell et al., 2016

As apoproteínas são elementos proteicos das lipoproteínas e sua característica hidrofílica garante solubilidade no plasma. São reguladoras de onde e quando as lipoproteínas se aderem e interagem com os tecidos. Possuem diferentes composição química e tamanhos. Usualmente abreviadas como apo, acompanhadas das letras A, B e C, etc. Algumas dessas apoproteínas possuem caracteres integrais, ou seja, não podem ser removidas (p ex., apo B),

enquanto as outras são ligadas à superfície e podem ser transferidas para outras lipoproteínas como as apo C e apo E (RODWELL et al., 2016).

A apo A é a lipoproteína de maior importância, é a apoproteína principal do HDL e tem sido utilizada como marcador para as dislipidemias por prognosticarem as quantidades séricas de lipoproteínas (FRANCO et al., 2016).

A principal apoproteína de LDL é a apo B, também encontradas nas VLDL, uma vez que as LDL também são produzidas na sua grande maioria por VLDL. Encontram-se em duas isoformas a B48 e B100. A apo B48 é produzida pelas células do intestino e anexados aos quilomícrons. Já a apo 100 tem sua produção no fígado e incorporadas na VLDL. Encontram-se somente uma molécula de apoproteína B (B48 ou B100) por partícula, estando essa envolvendo a partícula e funcionando como um receptor de ligantes, (GONDIM, 2017).

A apoproteína C encontra-se na superfície dos quilomícrons, VLDL e HDL. Apresentam-se nas isoformas apo C-I, apo C-II, apo C-III e apo C-IV. Mesmo existindo funcionalidades metabólicas distintas, todas as apo C possuem a propriedade de compartilhar componentes entre as lipoproteínas. Produzido no fígado, é um ativador principal da enzima lipoproteína lipase (LPL). A LPL atua na hidrólise das partículas de triglicerídeos nas lipoproteínas, como os quilomícrons e VLDL. Esta enzima possui um domínio de ligação para lipoproteínas, indicando a ancoragem entre as LDL, colaborando para sua permanência na matriz extracelular (FERNANDES, 2016)

Associada aos quilomícrons e remanescentes, VLDL e HDL a apoproteína E, é uma glicoproteína constituída por 299 aminoácidos, com sua síntese em maior parte no fígado (60-80%) e em menor quantidade em outros órgãos como baço, rins e glândulas suprarrenais. Encontrada nos quilomícrons, na VLDL e em seus remanescentes, sendo responsável pela remoção dessas lipoproteínas do plasma através da interação entre a Apo E e os receptores de membrana, entre eles os receptores de LDL, possibilitando a captação das lipoproteínas (FRANCO et al., 2016).

## **2.2 Dislipidemia**

As dislipidemias são alterações metabólicas resultantes de distúrbios nas etapas do metabolismo lipídico resultando modificações nas concentrações séricas de lipídios e/ou lipoproteínas (DE LIMA et al., 2018).

Os pacientes com dislipidemias não apresentam sinais ou sintomas relacionados diretamente as alterações nos níveis dos lipídios. Assim sendo, o diagnóstico ocorre quase que exclusivamente através da determinação do perfil lipídico (ABADI, 2017). A avaliação do

perfil lipídico é o exame capaz de avaliar as concentrações séricas de lipoproteínas, como colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), não HDL-c e triglicerídeos (TG) (CUNHA, 2018). As tabelas 1 e 2 exibem os valores de referência dos lipídios para adultos (homens e mulheres com idade igual ou superior a 20 anos) e em crianças e adolescentes, que atualmente são aceitos e recomendados pela GEPA (Grupo de Estudo e Pesquisa em Aterosclerose), SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia), SBPC (Sociedade Brasileira de Cardiologia Clínica e SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas) e baseados no Consenso do Programa Nacional de Colesterol dos Estados Unidos (NCEP = “National Cholesterol Education Program”).

**Tabela 1 - Valores de referência dos lipídios para indivíduos > 20 anos**

<b>Lipídios</b>	<b>Valores (mg/dL)</b>	<b>Categoria</b>
<b>CT</b>	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
<b>LDL-C</b>	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
<b>HDL-C</b>	< 40	Baixo
	> 60	Alto
<b>TG</b>	< 150	Ótimo
	150 – 200	Limítrofe
	201 – 499	Alto
	≥ 500	Muito alto

Fonte: adaptado de V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013

**Tabela 2 - Valores de referência para lipídeos e lipoproteínas em crianças e adolescentes**

<b>Lipídios</b>	<b>Com jejum (mg/dL)</b>	<b>Sem jejum (mg/dL)</b>
<b>Colesterol total</b>	< 170	< 170
<b>HDL-C</b>	> 45	> 45
<b>Triglicerídeos (0-9 anos)</b>	< 75	< 85
<b>Triglicerídeos (10-19 anos)</b>	< 90	<100
<b>LDL-C</b>	< 110	< 110

Fonte: adaptado de V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013

De acordo com sua etiologia, as dislipidemias são classificadas em primárias e secundárias. As primárias estão relacionadas a fatores genéticos ou não tem causa aparente sendo caracterizada apenas por alterações nas concentrações séricas das lipoproteínas. As dislipidemias secundárias estão associadas a outras doenças metabólicas, renais, endócrinas ou

autoimunes, uso de medicamentos e estilo de vida do paciente (GONDIM, 2017). Segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção a Aterosclerose (2017) as primárias podem ser classificadas fenotipicamente ou genotipicamente. Na classificação fenotípica (Quadro 2) as dislipidemias classificam-se em quatro grupos de acordo com os valores de colesterol (CT), LDL, HDL e TG: hipercolesterolemia elevada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e diminuição isolada de HDL, associado com o aumento do LDL e/ou dos triglicérides (Quadro 2). Na classificação genotípica, podem ser monogênicas quando ocorrem à mutação de um único gene e poligênicas, provocadas por múltiplas mutações, que em isolado não seriam capazes de provocarem alterações no metabolismo (VALVERDE, 2017).

**Quadro 2** - Classificação fenotípica das dislipidemias

<b>Classificação</b>	<b>Descrição</b>
<b>Hipercolesterolemia isolada</b>	Elevação isolada do LDL-c ( $\geq 160$ mg/dL).
<b>Hipertrigliceridemia isolada</b>	Elevação isolada dos TGs ( $\geq 150$ mg/dL) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons.
<b>Hiperlipidemia mista</b>	Valores aumentados de LDL-c ( $\geq 160$ mg/dL) e TG ( $\geq 150$ mg/dL).
<b>HDL-C baixo</b>	Redução do HDL-C (homens $< 40$ mg/dL e mulheres $< 50$ mg/dL) isolada ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG.

