

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA
HELTON VASCONCELOS FARIA**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL EM SUSPENSÃO
ADMINISTRADA VIA SONDA NOSOENTERAL EM PACIENTES DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MÁRIO PALMÉRIO**

Uberaba – MG
2019

HELTON VASCONCELOS FARIA

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL EM SUSPENSÃO
ADMINISTRADA VIA SONDA NOSOENTERAL EM PACIENTES DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MÁRIO PALMÉRIO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

Uberaba – MG
2019

Helton Vasconcelos Faria

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL EM SUSPENSÃO
ADMINISTRADA VIA SONDA NOSOENTERAL EM PACIENTES DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MÁRIO PALMÉRIO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como
parte dos requisitos para conclusão do curso de
graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

Uberaba, MG ____ de _____ de 2019.

Prof. Dr. Renato Bortocan
Orientador

Dedico esse trabalho a minha esposa Juliana e
ao meu filho Mateus, pelo carinho, apoio e
compreensão nas minhas ausências.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente pelo o seu amor, carinho e zelo por mim.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Renato Bortocan, pela disponibilidade e competente orientação durante a pesquisa.

A minha esposa Juliana e meu filho Mateus.

Ao meu pai Márcio e meus irmãos Juliano, José Edmar e Renato.

Aos meus segundos pais Alfredo e Joana.

Aos meus primos Rogério, Viviane, Jairo e Renata pelo apoio e confiança.

Aos amigos Marcos e Ednalva.

Gratidão eterna a todos.

Se alguém lhe bloquear a porta, não gaste energia com o
confronto, procure as janelas.

Augusto Cury

RESUMO

O captopril é um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), administrado em comprimido por via oral, é indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. As sondas de alimentação constituem uma via alternativa para a administração de medicamentos em pacientes hospitalizados. A trituração de comprimido de captopril e sua administração via nasoenteral se faz necessário uma vez que não existe no mercado forma farmacêutica em suspensão ou líquida. A avaliação do teor do comprimido desse fármaco após sua pulverização, para verificar sua estabilidade se faz necessário, uma vez que durante esse processo a possibilidade de degradação poderá ocorrer dependendo do tempo da pulverização até sua aplicação na sonda. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a estabilidade do comprimido de captopril 25mg de três marcas de laboratórios, dois genéricos e um similar, após sua pulverização, através do teste de doseamento de teor, seguindo o modelo preconizado de administração de medicamentos via sonda nasoenteral no Hospital Universitário Mário Palmério. Materiais e métodos: as análises foram feitas em um espectrofotômetro. Utilizou-se comprimidos de três marcas de captopril 25mg. Foram feitas a pulverização de cada marca em triplicata. Em seguida, fez-se o preparo da suspensão em copos plásticos para cada unidade. Para as análises trabalhou com tempo zero (G1, G2 e S1) e tempo 10` Repouso (G1R, G2R e S1R). Resultado: tanto no tempo zero quando no tempo 10`Repouso a concentração manteve-se dentro do permitido, entre 90% e 110%. Houve uma concentração maior no resultado do tempo 10`R em relação com o tempo zero, consequência provável de uma diluição maior de excipientes consequentemente maior absorção de luz no UV. Conclusão: a partir dos resultados pode-se constatar que o captopril se manteve estável, garantindo uma segurança e eficácia para a administração em leitos hospitalares através de sonda nasoenteral.

Palavras-chave: captopril, estabilidade, sonda nasoenteral.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química do captopril (C ₉ H ₁₅ NO ₃ S)	10
Figura 2 - Reação de degradação do captopril com a formação de dissulfeto de captopril.	13
Figura 3 - Fluxograma do procedimento tempo zero.	15
Figura 4 - Fluxograma do procedimento tempo 10 minutos.	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: T0 - G1 - Captopril 25mg	17
Tabela 2: T0 - G2 – Captopril 25mg	17
Tabela 3: T0 - S1 – Similar 25mg	17
Tabela 4: T10 - G1R – Captopril 25mg.....	18
Tabela 5: T10 - G2R – Captopril 25mg.....	18
Tabela 6: T10 - S1R – Similar 25mg.....	18

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 MATERIAL E MÉTODOS	14
2.1 Amostras.....	14
2.2 Método	14
2.2.1 Solução amostra.....	15
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4 CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão constitui-se um problema de saúde pública, pois atinge 17 milhões de brasileiros, dos quais 75% recorrem à Estratégia de Saúde à Família – ESF. Para o tratamento farmacológico dessa patologia existem diversas classes de medicamentos, entretanto, os inibidores orais da enzima conversora da angiotensina – ECA são frequentemente prescritos pelos médicos, devido à sua comprovada eficácia (DOMICIANO *et al.*, 2014).

