

CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL: UMA BREVE REVISÃO LITERÁRIA

CAPTOPRIL PILLS' QUALITY CONTROL: A BRIEF LITERATURE REVIEW

KATYELLE RAFAEL^{1*}, MARIA GRACIELA IECHER FARIA²

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Mestre em Biociências Aplicadas à Farmácia, Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá.

* Rodovia PR 317, n° 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. fariagraciela@gmail.com

Recebido em 08/10/2013. Aceito para publicação em 11/10/2013

RESUMO

Atualmente a hipertensão arterial é uma das doenças crônicas mais comuns no Brasil. Em vista disso, o medicamento de escolha a ser distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é o Captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), conseqüentemente, sendo este o iECA mais utilizado pela população brasileira. Portanto, é necessário que este medicamento passe por um controle de qualidade rigoroso dentro da indústria farmacêutica, para garantir eficácia e segurança ao paciente, privando o mesmo de ter outros problemas. Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar o controle de qualidade dos comprimidos de Captopril, através de uma breve revisão literária, observando se a conformidade desta forma farmacêutica está de acordo com os parâmetros de qualidade. Os resultados encontrados foram satisfatórios, pois todos os testes realizados estavam conforme as especificações da Farmacopéia Brasileira, com exceção de um, que apresentou valores diferentes no quesito do peso médio. Logo, a realização correta de todos os procedimentos de qualidade é de extrema importância, para que todos estes comprimidos estejam de acordo com as exigências farmacopeicas, garantindo assim o controle da doença e melhoria na qualidade de vida de seus usuários.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão arterial, controle de qualidade, captopril.

ABSTRACT

Nowadays, the arterial hypertension has been one of the most common chronic diseases in Brazil. Therefore, the medicine chosen to be distributed by the Single Health System (SUS - Sistema Único de Saúde) is the Captopril, an inhibitor of angiotensin converting enzyme (iACE), consequently, it been the most iACE used by the Brazilian people. Therefore, a rigorous quality control has to be made inside the pharmaceutical industry, to ensure effectiveness and security for the patient, keeping he safe from other problems. Thus, this work has the objective of rating the Captopril pills' quality control, through a brief literature review, watching if the conformity of this pharmaceutical form is according to the quality parameters.

The results were satisfactory, because all tests made were according to the Brazilian Pharmacopoeia specifications but one, which present different values in its middle-weight. So, the right execution of all the quality procedures is extremely important, for all pills to be according to the pharmacopoeial requirements, to insure the disease control and increase its user's life quality.

KEYWORDS: Arterial hypertension, quality control, captopril.

1. INTRODUÇÃO

Para garantir qualidade e segurança de seus produtos, a indústria farmacêutica, deve possuir uma política de gestão de qualidade, onde todos os produtos devem ser testados¹. O controle de qualidade resume-se em um conjunto de operações com o intuito de averiguar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. A não-conformação resulta em um conjunto de tribulações para a empresa que podem levar, além dos prejuízos decorrentes devido à repetição do trabalho, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento proporciona sérios problemas, como o comprometimento da sua saúde².

Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes. Podem ser fabricados e comercializados em diversas formas geométricas. A grande maioria dos comprimidos pode ser preparada pelo método de compressão, sendo que uma pequena minoria é obtida por um processo de moldagem².

Esta forma farmacêutica sólida é a mais utilizada pela população, necessitando de diversos ensaios de qualidade físicos oficiais e não oficiais. Dentre os oficiais estão o de resistência mecânica, relacionado com sua dureza e friabilidade; o de uniformidade, que são ensaios associados

ao peso médio e individual de unidades de doses múltiplas ou individuais, que irá garantir aspectos posológicos; e o de tempo de desintegração e dissolução, que são utilizados para assegurar a biodisponibilidade do comprimido. Por sua vez, os ensaios de qualidade não oficiais, encontram-se as dimensões de formas, cor, sujidade, entre outros, que são utilizados para controlar a qualidade do produto acabado³.

Os comprimidos possuem um grande conjunto de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos e tem, por isso, maior disseminação em relação às outras formas farmacêuticas. Apresentam um custo menor, possuem conservação mais garantida e maior estabilidade em relação às outras formas farmacêuticas orais, permitem a administração de dose única exata do fármaco, exibem variação mínima de conteúdo e grande precisão na dosagem. Por apresentarem tais vantagens, os comprimidos, são opções de tratamento de doenças crônicas, como por exemplo, a hipertensão².