**Fonte:** adaptado de V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, 2013

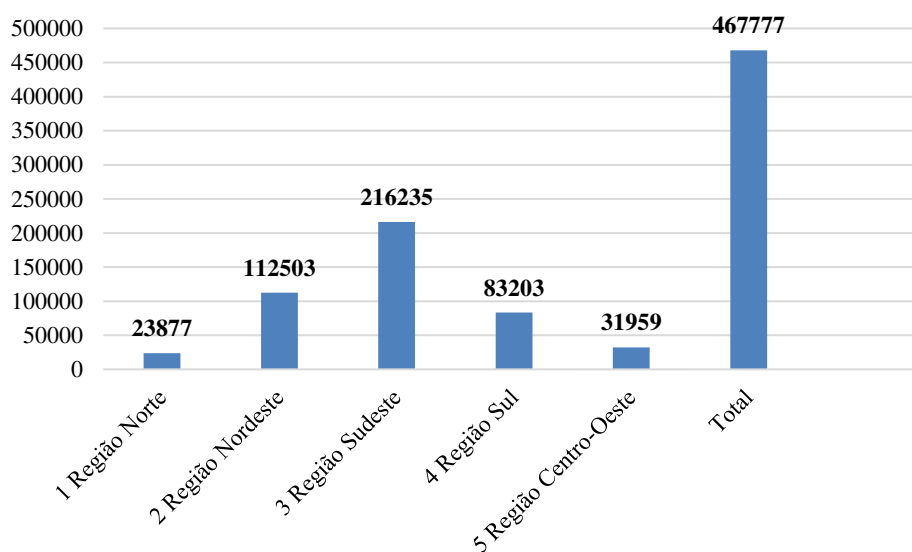
As dislipidemias primárias ou hiperlipidemia primária decorre de certas doenças que não afetam de forma primária o metabolismo lipídico, ou em decorrência da utilização de fármacos ou substâncias tóxicas, tipo mais frequente em pacientes hospitalizados (OLIVEIRA, 2015).

### 2.2.1 Epidemiologia

Em estudo realizado por Wang et al., as mulheres apresentaram os maiores níveis de colesterol total e LDL, independentemente da faixa etária ou cor da pele, assim como Obisesan et al., observou em seu estudo que a população negra apresenta maiores níveis de LDL se comparados a outras populações (PALMEIRA, 2013)

De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil foram notificados mais de 45 mil óbitos causadas pelas doenças do sistema circulatório (Figura 2).

**Figura 2** – Morbidade das doenças do sistema circulatório entre setembro de 2013 e setembro de 2018.



**Fonte:** Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2018

Pode-se observar também, na população brasileira uma alta taxa de dislipidemia, 16,5% entre adultos, significando um importante problema de saúde pública (GUEDES et al., 2016)

### 2.2.2 Tratamento

Sabe-se que as alterações no metabolismo das lipoproteínas presentes na corrente sanguínea é um dos principais fatores de risco para doenças cerebrovasculares assim como as cardiovasculares. Para diminuir risco de infarto, acidente vascular cerebral (AVC) e outros efeitos vasculares, assim como possível complicação com pancreatite (provocado pelo número exacerbado de triglicerídeos), conforme afirma Bertolami e Bertolami (2013), são indicados tratamentos não medicamentosos (principalmente relacionados ao estilo de vida) (MAINART JÚNIOR, 2016).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013, p.9):

A terapia nutricional deve sempre ser adotada. O alcance das metas do tratamento é variável e depende da adesão à dieta, às correções do estilo de vida – perda de peso, atividade física e cessação do tabagismo – e, principalmente, da influência genética da dislipidemia em questão. A utilização de técnicas adequadas de mudanças do comportamento dietético é fundamental.

O tratamento farmacológico não deve ser feito apenas em cima do efeito sobre a dislipidemia, mas também, sobre a morbimortalidade cardiovascular, que é o principal motivo pelo qual o medicamento é utilizado. Existem no mercado várias classes disponíveis para o

tratamento, assim como a prevenção e a diminuição do risco de aterosclerose, sendo eles os agentes hipolipemiantes como as estatinas, fibratos, niacina, resinas e inibidores da absorção intestinal de colesterol (ezetimiba) (GREGORI et al., 2013; Cabral, 2017). O efeito de cada classe sobre o perfil lipídico é apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3** – Efeito dos fármacos sobre o perfil lipídico

Classe do fármaco	Níveis de LDL	Níveis de TG	Níveis de HDL
<b>Estatinas</b>	- 20 a 60%	- 10 a 25%	+5 a 10%
<b>Fibratos</b>	- 5 a 20%	- 20 a 55%	+ 10 a 25%
<b>Niacina</b>	- 5 a 25%	- 20 a 55%	+ 15 a 35%
<b>Ezetimiba</b>	- 20%	- 10%	0%
<b>Resinas</b>	- 15 a 30%	+ 0 a 20%	+ 3 a 5%

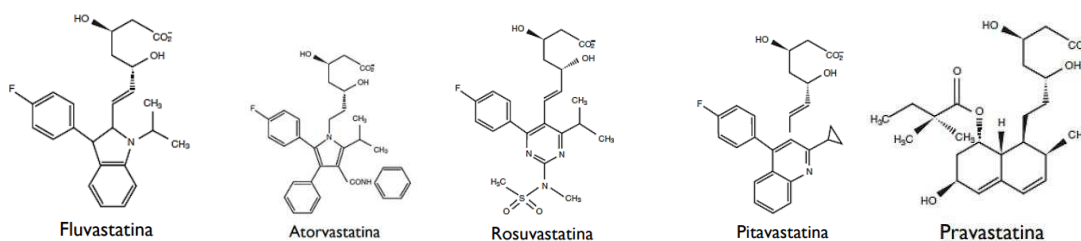
Fonte: Cabral, 2017

### 2.3 Estatinas

As estatinas representam a classe de fármacos mais empregados, atualmente, no tratamento das hiperlipidemias em prevenção primária e secundária com o objetivo de reduzir os níveis de colesterol, e por consequência o risco do desenvolvimento de doenças coronarianas. Amplamente utilizados para diminuir os níveis das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), colesterol total e triglicerídeos, e ainda podem promover um pequeno aumento nos níveis de HDL, sem reações adversas graves (ORSOLIN, 2015).

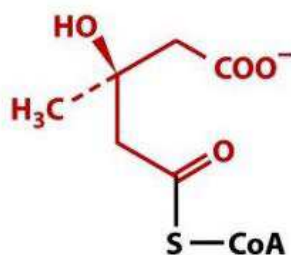
Atualmente existem disponíveis na terapêutica as estatinas: lovastatina, sinvastatina e pravastatina que possuem origem fúngica, e a fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina que são de origem sintética (Figura 3).

**Figura 3** – Estruturas químicas das estatinas, exceto a sinvastatina



Fonte: Patrício, 2014

As estatinas com origem fúngica possuem semelhanças em sua estrutura e à HMG-CoA (Figura 4) (PATRICIO, 2014) e em comum a presença de um anel hidronaftaleno. Já as restantes, com origem sintética apresentam estruturas diversas influenciando no controle da sua solubilidade em meio aquoso (COSTA et al., 2016; MEIRELES, 2016).

**Figura 4** - Estrutura química da HMG-CoA

Fonte: Patrício, 2014

O modelo estrutural das estatinas elaborado a fim de alcançar diferentes aplicabilidades se relacionam com cada componente da molécula. Estruturalmente as estatinas são formadas por dois segmentos, o farmacofórico (inibir a HMG-CoA redutase, reversivelmente, competitivo e dependente de dose), que é um ácido dihidroxiheptanóico e um anel com vários constituintes que determinam a solubilidade da molécula, e assim suas propriedades farmacocinéticas (MEIRELES, 2016).

Seguindo vários consensos publicados, inclusive pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, as estatinas são recomendadas para reduzir dos níveis de LDL e os possíveis eventos cardiovasculares associados com o seu aumento (COLAÇO, 2018).