O IECA são fármacos que inibem a enzima dipeptidil carboxipeptidase (enzima conversora de angiotensina - ECA), que promove a transformação da angiotensina I em angiotensina II, a qual é um potente vasoconstritor e degrada as cininas, que são substâncias vasodilatadoras. Além disso, também há inibição da produção de aldosterona, já que sua liberação é estimulada pela angiotensina II. Portanto, os inibidores da ECA promovem a natriurese por diminuição de aldosterona e a vasodilatação tanto pela diminuição da angiotensina II, quanto pelo acúmulo de cininas. Esses mecanismos, em conjunto, são responsáveis pelo efeito anti-hipertensivo desta classe medicamentosa (CLETO, 2012).

O primeiro agente desenvolvido para o tratamento da hipertensão foi o captopril (DELUCIA *et al.*, 2007), ilustrado na Figura 1, o qual pertence à classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina. Ele possui nome químico 1-[(2S)-3-mercaptopropil]-L-prolina e descrição de pó cristalino quase branco ou branco, solúvel em água e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, e facilmente solúvel em metanol e cloreto de metileno, com faixa de fusão entre 105°C e 108°C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

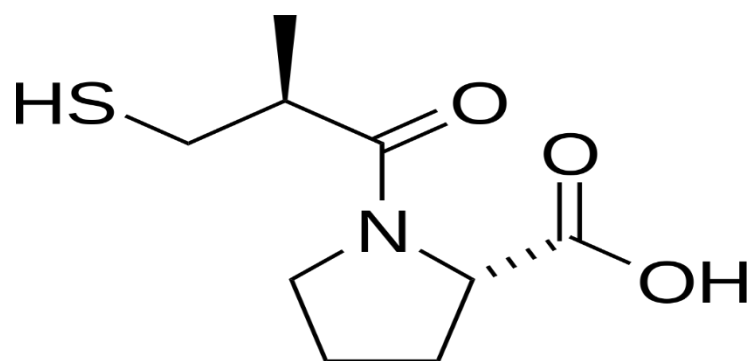


Figura 1- Estrutura química do captopril (C₉H₁₅NO₃S)
Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010)

O captopril é absorvido rapidamente por via oral e aproximadamente 25 a 30% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. A meia vida de eliminação aparente no sangue é menor do que 3 horas e mais de 95% da dose absorvida é eliminada na urina: 40% a 50% como fármaco inalterado e o restante como metabólitos (dímero dissulfeto do captopril e

dissulfeto captopril-cisteína). O comprometimento renal pode resultar em acúmulo do fármaco (CLETO, 2012).

O captopril foi descoberto como o primeiro fármaco anti-hipertensivo inibidor da ECA, com base em estudos que evidenciaram os efeitos hipotensores do veneno da jararaca, da espécie *Bothrops jararaca* (DOMICIANO *et al.*, 2014).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o medicamento referência do fármaco captopril é o Capoten®, produzido pelo laboratório Bristol Myers Squibb e disponível nas concentrações: 12,5 mg, 25 mg e 50 mg (BRASIL, 2012). No Brasil, o captopril é comercializado tanto na forma de produto referência como na forma de produto similar e genérico (CLETO, 2012).

Frequentemente os medicamentos são administrados por via oral mediante formas sólidas de dosagem tais como comprimidos e cápsulas. Devido à facilidade de manipulação, identificação, portabilidade, dosagem precisa por unidade de tomada e administração para o paciente permanece até hoje como as formas mais populares de administração e apresentação (PIRES, *et al.*, 2017).