A pressão alta, como é conhecida popularmente, a hipertensão arterial sistêmica é definida como a pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg juntamente com elevação na pressão sanguínea sistólica (>140mmHg). Ela é resultante do aumento do tônus da musculatura lisa dos vasos periféricos, o que leva ao aumento da resistência arteriolar e redução da capacitância do sistema venoso⁴. Na maioria dos casos essa doença crônica é assintomática, sendo um fator de risco para outras doenças, tais como: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronariana, acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência renal. Dentre os hipertensos, 75% recorrem ao SUS para serem atendidos na rede de Atenção Básica. Em 2004, havia cerca de 17 milhões de brasileiros portadores de hipertensão arterial, atingindo 35% da população a partir de 40 anos. É responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral, por 25% das mortes por doença arterial coronariana e por 50% dos casos de insuficiência renal terminal combinados com o diabetes tipo 2⁵.

Atualmente o medicamento de escolha, mais utilizado pela população brasileira e distribuído pelo SUS no tratamento da hipertensão, é o Captopril, enquadrado na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), portanto é de suma importância que os medicamentos produzidos a base deste sal estejam dentro dos parâmetros de qualidade, para garantir sua segurança e eficácia⁴.

O Captopril corresponde ao D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina (Figura 1). É o primeiro iECA a ser comercializado. Ele é reabsorvido rapidamente se administrado via oral, apresentando uma biodisponibilidade de aproximadamente 75%, esta é reduzida em 25-30% com alimentos, portanto deve ser administrado antes das refeições. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em uma hora e o fármaco é depurado rapidamente com meia-vida de aproximadamente duas horas. É

eliminado na urina, 40-50% na forma de captopril, e a outra parte na forma de dímero de dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína⁶.

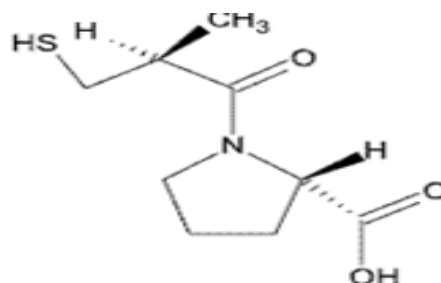


Figura 1. Estrutura química do Captopril

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica. Artigos, nacionais, dissertações, teses e livros textos, com data após o ano 2002 foram selecionados usando os bancos de dados Scielo e Google Acadêmico, usando-se como palavras-chave: Hipertensão arterial, controle de qualidade, captopril. Em seguida, os mesmos foram agrupados por assunto e utilizados na construção da revisão de literatura. Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 16 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Hipertensão arterial sistêmica

Grim & Grim (2002)⁷, constataram que a pressão alta tem maior prevalência em homens jovens, quando comparados com mulheres jovens; em negros, quando comparados com brancos; em pessoas de grupos socioeconômicos mais baixos e em pessoas mais velhas. Os homens apresentam pressão arterial mais alta do que as mulheres até o momento da menopausa, quando elas perdem rapidamente sua proteção.

Segundo Rang *et al.* (2011)⁸, a pressão sanguínea sistêmica é um ótimo marcador do risco de problemas cardiovasculares. O tratamento desta hipertensão, que é assintomática, envolve medidas não farmacológicas (aumento de exercício físico, redução do sal e de gordura da dieta, aumento de fibras e frutas entre outras), seguidas de acompanhamento farmacológico, selecionando o medicamento que contenha o mínimo de efeito colateral possível. Já existem boas evidências, de que os fármacos anti-hipertensivos comuns (diuréticos, inibidores da ECA, antagonistas do cálcio), utilizados juntos com o estilo de vida, não somente irão reduzir a pressão sanguínea como também reduzirão o risco adicional de eventos cardíacos e derrames associados à pressão sanguínea elevada. Como mencionado por Azevedo (2007)⁹ é essencial também instruir o paciente sobre a história

natural da hipertensão e a importância do tratamento, e também sobre os efeitos colaterais potenciais dos medicamentos.