As estatinas são substâncias capazes de inibir a síntese do colesterol endocelular, através da competição com o substrato da enzima HMG-CoA redutase, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase, uma glicoproteína transmembranar com localização do retículo endoplasmático. Esta enzima é responsável por catalisar a redução do HMG-CoA a coenzima A e mevalonato. Devido à diminuição dos níveis de colesterol celular, ocorre um estímulo em nível de membrana celular para a existência de mais receptores para o LDL (RIBEIRO, 2014). Esses receptores são os responsáveis pela remoção de LDL localizado na superfície dos hepatócitos fazendo com que ocorra uma diminuição da concentração de LDL na corrente sanguínea. (CARVALHO, 2007).

A efetividade das estatinas na diminuição nos níveis do LDL é bastante considerável. Em consequência a diminuição do colesterol resulta em menores incidências de doenças degenerativas, principalmente aquelas caudadas pelos níveis elevados de colesterol no sangue, como a arteriosclerose, a obstrução das artérias do coração, rins, cérebro e da circulação dos membros inferiores (RIBEIRO, 2014).

Na atualidade existem três grupos de estatinas, as naturais (como a lovastatina), as semissintéticas (como a sinvastatina) e as sintéticas (exemplo a atorvastatina). Administrada na forma ativa, a atorvastatina contém um átomo de flúor, já a lovastatina e a sinvastatina

necessitam sofrer hidrólise no trato gastrointestinal, uma vez que são pro-fármacos e lactona inativos. A amplitude da ação das estatinas está diretamente relacionada com a sua estrutura química (MOREIRA, 2017).

### 2.3.1 Farmacocinética

As estatinas agem primeiro no fígado e são incorporados aos tecidos hepáticos para biotransformação devido a um sistema diferenciado de transporte. Por causa das diferentes estruturas moleculares entre as estatinas, estas possuem permeabilidade tecidual e propriedades farmacocinéticas que podem interferir nas etapas de absorção, biodisponibilidade, ligação as proteínas plasmáticas, excreção, solubilidade, tempo de meia-vida e eficácia na redução de lipídios (AMARAL, 2015).

#### 2.3.1.1 Absorção

Rapidamente absorvida pelo organismo logo após sua administração, atinge concentração máxima plasmática após 4 horas. As estatinas possuem tempo de meia-vida entre 2 a 3 horas, exceto a atorvastatina, compreendido de 14 a 20 horas (NIETO-RAMIREZ et al., 2013). A ingestão concomitante com alimentos não interfere na absorção (INFARMED, 2012).

#### 2.3.1.2 Distribuição

Aproximadamente 95% das estatinas e seus metabolitos ligam-se às proteínas plasmáticas e atravessam a barreira hematoencefálica e a placenta. Uma pequena quantidade pode ser transferida para o leite materno, porem a sua característica hidrofílica não é facilmente distribuída pelos tecidos (RAMIREZ et al., 2014; AMARAL, 2015).

#### 2.2.1.3 Metabolização

Após sofrerem absorção, as estatinas sofrem efeito de primeira passagem no fígado. Sua metabolização hepática ocorre via isoenzimas do citocromo P450 (CYPs) presentes no fígado e no intestino. Menos de 20% das estatinas atingem a circulação geral devido à metabolização hepática, ocasionando baixa disponibilidade dos constituintes principais do fármaco. Administradas na forma de lactonas como pró-fármacos, a lovastatina e a sinvastatina são menos solúveis em comparação às outras estatinas e posteriormente são convertidas pela ação de esterases em hidroxiácidos ativos no fígado. Já as outras estatinas são administradas na forma ativa (AMARAL, 2015).



### 2.3.1.4 Excreção

Todas as estatinas e seus metabólitos são excretados pela bÍlis por meio das fezes após sofrerem biotransformação no fÍgado. A eliminação por meio da urina é mÍnima. A pravastatina sofre eliminação tanto pelo rim sem alterações, assim como a rusovastatina e em pacientes com insuficiência renal leve a moderado, suas propriedades farmacocinéticas não sofrem alterações (NIETO-RAMIREZ et al., 2013).

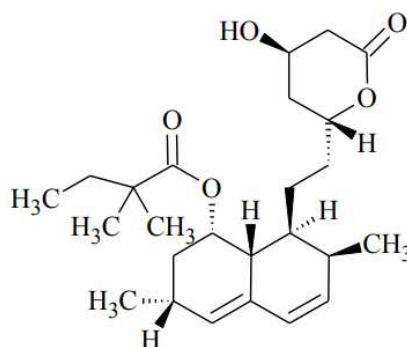
## 2.4 Sinvastatina

### 2.4.1 Propriedades fÍsico-quÍmicas

A sinvastatina (Figura 5) 2,2-Dimetilbutanoato de (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetra-hidro-2H-pirano-2-il]etil-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexa-hidronaftaleno-1-ilo.

Formula quÍmica  $C_{25}H_{38}O_5$  com massa molecular de 418,57 g/mol, pó cristalino branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água e solúvel em álcool etÍlico (OLIVEIRA, 2010).

**Figura 5** – Estrutura quÍmica da sinvastatina



**Fonte:** Farmacopéia Brasileira 5ª Edição, segundo suplemento, 2017

### 2.4.2 Mecanismo de ao

O principal efeito exercido pelas sinvastatinas é a regulação dos nÍveis de LDL – através da existência de uma estrutura quÍmica semelhante com o ácido mevalônico, que inibe de maneira competitiva a HMG-CoA redutase, através da inibição de seu produto (LACERDA, 2011); (BONFIM et al., 2015).

A colesterognese no fÍgado é inibida pelas estatinas o que resulta no aumento da expressão do gene receptor de LDL. O conteúdo de colesterol livre é reduzido nos hepatócitos. Dessa forma os fatores de transcrição são ativados pelo elemento de resposta ao esteroide do gene receptor de LDL, fazendo com que ocorra o aumento da sÍntese dos receptores de LDL. A

degradação dos receptores de LDL também é reduzida. Aumentando o número de receptores LDL na superfície dos hepatócitos provocam uma recepção aumentada de LDL no sangue, conseqüentemente ocorre a diminuição dos níveis de colesterol sanguíneo (BRUNTON et al., 2007).

## **2.5 Forma farmacêutica comprimido**

Os comprimidos são formas farmacêuticas que possuem uma consistência sólida, resultante de compressões de substâncias medicamentosas e excipientes, entre elas diluentes, aglutinantes, desagregantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL, POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Os comprimidos possuem uma série de vantagens da administração de medicamentos que possuem efeitos sistêmicos e como consequência uma maior divulgação que outras formas farmacêuticas. Entre estas vantagens estão a de apresentar menor custo de produção em comparação às outras farmacêuticas orais, possuem maior estabilidade e conservação, permitem que sejam administradas uma dose única exata do fármaco, apresentam uma pequena variação de conteúdo e uma grande exatidão na dosagem (BANKER; ANDERSON, 2001).

Com relação as suas propriedades, todos os comprimidos devem possuir estabilidade física e química, desintegração no tempo previsto, baixa friabilidade, apresentar integralidade, sendo ausente de qualquer defeito como falhas, contaminação e fissuras (BANKER; ANDERSON, 2001).