As sondas de alimentação constituem uma via alternativa para a administração de medicamentos em pacientes hospitalizados cuja situação clínica impede a utilização da via oral. É sabido que a utilização de medicamentos nesses pacientes requer cuidados especiais, tanto na seleção da forma farmacêutica quanto no preparo e na administração dos mesmos (HEYDRICH, 2006).

A sondagem nasoentérica é a passagem de uma sonda através das fossas nasais, geralmente até o jejuno com a finalidade de alimentar e hidratar. Esta sonda causa menos traumas que a sonda nasogástrica, podendo permanecer por mais tempo, e reduz o risco de regurgitação e aspiração traqueal. A sondagem nasoentérica permite a administração de nutrientes pela via digestiva normal. Ela pode ser utilizada em qualquer faixa etária para a solução de diferentes problemas. Sua finalidade é a manutenção ou correção do estado nutricional. De maneira geral, os indivíduos que conservam o aparelho digestivo em funcionamento, porém não são capazes de ingerir os nutrientes adequados pela boca, podem se beneficiar da nutrição via sonda nasoenteral. A sondagem nasoenteral é indicada em casos de pré e pós-operatório de diversas cirurgias, estado comatoso, anorexia, dentre outros (HUDAK, *et al.*, 1997).

Antes de implementar uma terapia farmacológica via sonda enteral, diversas considerações devem ser feitas, o que se torna um problema, frente à escassez de informações encontradas na literatura e também nas especificações do fabricante. Uma vez que as drogas

não são desenvolvidas com a finalidade de administração via sonda enteral, muitas das recomendações seguidas são baseadas em empirismo (LIMA, *et al.*, 2009).

A técnica para administração de medicamentos orais através da sonda enteral basicamente consiste na trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas e dissolução do conteúdo em água para posterior administração. Porém, muitos medicamentos não podem ser triturados ou ter o conteúdo extraído da cápsula por possuírem formulações farmacêuticas especiais e que quando passam pelo processo de trituração ou extração podem sofrer alteração em sua farmacocinética, sendo esta uma complicação para o procedimento. Além desta complicação, podem ocorrer outros problemas como interação droga-nutriente, obstrução de sonda, danos ao trato gastrointestinal (TGI) e risco biológico por potencial carcinogênico (LIMA, *et al.*, 2009).

Admite-se que há vários outros fatores físico-químicos e fisiológicos que podem causar falhas, como o grau de compressão na trituração, a hidro ou lipossolubilidade do princípio ativo, de tal forma que são necessárias pesquisas sobre as possibilidades de erro durante o preparo, na tritura, na mistura e na diluição (LISBOA, *et al.*, 2012)

Desta forma, a administração de medicamentos por esta via sem uma análise do ponto de vista farmacológico e farmacotécnico pode gerar uma falha terapêutica e a perda da sonda enteral um risco biológico para os profissionais de saúde e possíveis danos para o paciente (LIMA, *et al.*, 2009).

Através do teste de teor de princípio ativo pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração do fármaco indicada na fórmula teórica. A administração de medicamentos com concentrações do fármaco acima ou abaixo (fora dos limites aceitáveis) da concentração declarada pode representar um sério risco à saúde – concentrações altas demais podem causar intoxicação e concentrações baixas demais podem resultar em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do paciente usuário daquele medicamento (CLETO, 2012).

A degradação de um fármaco causa o decréscimo do teor do insumo farmacêutico ativo e o surgimento de produtos de degradação, acarretando um aumento global do risco farmacêutico, ou seja: ineficácia terapêutica, elevação da incidência de efeitos colaterais e o eventual aparecimento de efeitos indesejáveis provenientes da possível ação tóxica dos produtos de degradação (PAIVA, *et al.*, 2015).

Em soluções aquosas o captopril sofre reação de oxidação formando como produto de degradação o dissulfeto de captopril. A estabilidade do captopril nessas soluções é influenciada por vários fatores, como, concentração, pH, tensão de oxigênio e a presença de

íons metálicos. A reação de oxidação é facilitada pela presença de oxigênio e ocorre via grupamento tiol. Outra forma de degradação do fármaco se dá pela hidrólise da função amina, porém, esta é insignificante, uma vez que requer condições ácidas e temperaturas elevadas (STULZER; SILVA, 2006).