De acordo com Fuchs *et al.* (2006)¹⁰, dentre os diversos fármacos anti-hipertensivos utilizados estão os diuréticos, que exercem uma ação anti-hipertensiva por meio de excreção urinária de sódio, tendo como exemplo a Hidroclorotiazida; os antagonistas do sistema que diminuem a sua atividade pressora, atuando em diferentes níveis: agonistas alfa centrais e bloqueadores e beta, exemplos: Propanolol, Atenolol; os bloqueadores dos canais de cálcio, exemplo: Verapamil que possuem atividade antiarrítmica, maior potencial depressor da contratilidade miocárdica podendo diminuir a frequência cardíaca e, os antagonistas do sistema renina-angiotensina que atuam por inibição da ECA I e II ou antagonizando receptores da angiotensina II, exemplos: Enalapril, Captopril.

Becktold (2008)⁴, observou que um percentual da população hipertensa responde melhor a uma classe de fármacos que a outra, por exemplo, os negros respondem melhor aos diuréticos e bloqueadores de canal de cálcio, sendo menos efetiva a terapêutica com betabloqueadores ou iECA, já os idosos respondem melhor aos bloqueadores de canal de cálcio, iECA e diuréticos. Sendo Becktold (2008)⁴ concluiu que é de grande importância escolher os fármacos anti-hipertensivos para cada paciente em particular, porém, atualmente um dos medicamentos de escolha mais utilizados pela população brasileira e distribuído pelo SUS no tratamento da é o Captopril, pertencente a classe dos inibidores da Segundo Pontes (2009)¹¹, ele é considerado o medicamento de escolha devido sua eficácia terapêutica e reduzida toxicidade.

Captopril

De acordo com Rang *et al.* (2011)⁸, o Captopril foi o primeiro a ser desenvolvido como inibidor específico da ECA, ele afeta os vasos de capacitância e de resistência e reduz a carga cardíaca, bem como a pressão arterial.

Em relação ao mecanismo de ação, Peixoto *et al.* (2005)², constatou que o Captopril suprime o sistema renina-angiotensina, agindo como inibidor reversível da ECA, que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II, diminuindo a pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica.

É inicialmente administrado em doses de 25 mg, 1-2 horas antes das refeições, duas ou três vezes ao dia, e é rapidamente absorvido com biodisponibilidade de cerca 75% após um jejum, esta pode diminuir se o fármaco for ingerido com alimento; porém a sua ação anti-hipertensiva não é afetada, de acordo com o observado por Becktold (2008)⁴. O mesmo verificou que o Captopril é metabolizado principalmente a conjugados de dis-

com outras moléculas contendo sulfidrilas. É excretada menos da metade de uma dose oral de Captopril, de modo inalterado, na urina. Distribui-se na maioria dos tecidos corporais, com a exceção notável do Sistema Nervoso Central (SNC). Apresenta uma meia vida de menos de três horas. Os níveis sanguíneos correlacionam-se pouco com a resposta clínica.

De acordo com Justi (2009)¹², o D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina (captopril) é um pó branco cristalino, podendo ter um odor característico de um sulfeto. Livrementemente solúvel em água, etanol, clorofórmio e em metanol. Embora apresente boa estabilidade em estado sólido, ele prontamente se oxida quando com certos excipientes que distribuem umidades. Seus principais efeitos adversos incluem a tosse seca, vermelhidão cutânea, febre, alteração do paladar, hipotensão (em situações de hipovolemia) e hipercalcemia.

Possui como medicamento de referência o Capoten como demonstrado por Becktold (2008)⁴, este é no mercado brasileiro em doses de 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg, sendo que os excipientes descritos para a produção comprimidos são: amido; celulose microcristalina; lactose e o ácido esteárico.



Figura 2. Embalagem do medicamento de referência Capoten® do princípio ativo captopril.

O medicamento de referência é aquele que passa por pesquisas e estudos clínicos de teste de bioequivalência, como o observado por Justi (2009)¹², no qual tem por objetivo demonstrar a equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s) e que tenham comparável biodisponibilidade, esta por sua vez, indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo no organismo. Este é um produto inovador registrado no órgão federal, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal.