## **2.6 Controle de qualidade físico-químico**

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, as formas farmacêuticas devem ser submetidas a vários testes para assegurar que este medicamento esteja de acordo com os parâmetros de qualidade (BARRETO, 2017).

O conceito de controle de qualidade é definido como um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) que possuem como objetivo verificar e assegurar que todos os produtos/medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos pela legislação vigente (ROCHA; GALENDE, 2018). Entre os ensaios mínimos para assegurar a qualidade de um medicamento estão os testes de: peso médio, friabilidade, desintegração, dureza e determinação de princípio ativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A qualidade dos medicamentos pode ser afetada por uma série de problemas, entre os principais destacam-se a utilização de embalagem inapropriadas e incompatíveis aos mesmos, baixa qualidade da matéria prima utilizada pelas indústrias farmacêuticas; processos de fabricação inapropriados, não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), inadequado

armazenamento e manuseio. Além de todos esses fatores, existe ainda a exposição excessiva à luz, calor e umidade que são fatores ambientais que também podem interferir na qualidade dos medicamentos e podem levar a alteração de cor, propriedades organolépticas, na formação de precipitados e entre outros (ANSEL et al., 2000; MANFIO et al., 2007; SERAFIM et al., 2007).

#### 2.6.1 Determinação de princípio ativo

A determinação da substância ativa permite analisar a quantidade de fármaco de uma preparação farmacêutica. É um ensaio de extrema relevância, pois uma vez que seja encontrado teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem acarretar ineficiência do efeito terapêutico (PEZZINI; BAZZO; ZÉTOLA, 2004).

#### 2.6.2 Peso médio

A determinação do peso médio tem como finalidade analisar se as unidades de um mesmo lote possuem homogeneidade de massa (KÖHLER, 2009).

A realização do ensaio de peso médio dos comprimidos é efetuada em balanças com sensibilidade adequada. O peso médio é dado pela divisão do somatório dos pesos individuais de cada comprimido pelo número de unidades da amostra (GIL, 2007).

Um comprimido que possuir menor dosagem não poderá produzir o efeito terapêutico esperado, e em contrapartida, se o comprimido possuir uma dosagem maior, ocorrerá o surgimento de efeitos colaterais (RIBEIRO, 2007).

#### 2.6.3 Friabilidade

Os comprimidos estão suscetíveis aos choques mecânicos, resultante da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Dessa forma, torna-se fundamental que os mesmos demonstrem resistência ao esmagamento, apresentando uma friabilidade reduzida. (PEIXOTO, 2005; KULKAMP et.al., 2010).

#### 2.6.4 Dureza

O teste de dureza possibilita a análise da resistência dos comprimidos ao esmagamento e/ou ruptura sob pressão radial (BRASIL, 2010). Devendo existir um controle adequado dos processos produtivos de compressão e revestimentos, assegurando resistência mecânica aos comprimidos (CASTRO, 2005).

#### 2.6.5 Desintegração

Método para avaliar se um comprimido sofre desintegração dentro do limite de tempo especificado na monografia. Na desintegração nenhum resíduo de comprimido poderá

permanecer na tela metálica do aparelho de desintegração, exceto fragmentos de revestimento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A desintegração está extensamente relacionada à biodisponibilidade da forma farmacêutica (comprimido) (RAFAEL; FARIA, 2013).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a qualidade físico-química de medicamento a base de sinvastatina 20 mg comercializada na forma farmacêutica de comprimidos disponíveis no mercado.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Realizar testes de controle de qualidade físico-químico: peso médio, desintegração, dureza, friabilidade, doseamento e uniformidade de conteúdo;
- Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopéicos;

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

As amostras de sinvastatina de 20 mg de diferentes laboratórios ou indústrias farmacêuticas foram obtidas através da aquisição em farmácias nos municípios de Cuité – PB e Catolé do Rocha – PB.

- Comprimidos de sinvastatina;
- Lauril sulfato de sódio;
- Água destilada;
- Sinvastatina.

#### 4.1.2 Equipamentos

- Balança analítica Marte, mod AY220;
- Pipetas automáticas;
- Vidrarias diversas (vidro de relógio, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, pipeta graduada);
- Ponteiras;
- Durômetro Nova Ética, mod 298/DGP;
- Friabilômetro Westtine, mod CS-3;
- Desintegrador de comprimidos Nova Ética;
- Espectrofotômetro na região do ultravioleta (UV).

### 4.2 Métodos

Os testes foram realizados no laboratório de controle de qualidade J-10 da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Centro de Educação e Saúde – CES, Campus Cuité – PB.

#### 4.2.1 Determinação de peso médio

O peso médio dos comprimidos de sinvastatina foi verificado de acordo com determinações da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Inicialmente 20 comprimidos de cada embalagem foram pesados individualmente em uma balança analítica, em seguida, com os valores obtidos foram realizados cálculos estatísticos para determinar desvio padrão e coeficiente de variação. É permitido a tolerância de não mais que duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio das amostras e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

#### 4.2.2 Teste de desintegração

O teste de desintegração de comprimidos de sinvastatina foi realizado como preconiza a Farmacopeia Brasileira. Foram utilizados 6 comprimidos do medicamento e cada comprimido foi colocado em um tubo de cesta. Os tubos foram colocados em líquido de imersão, no caso

água mantida a  $37 \pm 1$  °C. Após 30 minutos de observação todos os comprimidos deveriam estar completamente desintegrados, ou restando apenas fragmentos de revestimento dos comprimidos.

#### 4.2.3 Teste de dureza

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010) realizou-se o teste de dureza dos comprimidos de sinvastatina. Foram utilizados 10 comprimidos de cada amostra (marcas do medicamento), eliminou-se qualquer resíduo superficial antes da realização do procedimento. As amostras foram analisadas no equipamento durômetro para comprimidos e posteriormente anotado os dados que era expresso na unidade Newton (N). O teste foi realizado individualmente em todos os comprimidos obedecendo sempre a mesma orientação.

#### 4.2.4 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade dos comprimidos de sinvastatina foi realizado como descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Foram utilizados 20 comprimidos sendo estes pesados com exatidão em uma balança analítica, após a pesagem foram introduzidos no aparelho com uma velocidade ajustada para 25 rotações por minuto e tempo de teste de 4 minutos. Decorrido o prazo, qualquer resíduo de pó na superfície dos comprimidos foi removido e pesados novamente. Ao final do teste nenhuma amostra dos comprimidos podia estar quebrado, lascado, rachado ou partido. É aceitável perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