A reação de degradação do captopril com a formação de seu dímero é demonstrada a seguir na figura 2:

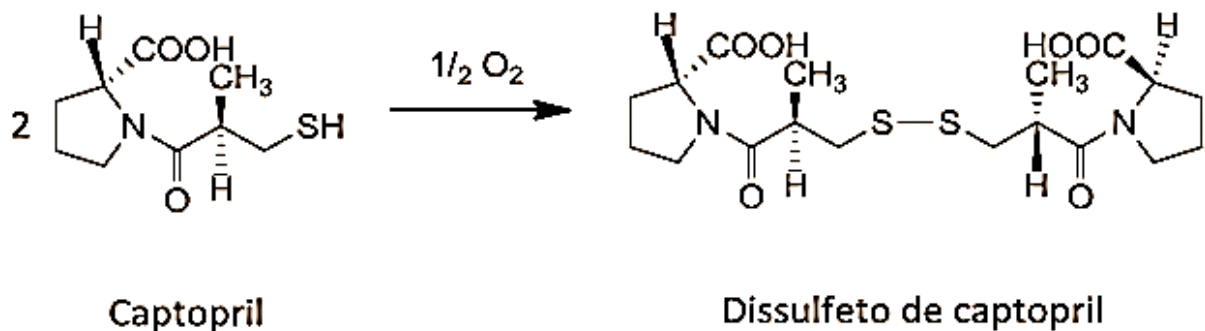


Figura 2 - Reação de degradação do captopril com a formação de dissulfeto de captopril.

Fonte: (Paiva, *et al.*, 2015)

Em muitas situações, a administração de um medicamento por sonda requer transformação em suas características físicas originais, o que pode ter implicações na efetividade e segurança do mesmo (HOEFLER; VIDAL, 2009).

Dentro desse contexto, no presente estudo, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a estabilidade do comprimido de captopril 25mg de três marcas de laboratórios, dois genéricos e um similar, após sua pulverização, através do teste de doseamento de teor, seguindo o modelo preconizado de administração de medicamentos via sonda nasoesférica no Hospital Universitário Mário Palmério.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Amostras

Os produtos farmacêuticos analisados foram comprimidos de captopril comprados em estabelecimento comercial (drogaria) na cidade de Uberaba-Mg. Foram adquiridos um produto Similar e dois produtos Genéricos, os quais foram identificados como produto S1(Similar), produto G1(Genérico1) e produto G2(Genérico2), respectivamente. Todos se tratavam de comprimidos não revestidos. Todas as formas farmacêuticas apresentavam teor declarado de 25mg/unidade.

Foram utilizados três lotes comerciais de comprimidos de captopril com teor nominal de 25 mg:

1. Laboratório T (Genérico1), lote 1666578, Validade: abril/2020;
2. Laboratório L (Genérico2), lote OK1448, Validade: abril/2020;
3. Laboratório M (Similar1), lote 435272, Validade: junho/2020.

Os produtos utilizados neste trabalho foram quantificados em relação às substâncias químicas de referência (SQR) da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.

2.2 Método

As amostras de comprimidos contendo 25mg de captopril foram manipuladas no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade de Uberaba (UNIUBE). Os estudos foram conduzidos analisando as amostras do produto captopril 25 mg comprimido segundo o método analítico descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, a fim de se avaliar a estabilidade das soluções com o decorrer do tempo baseado no modelo de administração de medicamentos via nasoentérica em pacientes preconizado pela equipe de enfermagem do Hospital Universitário Mário Palmério, conforme descrito abaixo:

Para determinação do teor de captopril das formulações magistrais foi utilizada a técnica de espectrofotometria de absorção molecular UV. O espectrofotômetro utilizado foi o T 60U espectrofotômetro (PG instrumentos), selecionado o comprimento de onda 220 nm.

a) Equipamentos:

- T 60U espectrofotômetro (PG instrumentos);
- Balança analítica (modelo AG 200; marca GEHAKA);

b) Condições (espectrofotometria): comprimento de onda de 220 nm.

c) Solução Padrão de Captopril: Como substância química de referência (SQR) foram pesados, analiticamente, 25 mg de captopril SQR sendo transferido para um balão

volumétrico de 10 mL, completando o volume com água destilada e, a seguir, foi homogeneizada a solução obtida.