Controle de qualidade aplicado à forma farmacêutica sólida

Conforme Becktold (2008)⁴, os comprimidos possuem algumas vantagens em relação às outras formas farmacêuticas, como o uso fácil por possuírem volume

reduzido e forma sólida e resistente o bastante para serem submetidos a manipulação e transporte; são um meio seco e condensado, o que favorece a conservação; possuem dosagem precisa por unidade; possui forma conveniente para princípios ativos pouco solúveis em água; a produção é em grande escala, o que diminui o custo industrial, e ainda mascaram o sabor de certos princípios ativos que podem ser desagradáveis em outra forma farmacêutica. Porém, possuem certas desvantagens, sendo que as principais estão relacionadas com a sua produção, que deve ser bem estudada, pois podem ocorrer problemas na sua desintegração, e se esta não ocorre rapidamente, pode ser nocivo à mucosa do tubo digestivo.

No entanto, como o mencionado por Peixoto *et al.* (2005)², certificou-se que a avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa indispensável para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade, pois como mencionado por Pugens *et al.* (2008)¹³, desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública.

Dentro do conceito de qualidade, devem ser considerados alguns parâmetros para medicamento, segundo Bechtold (2008)⁴: Conteúdo de princípio ativo dentro dos limites experimentais; Uniformidade do conteúdo em cada dose; Ausência de contaminantes, incluindo a contaminação cruzada com outros fármacos; Manutenção da potência, eficácia terapêutica e aspecto até o momento do uso, e por fim uma liberação do ingrediente ativo de tal maneira que seja exercida a máxima disponibilidade biológica.

Conforme o exposto por Gil *et al.* (2005)³, para a realização do controle de qualidade, são necessários a realização de alguns ensaios de qualidade, que englobam ensaios físicos ou físico-químicos que não são aplicados à análise de identidade, pureza e potência. Por sua vez, os ensaios físicos, geralmente são aplicados a produtos acabados, e estão associados aos seguintes processos: estabilidade física, uniformidade e biodisponibilidade.

Fazem parte desses ensaios físicos, o grupo de ensaios oficiais e o grupo de ensaios não-oficiais. Os comprimidos exigem variados ensaios de qualidade físicos oficiais, porém requerem também, na maioria das vezes, ensaios complementares não-oficiais. Dentre os ensaios oficiais, destacam-se ensaios de resistência mecânica, uniformidade e biodisponibilidade *in vitro*. Relacionados aos ensaios de resistência mecânica, sobressaem os de dureza e friabilidade (avaliam a estabilidade física); o de tempo de desintegração e dissolução (servem como parâmetro de biodisponibilidade) e os associados à uniformidade tais como peso médio e individual de unidades

de dose individual ou múltipla, servem para assegurar aspectos posológicos. Já entre os ensaios de qualidade não-oficiais, estão os de dimensões de formas obtidas por compressão, cor, sujidade, entre outros.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira IV (1988)¹⁴, alguns testes devem ser realizados para assegurar que um medicamento esteja dentro dos parâmetros de qualidade, entre eles:

- **Peso médio:** Efetua-se a determinação de peso em produtos com dose individual e outras formas de apresentação, acondicionadas em recipientes de doses múltiplas. As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada.

Critério de rejeição: O produto é rejeitado se mais de duas unidades estiverem fora do percentual de desvio permitido ou se uma estiver acima dos percentuais máximos permitidos.

- **Dureza:** Determina a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade.

Critério de rejeição: Mínimo de 30 N (3 kgF) para mola espiral ou 45 N para modelo tipo bomba.

- **Friabilidade:** Define a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica.

Critério de rejeição: Máximo de 1,5% de diferença de peso.

- **Tempo de desintegração:** Determina se um comprimido ou cápsula se desintegra dentro do limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa, quando unidades, em número especificado, são submetidas às condições experimentais subsequentemente descritas. Relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica.

Critérios de rejeição (para comprimidos): não desintegrar em no máximo 30 minutos.

- **Tempo de dissolução:** Indica a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação da aparelhagem específica. São ensaios de equivalência.

Critérios de rejeição: os resultados são expressos em função da quantidade de fármaco dissolvido das unidades.