#### 4.2.5 Curva de calibração

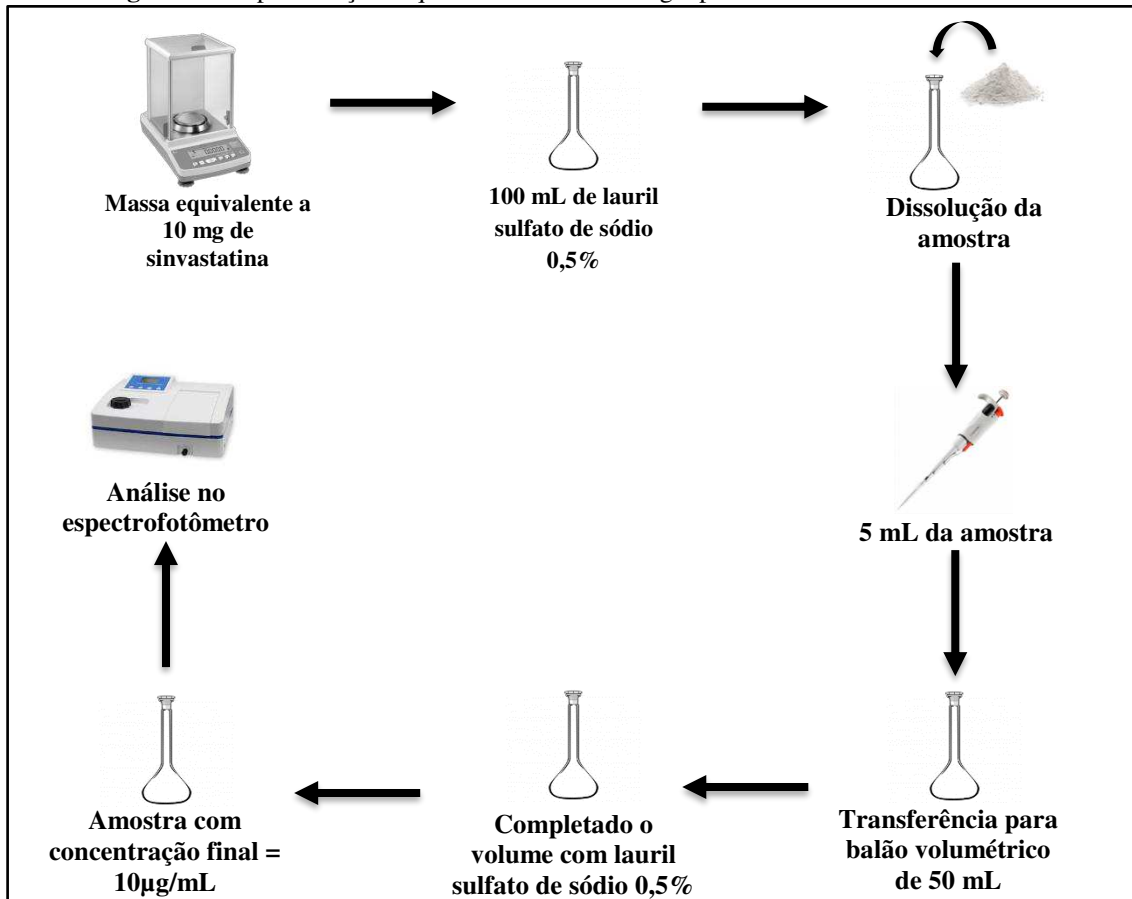
Foi preparado uma solução de sinvastatina padrão (1 mg/mL) que foi diluída com lauril sulfato de sódio 0,5%, seguindo de diluições para a obtenção de concentrações 4, 6, 8 e 10 µg/mL. As amostras foram analisadas no espectrofotômetro de UV no comprimento de onda de 239 nm e utilizando lauril sulfato de sódio 0,5% como branco. Os resultados obtidos possibilitaram a construção de gráficos de concentração das soluções *versus* absorvância determinando-se a equação da reta e o coeficiente de correlação (ZEPON et al., 2013).

#### 4.2.6 Determinação do teor de princípio ativo

O teor de sinvastatina foi obtido através de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta (UV). Foi pesado uma massa correspondente a 10 mg de sinvastatina, sendo em seguida transferida e triturada em gral até a formação de um pó fino, sendo essa quantidade dissolvida em um balão volumétrico de 100 mL, utilizando solução aquosa de lauril sulfato de sódio 0,5% como solvente. Concluída essa etapa, 5 mL foram transferidos para um balão volumétrico de 50 mL completando-se o volume com a mesma solução obtendo concentração

final de 10  $\mu\text{g/mL}$  (Figura 6). A solução foi então analisada no espectrofotômetro de absorvância na região UV no comprimento de onda 239 nm, utilizando solução de lauril sulfato de sódio 0,5% para ajuste do zero.

**Figura 6** – Representação esquemática da metodologia para doseamento de sinvastatina



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das amostras dos comprimidos de sinvastatina foi realizada pelos testes físico-químicos de controle de qualidade, peso médio, desintegração e doseamento.

### 5.1 Determinação de peso médio

O peso médio das amostras varia entre 0,2096 g e 0,2146 g, conforme apresentado na tabela 4.

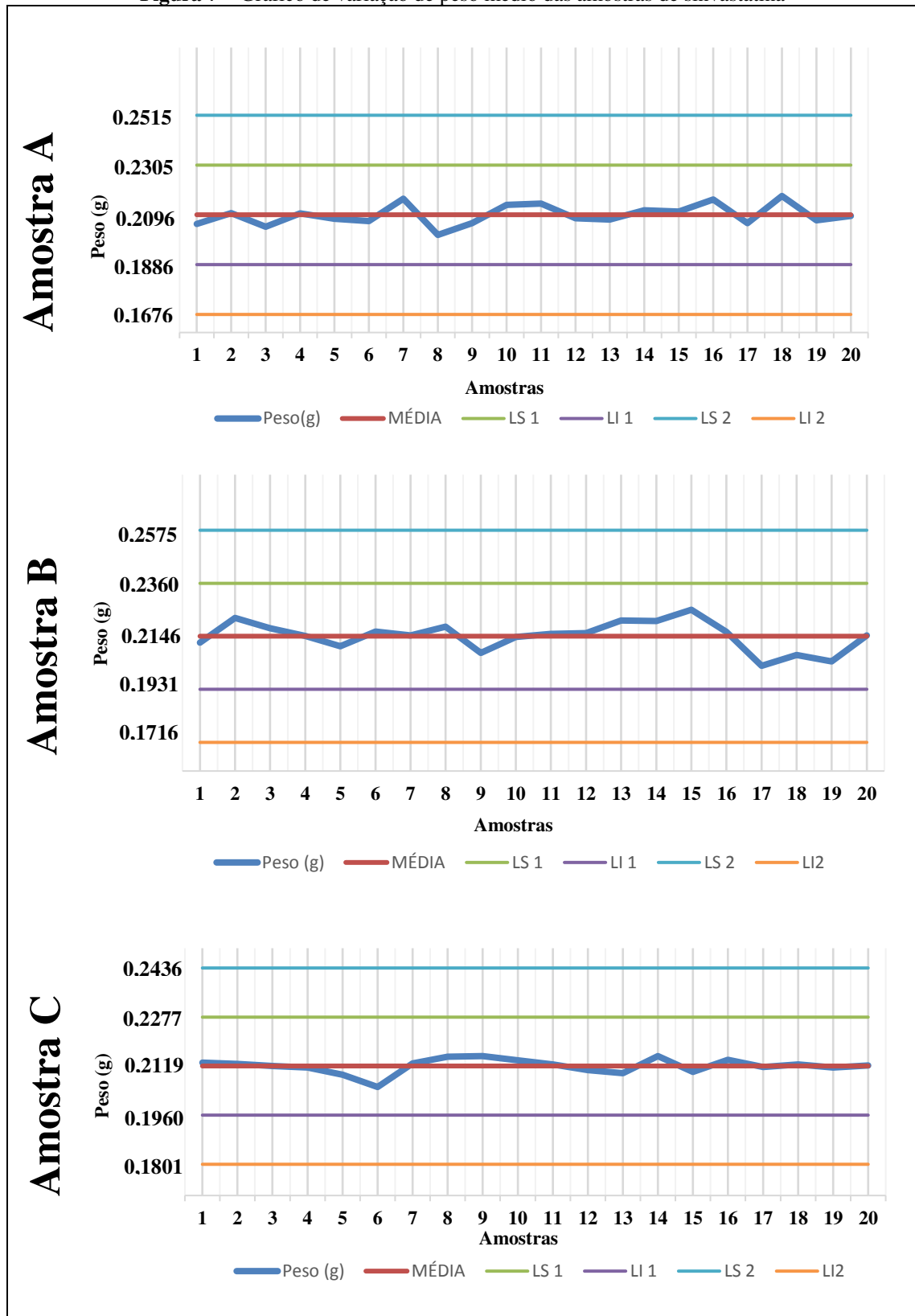
**Tabela 4** – Resultados dos testes de peso médio das amostras de comprimidos de sinvastatina