2.2.1 Solução amostra

Tempo 0 minutos (T0):

1. Os testes foram realizados em triplicata;
2. Foram triturados individualmente 3 comprimidos, de cada lote, dentro de saquinhos plásticos todos devidamente identificados;
3. Após a trituração transferiu-se para copos descartáveis (80 mL);
4. Em seguida acrescentou-se 10 mL de água destilada em cada copo;
5. Fez-se a homogeneização;
6. Em seguida filtrou-se com funil e filtro de papel;
7. Finalizando fez-se a leitura das amostras em espectrofotômetro com comprimento de onda de 220nm.

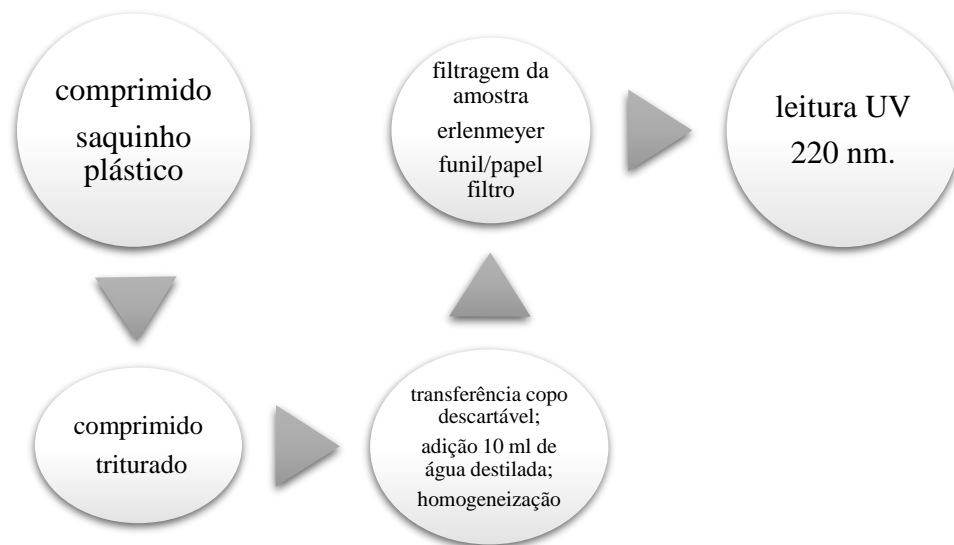


Figura 3 - Fluxograma do procedimento tempo zero.
Fonte: Acervo pessoal

Tempo 10 minutos Repouso (T10):

1. Os testes foram realizados em triplicata;
2. Foram triturados individualmente 3 comprimidos, de cada lote, dentro de saquinhos plásticos todos devidamente identificados;
3. Após a trituração transferiu-se para copos descartáveis (80 mL);
4. Em seguida acrescentou-se 10 mL de água destilada em cada copo;
5. Fez-se a homogeneização;

6. Manteve-se a amostra em repouso e em temperatura ambiente por 10 minutos;
7. Em seguida filtrou-se com funil e filtro de papel;
8. Em seguida fez-se a leitura das amostras em espectrofotômetro com comprimento de onda de 220nm.