Além destes testes, Gil *et al.* (2005)³, demonstrou um outro exemplo de ensaio realizado para o controle de qualidade, é o de aspectos visuais, no caso de comprimidos são avaliados a uniformidade da coloração e revestimento (se revestido), presença de trincas e legibilidade (se impressos). Contudo, de acordo com Ribeiro (2012)¹⁵ os comprimidos devem apresentar superfície íntegra, homogênea, com coloração característica, lisa e

brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação.

Resultados do controle de qualidade de comprimidos de Captopril

Conforme o exposto por Justi (2009)¹², Peixoto *et al.* (2005)² e Ribeiro (2012)¹⁵, o controle de qualidade dos comprimidos devem ser realizados de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira, sendo assim os resultados obtidos pelos mesmos foram satisfatórios, pois todos os testes realizados foram aprovados, ou seja, estavam todos conforme as especificações da literatura de referência. Pugens *et al.* (2008)¹³ também obteve ótimos resultados nos ensaios de qualidade realizados, todos os lotes avaliados nas três apresentações em estudo foram aprovados.

Já Azevedo (2007)⁹, realizou testes de qualidade com cápsulas de Captopril, obtendo também resultados bastante efetivos em relação ao peso médio, desintegração, identificação, doseamento, entre outros.

Porém, os resultados obtidos por Bechtold (2008)⁴, foram diferentes no quesito do peso médio, onde os comprimidos similares apresentaram três comprimidos fora do percentual estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, sendo reprovada no peso médio, no entanto, os comprimidos de referência e genéricos, estavam de acordo com as especificações farmacopeicas, sendo assim aprovados. Entretanto, os testes de dureza, friabilidade, tempo de desintegração e tempo de dissolução, foram todos aprovados.

4. CONCLUSÃO

O controle de qualidade dos medicamentos, não só dos comprimidos de Captopril citado nesta revisão, mas como um todo, é uma etapa de extrema importância, que deve ser realizado na indústria farmacêutica, para que o produto final tenha a qualidade desejada, o que irá assegurar eficácia e segurança aos pacientes que os consomem, pois estes são quesitos indispensáveis para o paciente obter a cura, ou melhora de sua doença, garantindo assim, seu bem-estar físico, mental, social e melhoria na sua qualidade de vida. A presente revisão evidenciou que os estudos realizados pelos autores citados são satisfatórios, pois todos fizeram o controle de qualidade de acordo com o especificado pela Farmacopéia Brasileira. São resultados confiáveis, porém evolução e descobertas de novos testes referentes ao controle de qualidade é sempre bem-vindo, pois menor ainda será o risco de encontrar no mercado farmacêutico medicamentos sem eficácia e segurança adequada.

REFERÊNCIAS

- [1] Dias MS. Controle de qualidade na indústria farmacêutica. [acesso 2 abr. 2013] Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br>

- [2] Peixoto MM, *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA 2005; 16:13-14.
- [3] Gil ES, *et al.* Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 1ª ed. Campo Grande: Uniderp; 2005.
- [4] Bechtold CG. Análise comparativa de qualidade de comprimidos de captopril: genérico, similar e de referência. [Monografia] Blumenau: Universidade Regional de Blumenau; 2008.
- [5] Anvisa. Saúde e economia. Hipertensão arterial. Ano II. Edição nº 4. Junho 2010
- [6] Goodman, Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- [7] Grim CE, Grim CM. Alterações na Pressão Arterial: Hipertensão e Hipotensão Ortostática. In: Porth CM, Kunert MP. Fisiopatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- [8] Rang HP, *et al.* Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- [9] Azevedo RCP. Estudo da liberação *in vitro* de captopril cápsulas magistrais por cromatografia líquida de alta eficiência. [dissertação] Alfenas: Universidade Federal de Alfenas; 2007.
- [10] Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- [11] Pontes AV. Estudo de equivalência farmacêutica dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil. [Dissertação] Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2009.
- [12] Justi GC. Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de captopril 25mg baseado no medicamento de referência. [Trabalho de conclusão de curso] Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC; 2009.
- [13] Pugens AM, *et al.* Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. Revista Eletrônica de Farmácia 2008; 5(1):32-45.
- [14] Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1988. Parte I.
- [15] Ribeiro PRS. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. Cad. Pesq. 2012; 19(1):64-73.