Ensaio peso médio	Amostras		
	A	B	C
Massa média (g)	0,2096	0,2146	0,2119
DPR (%)	2,05	2,72	1,10
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A figura 7 apresenta o comportamento das amostras A, B e C dos comprimidos de sinvastatina na forma de gráfico, ficando explícito que nenhuma amostra ultrapassou os limites especificados no compêndio farmacêutico oficial brasileiro.

Figura 7 – Gráfico de variação de peso médio das amostras de sinvastatina



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

A existência de uniformidade de massa dos comprimidos de um mesmo lote é constatada pelo ensaio de determinação de peso médio. O peso médio possibilita constatar se a dosagem terapêutica dos comprimidos está adequada, pesos em não conformidade com as especificações podem ocasionar uma menor dosagem: desse modo o comprimido não provoca a ação terapêutica esperada; ou em uma dosagem maior: pode-se promover efeitos colaterais, superdosagem e/ou toxicidade (MESSA, FARNELLI, MENEGATI, 2014). Permite-se ainda analisar a existência de homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Os que apresentam pesos distintos podem dispor de teores de ativos também desigual (KÖHLER et al., 2009). Quanto menor o valor do DPR (Desvio Padrão Relativo) entre o peso dos vinte comprimidos analisados melhor será o resultado, indicando assim uniformidade nas etapas de produção, além disso, indica a existência de boa fluidez dos pós na máquina de compressão. Se o peso dos comprimidos está de acordo com as especificações e apresentam baixas variações expressa que os comprimidos atingirão aprovação nos demais testes (FERREIRA et al., 2013; CRUZ, 2017). Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), a variação do peso médio aceitável para comprimidos revestidos contendo peso médio com valores maiores que 80 mg (0,08 g) e menores que 250 mg (0,25 g) é de  $\pm 7,5\%$ , podendo sair desse limite 2 a cada 20 comprimidos, porém, nunca se pode ultrapassar o dobro do limite. Todos os resultados encontrados estão de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira. O que constata que o processo de fabricação, em relação ao peso médio, sugere que houve correto preenchimento da matriz pelo pó e regulagem dos punções superiores e inferiores (MESSA, FARNELLI, MENEGATI, 2014).

## **5.2 Testes de dureza**

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010) o resultado do teste de dureza é obtido pela média dos valores achados no teste.

**Tabela 5** – Resultados obtidos no teste de dureza e dos comprimidos de sinvastatina.

<b>Ensaio</b>		<b>Amostras</b>		
<b>Amostra</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	
<b>1</b>	68,5	79,5	80	
<b>2</b>	87	63	75,5	
<b>3</b>	104	81	60,5	
<b>4</b>	73,5	58,5	79	
<b>5</b>	82,5	77	87	
<b>6</b>	93	65,5	85,5	
<b>7</b>	116	70,5	84	
<b>8</b>	84	90	110	
<b>9</b>	87	88	109	
<b>10</b>	87,5	60,5	85	
<b>Média</b>	88,30	73,35	85,50	
<b>DP</b>	13,75	11,37	14,73	
<b>DPR (%)</b>	15,57	15,50	17,23	
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir ao contato durante o processo de emblistamento, acondicionamento, transporte e administração, entretanto não podem oferecer resistência ou dureza elevada, uma vez que influencia diretamente na dissolução ou desintegração do medicamento (ANSEL, 2000; ROCHA, 2013). Como observado na tabela, todas as amostras apresentaram valores elevados com relação ao desvio padrão relativo ou coeficiente de variação, indicando uma eventualidade descalibração da força exercida pelos punções da máquina compressora, em razão disso, considera-se necessário e exigência de programas de calibração e validação periódicos destes equipamentos (BRASIL, 2003). Todavia, os resultados são considerados aceitáveis perante a literatura oficial, em razão de não determinar padrões máximos para este teste (MESSA, FARNELLI, MENEGATI, 2014).

### 5.3 Teste de friabilidade

Os comprimidos estão sujeitos a situações de choques mecânicos devido as colisões ou por ficção de deslizamento entre si ou com outras superfícies solidas. Portanto essa forma farmacêutica deve possuir resistência, apresentando friabilidade reduzida que não se comporte negativamente na biodisponibilidade do medicamento. Assegurando assim que a quantidade adequada do fármaco será administrada e que no aspecto visual o comprimido não sofra alterações durante seu manuseio (KÖHLER et al., 2009). Com relação a friabilidade, todas as

amostras foram aprovadas, pois atendem os limites determinados pela Farmacopéia Brasileira (2010), onde consta que nenhum comprimido, ao final do teste, pode apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido, devendo apresentar perda de massa igual ou inferior a 1,5% em relação ao seu peso inicial, conforme demonstrado na tabela 6.

**Tabela 6** – Resultados obtidos no teste de friabilidade dos comprimidos de sinvastatina

Ensaio	Amostras		
	A	B	C
<b>Friabilidade (%)</b>	0,05	0,12	0,04
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

#### 5.4 Teste de desintegração

A desintegração relaciona-se com a biodisponibilidade do fármaco no organismo, para isso, é preciso que os comprimidos sejam dissolvidos, liberando uma determinada porcentagem do princípio ativo no meio de dissolução, para que o mesmo possa realizar a sua ação farmacológica. A não desintegração do comprimido dentro de um tempo específico, fará com que este seja eliminado em sua forma quase inalterada, não havendo absorção por parte do organismo e não originando o efeito terapêutico desejado, (MESSA, FARNELLI, MENEGATI, 2014). Deve ocorrer a adequada desintegração do comprimido em partículas menores, possibilitando a absorção e a biodisponibilidade em valores adequados do fármaco no organismo (ROCHA, 2015). Segundo Lin et al. (2001) a desintegração dos comprimidos pode sofrer influência de diversos fatores incluindo a utilização de excipientes na forma farmacêutica e, principalmente, da força de compressão aplicada. De acordo com Corá et al. (2008), uma elevada dureza tende a proporcionar uma desintegração mais lenta. Observando a dureza média, o alto valor do desvio padrão relativo e o tempo de desintegração de todas as amostras, pode-se julgar, neste caso, a correlação entre dureza e desintegração não se aplica. A Farmacopéia Brasileira 5ª edição (2010) descreve as especificações para o teste de desintegração de comprimidos, preconizando que o tempo máximo permitido para a total desintegração é de 30 minutos.

Os dados dos testes de desintegração estão demonstrados na tabela 7. Todas as amostras cumpriram as especificações oficiais (NERY; RUFINO; SILVA 2017).