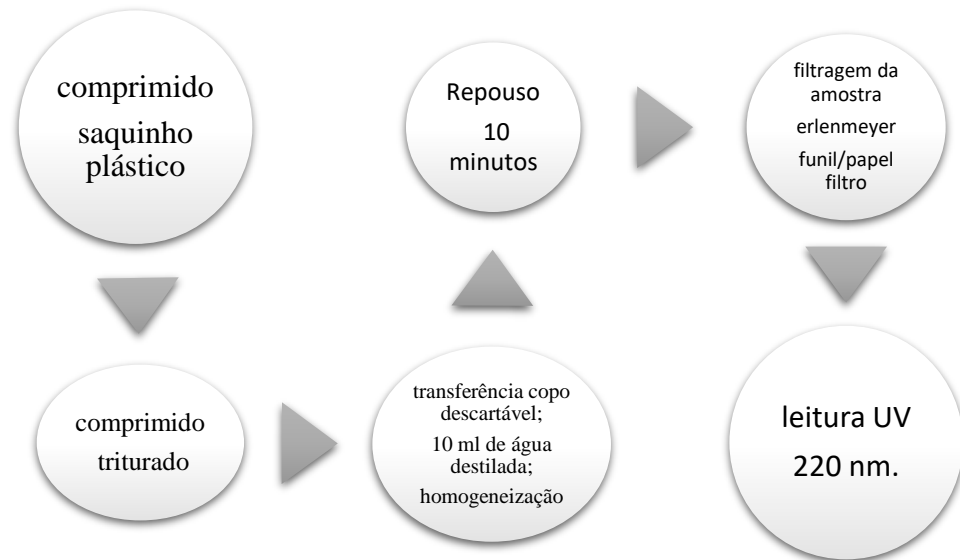


Figura 4 - Fluxograma do procedimento tempo 10 minutos.
Fonte: Acervo pessoal

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metodologia para a quantificação do captopril foi baseada no método descrito pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Para o ensaio do doseamento do fármaco, foram utilizados 3 comprimidos de cada Laboratório em triplicata para o tempo zero identificados como G1, G2 e S1 (Genérico 1, Genérico 2 e Similar 1 respectivamente), e mais três comprimidos de cada laboratório em triplicata para o tempo 10` Repouso identificados como G1R, G2R e S1R (Genérico 1 Repouso, Genérico 2 Repouso e Similar 1 Repouso respectivamente). Os resultados obtidos na análise físico-química do teor dos comprimidos de captopril no tempo zero encontram-se descritos nas tabelas a seguir:

Tabela 1: T0 - G1 - Captopril 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	24,704	98,81	90 - 110
2	24,556	98,22	90 - 110
3	24,802	99,21	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Tabela 2: T0 - G2 – Captopril 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	24,901	99,60	90 - 110
2	25,413	101,65	90 - 110
3	25,157	100,63	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Tabela 3: T0 - S1 – Similar 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	24,625	98,50	90 - 110
2	24,743	98,97	90 - 110
3	24,852	99,40	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Na análise das apresentações do captopril 25mg no tempo zero, observa-se na tabela 1, 2 e 3, a ocorrência de variações nas determinações realizadas nas amostras avaliadas, oscilando entre 0,63% - 1,78%, estando estas análises dentro dos limites de aceitação.

Os resultados obtidos na análise físico-química do teor dos comprimidos de captopril no tempo 10` Repouso encontram-se descritos nas tabelas a seguir:

Tabela 4: T10 - G1R – Captopril 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	25,985	103,94	90 - 110
2	25,728	102,91	90 - 110
3	26,093	104,37	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Tabela 5: T10 - G2R – Captopril 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	26,42	105,71	90 - 110
2	26,81	107,24	90 - 110
3	26,47	105,91	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Tabela 6: T10 - S1R – Similar 25mg

Amostra	Concentração (mg)	Teor %	Intervalo de aceitação (%)
1	26,083	104,33	90 - 110
2	25,650	102,60	90 - 110
3	25,994	103,97	90 - 110

Fonte: Acervo pessoal

Já na análise das apresentações do captopril 25mg no tempo 10' Repouso, observa-se na tabela 4 ,5 e 6, a ocorrência de variações nas determinações realizadas nas amostras avaliadas, oscilando entre 2,60% - 7,24%, estando estas análises dentro dos limites de aceitação.

Toda as amostras avaliadas foram aprovadas em relação ao teor de captopril. Observa-se que nenhum comprimido apresentou teor inferior ou superior ao estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que é no mínimo de 90,0% e no máximo de 110,0% da quantidade declarada. Porém no tempo 10' Repouso houve uma discrepância em relação ao tempo zero, evidenciando um aumento da concentração/teor, esse fato se deve a uma possível diluição dos excipientes dos comprimidos pelo tempo em repouso, conseqüentemente houve uma absorção maior de luz UV. Recomenda-se a utilização de outra técnica, por exemplo, a titulometria, pois essa metodologia obteria uma análise mais precisa do teor sem interferências dos excipientes quanto a sua possível diluição.