**Tabela 7** – Resultados dos testes de desintegração das amostras de comprimidos de sinvastatina

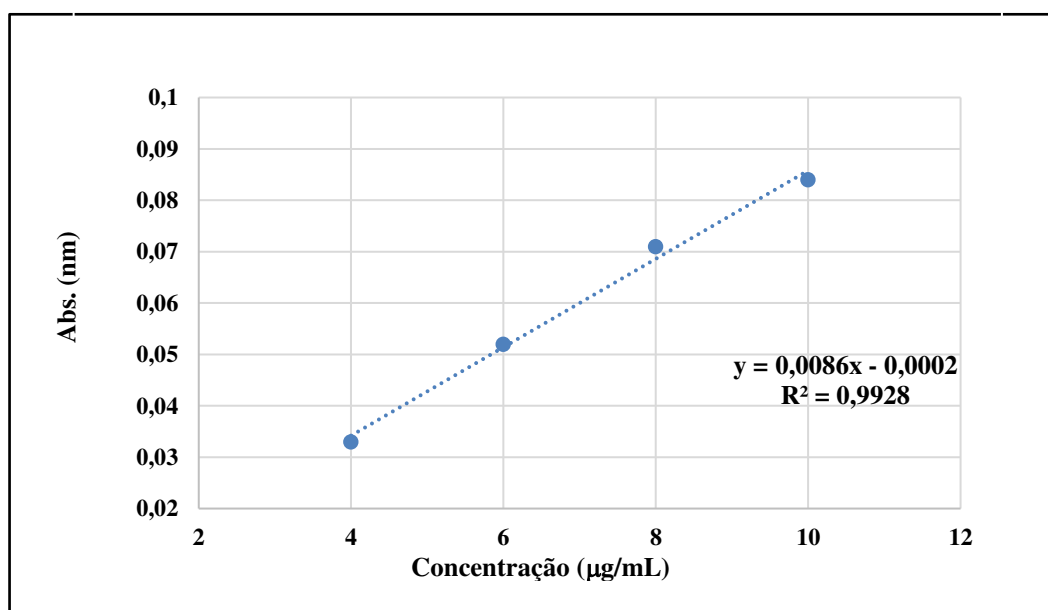
Teste de desintegração	Amostras		
	A	B	C
Tempo	15'03''	10'31''	10'05''
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

### 5.5 Determinação de princípio ativo

Conforme a RE 899/2003, para ser classificado válido o método deve demonstrar um valor de coeficiente de correlação ( $R^2$ ) igual ou superior a 0,99. Sendo assim, o método de doseamento de sinvastatina por UV (figura 8) foi considerado válido, considerando que o valor obtido para o coeficiente de correlação foi de 0,9928.

**Figura 8** – Representação gráfica da curva de calibração obtida a partir do padrão de sinvastatina



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

No que se refere ao teor do princípio ativo, para todos os comprimidos analisados, o teor de sinvastatina (Tabela 8) estavam dentro dos limites especificados pela Farmacopéia Americana, que estabelece que os comprimidos de sinvastatina devem possuir de 90 a 110% de teor do ativo.

**Tabela 8** - Valores obtidos na determinação do teor sinvastatina

<b>Amostra</b>	<b>Absorbância (nm)</b>	<b>Concentração (µg/mL)</b>	<b>Teor (%)</b>
<b>A</b>	0,087	10,14	101,10
	0,087	10,14	101,14
	0,087	10,14	101,14
<b>Média</b>	0,087	10,14	101,40
<b>DP</b>	0,00	0,00	0,00
<b>DPR (%)</b>	0,00	0,00	0,00
<b>B</b>	0,078	9,09	90,90
	0,080	9,33	93,30
	0,079	9,21	92,10
<b>Média</b>	0,079	9,21	92,10
<b>DP</b>	0,001	0,12	1,20
<b>DPR (%)</b>	1,20	3,50	1,30
<b>C</b>	0,078	9,09	90,90
	0,082	9,56	95,60
	0,074	8,63	86,30
<b>Média</b>	0,078	9,09	90,90
<b>DP</b>	0,004	0,46	4,65
<b>DPR (%)</b>	5,12	5,11	5,11

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2018

Em estudo realizado por Zepon et al., 2013 utilizando comprimidos de sinvastatina 20 mg os resultados obtidos através da determinação de princípio ativo por meio da técnica de espectrofotometria de UV, o método foi considerado exato uma vez que os resultados encontrados foram próximos de 100%, estando dentro dos limites especificado pelas bibliografias oficiais vigentes (90 – 110% de teor). E mais precisamente, a concentração de 10 µg/mL obteve média de 98,96% (ZEPON et al. 2013). O autor também realizou a validade da técnica por meio dos parâmetros linearidade, exatidão, precisão, especificidade e limite de detecção e quantificação.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Todo o processo de controle de qualidade de medicamentos é de suma importância, pois qualquer erro que aconteça no processo de desenvolvimento do medicamento pode resultar em graves problemas para a saúde da população em geral, assim como para a própria indústria fabricante, pois isso poderá gerar impacto negativo perante ao mercado consumidor. Sendo assim a qualidade de um medicamento está inteiramente relacionado com a forma de como são executados os procedimentos operacionais da indústria farmacêutica. Com base nisso, estão disponíveis diversas técnicas e ferramentas de qualidade para ajudar o processo da implantação de um sistema de qualidade na empresa (ROCHA, GALENE, 2014).

O controle de qualidade proporciona várias vantagens, incluindo a otimização de processo, procedimentos padronizados e qualidade dos produtos final (ROCHA, GALENE (2014).



## 7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que os ensaios de determinação de peso médio, desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo permitem avaliar a qualidade do referido medicamento de sinvastatina.

Após a realização dos ensaios, pode-se concluir que:

- Com relação ao peso médio, todas as amostras apresentaram peso médio dentro dos limites de variação aceitáveis, sendo compatíveis com as especificações de qualidade;
- A dureza de todas as amostras se apresentou dentro dos limites de variação aceitáveis;
- No teste de friabilidade, as amostras não apresentaram percas maiores que os limites, sendo então aprovadas no teste;
- No ensaio de desintegração, todas as amostras atenderam as exigências em relação ao tempo necessário para total desintegração;
- No doseamento, nenhuma amostra apresentou-se fora dos limites aceito pela legislação (90 – 100%);

## REFERÊNCIAS

- ABADI, LucianiBrauner; BUDEL, Jane Manfron. Aspectos Clínicos laboratoriais das dislipidemias. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 5, 2017.
- AMARAL, Maria Deolinda da Costa et al. **Utilização terapêutica das estatinas**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. \_\_\_\_\_. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Trad. Terezinha Oppido, p. 175-250, 2000.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-597
- BAYNES, John; DOMINICZAK, Marek H. **Bioquímica médica**. Elsevier Brasil, 2015.
- BONFIM, Mariana Rotta et al. Treatment of Dyslipidemia with Statins and Physical Exercises: Recent Findings of Skeletal Muscle Responses. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 4, p. 324-332, 2015.
- BOTHAM, Kathleen M.; MAYES, Peter A. Síntese, transporte e excreção do colesterol. **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper: bioquímica. São Paulo: Atheneu**, p. 266, 2016.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa)>. Acesso em: 01 de Novembro de 2018. 2010b.
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed, segundo complemento. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017. 1016 p
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 546 p
- CABRAL, Matheus Costa et al. **Farmacologia da dislipidemia e aterosclerose**. Revista Científica FAGOC-Saúde, v. 2, n. 2, p. 73-79, 2018.
- CAMPO, Vanessa Leiria; CARVALHO, Ivone. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007.
- CARVALHO, Ticiania Sirqueira et al. Perfil epidemiológico das dislipidemias: enfoque no sexo e faixa etária. 2015.
- COLAÇO, Carolina Ferreira et al. Discussão acerca do uso de estatinas na prática clínica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 7, n. 1, 2018.