A análise de medicamentos é realizada rotineiramente pelos laboratórios da indústria farmacêutica, por ser crucial para garantir a qualidade do produto e para maior segurança ao tratamento da hipertensão.

A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode resultar em intoxicação ou falha terapêutica, o que compromete o quadro clínico do usuário do medicamento (PEIXOTO et al., 2005; MARCATO et al., 2005).

De acordo com os resultados, a forma como o qual a equipe de enfermagem vem utilizando para a administração do captopril no hospital não interfere na sua eficácia. Porém segundo estudos, o captopril sofre alteração na sua absorção entre 30% e 40% quando administrado concomitantemente com alimentos. Nesse caso recomenda-se que o mesmo deve ser administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições (LOPES, 2010).

A administração de medicamentos por sondas de nutrição enteral é uma prática comum, mas muitas vezes realizada de forma alheia a critérios técnicos adequados. Melhorar o conhecimento sobre este tema entre os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente pode evitar problemas de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos e prevenir transtornos ao paciente e à dieta estabelecida. Enfermeiros, nutricionistas e médicos devem ser estimulados a discutir com os farmacêuticos a melhor conduta farmacológica em pacientes submetidos à nutrição enteral.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos para os parâmetros investigados neste trabalho, pode-se concluir que, dentre os testes realizados, todas as amostras estiveram dentro dos padrões estabelecidos, quanto a análises do teor.

Dessa forma, este trabalho propõe contribuir para avaliar a estabilidade de captopril garantindo sua qualidade, segurança e eficácia, quando este é submetido a trituração para ser administrado em leitos hospitalares através de sonda nasoenteral.

REFERÊNCIAS

CLETO, M.P. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil. Universidade Estadual Paulista: Júlio de Mesquita Filho. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara**. 61p. Araraquara, São Paulo, Brasil, 2012.

DOMICIANO, SL; FARIAS, SR. JORDÃO, CO. Análise de Qualidade de Diferentes Marcas de Comprimidos de Captopril. **Revista Uniara**. v.17, n.2, 2014.

HEYDRICH, J. Padrão de prescrição, preparo e administração de medicamentos em usuários de usuários de sondas de nutrição enteral internados em um hospital universitário. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**. 108p. Porto Alegre: UFRGS, 2006.

HOEFLER, R.; VIDAL, J.S. Administração de medicamentos por sonda. Farmacoterapêutica. **Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informações sobre medicamentos (CEBRIM/CFF)**. Ano XIV, nº 03 e 04, mai-ago/2009.

LIMA, G.; NEGRINI, NMM. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein**. 2009; 7(1 Pt 1):9-17.

LISBOA, C.D.; SILVA, L.D.; MATOS, G.C. Investigação da técnica de preparo de medicamentos para administração por cateteres pela enfermagem na terapia intensiva. **Rev Esc Enferm USP**. 47(1):53-60, 2013.

LOPES, E.M.; CARVALHO, R.M.N.; FREITAS, R.M. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein**. 8(3 Pt 1):298-302, 2010.

PAIVA, J.F.R.; LOPES, C.C.; LOPES, R.S.C.; ALBERT, A.L.M.; CHANTRE, L.G.F.; FURTADO, A.P.A.; BELISÁRIO, M. Estudo do Controle da Degradação do Captopril na Análise de Comprimidos por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência. **Rev. Virtual Quim**. 7 (6), 2026-2048. 2015.

PIRES, M.G.T; ASSIS, LL.; GOMES, CLA; CARDOSO, LN; FRANCO, MQ; BRAZ, WR. Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol. **Conexão Ci**. Formiga. Vol. 12, nº 1, p. 16 – 27, 2017.

STULZER, H.K.; SILVA, M.A.S. Estudo de Estabilidade de Grânulos revestidos e Comprimidos contendo Captopril. **Acta Farm. Bonaerense**. 25 (4): 497-504, 2006.