COSTA, Sónia et al. Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 35, n. 1, p. 41-57, 2016.

CUNHA, Eduardo del Bosco Brunetti et al. Avaliação do Perfil Lipídico de Adolescentes. **Int J CardiovascSci**, v. 31, n. 4, p. 367-373, 2018.

DA ROCHA, Ana Cláudia C.; DA SILVA, Eduardo R.; BRAGA, Raquel R. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPANOLOL DISPENSADOS PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia-ISSN: 1984-5693**, v. 7, n. 1, p. 46, 2015.

DA SILVA, Ederson Aparecido et al. O USO DAS ESTATINAS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA E O MECANISMO DA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. edesp, p. 597-602, 2018.

DE GREGORI, Fransuelen et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 1, p. 171-180, 2013.

DE LIMA, Samara Dantas et al. DISLIPIDEMIAS: BASES FISIOPATOLÓGICAS E PERSPECTIVA NA SOCIEDADE CONTEMPORÂNEA. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 1, 2018.

ERRICO, Teresa L. et al. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. **Clínica e investigación em arteriosclerosis**, v. 25, n. 2, p. 98-103, 2013.

FERNANDES, Rafael Jesus Leite. **Os ácidos gordos ómega-3 na prevenção e na terapêutica da dislipidemia aterogénica**. 2016. 28 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

FRANCO, Lana Pacheco et al. Relações entre polimorfismos no gene da apolipoproteína e, perfil lipídico e consumo alimentar de adultos com a síndrome do obeso eutrófico. 2016.

GIL, E.S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

GONDIM, Taiane de Macedo. **Aspectos fisiopatológicos da dislipidemia aterogênica e impactos na homeostasia**, v. 49, n. 2, p. 120-6, 2017.

GUEDES, Raquel Franco et al. Análise do perfil lipídico e dos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares em acadêmicos da área da saúde. **HU Revista**, v. 42, n. 2, 2016.

INFARMED. IP. (2012). Prontuário Terapêutico – 11. In A. N. Saúde, Prontuário Terapêutico (p. )

IVO, Elton Bandeira et al. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO PARA AS DISLIPIDEMIAS: UMA CONTRIBUIÇÃO PARA O TRATAMENTO. 2017.

KÖHLER, Luis Fernando et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

LI, Yuan et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 237, n. 2, p. 597-608, 2014.

LIMA, Ana Karla. **Prevalência de dislipidemias em mulheres privadas de liberdade em regime fechado**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

MAINART JÚNIOR, José Walison. Tratamento da dislipidemia e prevenção da aterosclerose no âmbito da Equipe de Saúde da Família Belvedere, em Montes Claros, Minas Gerais. 2016.

MEIRELES, Carla Filipa de Sá. **Avaliação da relação risco-benefício da terapêutica com estatinas**. 2016. Tese de Doutorado.

MELO, Filipa Alexandra Mascarenhas. **Disfuncionalidade da lipoproteína de alta densidade e risco cardiometabólico: relação com outros biomarcadores**. 2014. Tese de Doutorado.

MESSA, Rodrigo Viana; FARNELLI, B. C. F.; MENEGATI CD, Menegati F. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 72-8, 2014.

MOREIRA, Michele Pereira. **PRODUÇÃO, CARACTERIZAÇÃO DE UMA NANOEMULSÃO CONTENDO SINVASTATINA E SUA AVALIAÇÃO NA EXCITOTOXICIDADE GLUTAMATÉRGICA**. 2017

NIETO-RAMIREZ, Ivonne J. et al. Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética. **Vitae**, v. 20, n. 1, 2013.

OLIVEIRA, Karlienne Hozana da Silva Pereira. **Hiperlipemias: uma abordagem para o diagnóstico**. 2015

OLIVEIRA, Marcelo Antonio et al. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Quim. Nova**, v. 33, n. 8, p. 1653-1657, 2010.

OLIVEIRA, Mariana Cadaval de et al. Conhecimentos sobre fontes alimentares de colesterol entre usuários de uma clínica escola de nutrição. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 66, p. 459-468, 2017.

ORSOLIN, Priscila Capelari et al. Avaliação do efeito modulador de diferentes estatinas sobre danos ao DNA induzidos pela doxorubicina em células somáticas de *Drosophilamelanogaster*. 2015

PALMEIRA, Ástrid Camêlo et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n. 4, p. 531-537, 2013.

PATRÍCIO, João André Moreira. Estatinas: panorama atual e novas indicações terapêuticas. 2014.

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C.; ZÉTOLA, M. Controle de qualidade na farmácia magistral. **Revista Anfarmag**, v. 51, p. 2-10, 2004.

RAFAEL, Katyelle; FARIA, Maria Graciela Iecher. CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL: UMA BREVE REVISÃO LITERÁRIA. **Revista Uningá Review**, Maringá, Paraná, Brasil, v. 16, n. 2, p.49-53, dez. 2013.

RIBEIRO, Maria João da Silva. **Estudo da atividade antioxidante, inibição do enzima AChE e interação com sinvastatina (fármaco inibidor da biossíntese do colesterol)**. 2014. Tese de Doutorado.

ROCHA, TIAGO GALDINO; GALENDE, SHARIZE BETONI. A importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 2, 2018.

ROCHA, Tiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Revista Uningá Review**, Maringá, Paraná, Brasil, v. 20, n. 2, p.97-103, Dez.2014.

RODWELL, Victor W. et al. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. McGraw Hill Brasil, 2016.

SILVA, Fernando Cesar Queiroz da; RUFINO, Jessica Vertuan; NERY, Marlene Maria Fregonezi. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS CONTENDO DICLOFENACO DE POTÁSSIO. **Visão Acadêmica**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.537-602, 16 fev. 2018. Universidade Federal do Parana.

SILVA, Hudson Lacerda da; OLIVEIRA, Naira Villas Boas de; SOLER, Orenzio. Análise de metanálises e ensaios clínicos relativos à utilização de estatinas em doenças cardiovasculares. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 4, p. 107-119, 2016.

SRINIVASAN, V. S. Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program—A public health program. **Life Sciences**, v. 78, n. 18, p. 2039-2043, 2006.

VALVERDE, Ana Paula Caires dos Santos. **Dislipidemias e transporte reverso do colesterol: incorporação de colesterol livre, Atividade da paraoxonase e índices calculados na avaliação do risco cardiovascular**. 2017.

VARGAS TC., Limberger JB. **Tratamento farmacológico com estatinas: uma revisão sistemática**. Disciplinar um Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, 14(2):175-187, 2013.

ZEPON, Karine Modolon et al. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DOSEAMENTO E ESTUDO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE SINVASTATINA 20 MG. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.43-57, 30 jun. 2013. Universidade Federal de Goiás.