

**ALESSA KAUANE TAVARES
GABRIELA COSTA CURTA
ISABELA MELANIA SILVESTRO**

**QUALIDADE DE CÁPSULAS DE METILDOPA 250 MG MANIPULADAS NO
MUNICÍPIO DE CASCAVEL - PR**

Cascavel

2025

**ALESSA KAUANE TAVARES
GABRIELA COSTA CURTA
ISABELA MELANIA SILVESTRO**

**QUALIDADE DE CÁPSULAS DE METILDOPA 250 MG MANIPULADAS NO
MUNICÍPIO DE CASCAVEL - PR**

Projeto do Estágio em Produção de
Medicamentos I apresentado ao Centro
Universitário da Fundação Assis Gurgacz,
Curso de Farmácia.

Prof. Orientador: Giovane Zanin

Cascavel

2025

RESUMO: A cidade de Cascavel, localizada no Oeste do Paraná, apresenta uma significativa quantidade de farmácias de manipulação, que atendem a uma demanda crescente por medicamentos personalizados, incluindo fármacos como a Metildopa, utilizada no tratamento da hipertensão. O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade das cápsulas manipuladas com Metildopa 250 mg em farmácias de manipulação de Cascavel-PR, através dos testes de dissolução, desintegração e peso médio, comparando os resultados entre as diferentes farmácias. A metodologia para determinação do peso médio das cápsulas de Metildopa seguiu os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, Volume 2, na seção 4.1 – Determinação de Peso em Cápsulas Obtidas pelo Processo Magistral. Os testes de desintegração foram conduzidos conforme os critérios estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume 1, que descreve os procedimentos para avaliação da desintegração de formas farmacêuticas sólidas. Os ensaios de dissolução foram realizados com base na monografia de comprimidos de Metildopa descrita na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume II, considerando que não há método específico publicado para a forma cápsula. Foi realizado o perfil de dissolução dividido nos intervalos de 2, 5, 10, 15 e 20 minutos. Desse modo, os testes de controle de qualidade realizados nas cápsulas de Metildopa 250 mg entre as três farmácias de manipulação indicaram que todas as amostras atenderam aos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e Norte Americana. Dessa forma, de modo geral, os dados obtidos demonstram que as cápsulas analisadas apresentam qualidade satisfatória.

PALAVRAS - CHAVE: Metildopa, Controle de Qualidade, Dissolução, Cápsulas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. METODOLOGIA.....	6
2.1 Determinação do peso médio.....	6
2.2 Testes de desintegração.....	6
2.3 Testes de Dissolução.....	7
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
11. CONCLUSÃO.....	14
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

As farmácias de manipulação ocupam um papel fundamental no cuidado à saúde, ao oferecer medicamentos personalizados, adaptados às necessidades individuais de cada paciente. Elas são especialmente importantes em situações em que os medicamentos industrializados não oferecem a dosagem, forma farmacêutica ou combinação de princípios ativos adequados para determinados tratamentos (SANTOS et al., 2020).

No Brasil, essas farmácias são reguladas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que estabelece diretrizes rigorosas para assegurar a qualidade dos produtos manipulados. A Resolução RDC nº 67/2007 da ANVISA dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação em farmácias e determina requisitos como controle de qualidade, higienização, qualificação de fornecedores, rastreabilidade de matérias-primas, entre outros pontos essenciais à segurança do paciente (BRASIL, 2007). Complementarmente, a RDC nº 17/2010 traz exigências voltadas às Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, que também se aplicam a estabelecimentos manipuladores (BRASIL, 2010).

O controle de qualidade nos medicamentos manipulados é uma etapa crítica no processo, pois garante que o produto final esteja em conformidade com os padrões estabelecidos de identidade, concentração, pureza e estabilidade. Testes como o de dissolução, desintegração, e peso médio são fundamentais para assegurar a uniformidade dos lotes manipulados e o desempenho adequado do medicamento no organismo (COSTA et al., 2018).

A Metildopa é um medicamento anti-hipertensivo pertencente à classe dos agonistas adrenérgicos alfa-2 centrais, com ação predominante no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação envolve a conversão em α -metilnoradrenalina, um falso neurotransmissor que estimula os receptores adrenérgicos alfa-2 no cérebro, levando à inibição da descarga simpática e, como consequência, à redução da resistência vascular periférica e da pressão arterial (GOODMAN; GILMAN, 2018).

Este fármaco é amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial, sendo considerado o medicamento de escolha para gestantes devido ao seu perfil de segurança favorável tanto para a mãe quanto para o feto (SBC, 2020). A Metildopa é recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial como uma das primeiras opções em casos de hipertensão gestacional, pois não está associada a efeitos teratogênicos e tem ampla evidência clínica de eficácia (BRASIL, 2020; SBC, 2020).

Portanto, a Metildopa é um fármaco de alta relevância terapêutica, principalmente no manejo da hipertensão em populações sensíveis, como gestantes. Sua manipulação requer

conhecimento técnico e aplicação de boas práticas de fabricação, com realização de testes físico-químicos que assegurem a eficácia e segurança do medicamento para o paciente (BRASIL, 2007; BRASIL, 2019).

A cidade de Cascavel, localizada no Oeste do Paraná, apresenta uma significativa quantidade de farmácias de manipulação, que atendem a uma demanda crescente por medicamentos personalizados, incluindo fármacos como a Metildopa. Desse modo, este estudo tem como objetivo comparar parâmetros farmacotécnicos de Metildopa em três farmácias de manipulação em Cascavel - PR, focando nos testes de dissolução, desintegração e peso médio.

2. METODOLOGIA

2.1 Determinação do peso médio

A metodologia para determinação do peso médio dos cápsulas de Metildopa seguiu os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, Volume 2 (2012), na seção 4.1 – Determinação de Peso em Cápsulas Obtidas pelo Processo Magistral. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2012).

Tabela 1 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Cápsulas duras	menos que 300 mg 300 mg ou mais	$\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$

FONTE: Adaptado do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição, Volume 2. (BRASIL, 2012)

2.2 Testes de desintegração

O teste de desintegração das cápsulas de Metildopa foi conduzido conforme os critérios estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume 1 (2022), que descreve os procedimentos para avaliação da desintegração de formas farmacêuticas sólidas. Foram

observadas as cápsulas após 30 minutos, conforme especificado na monografia do medicamento. Todas as cápsulas deverão estar completamente desintegradas, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole. (BRASIL, 2022)

2.3 Testes de Dissolução

O teste de dissolução para cápsulas de metildopa foi adaptado com base na monografia de comprimidos de metildopa descrita na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume II (2019), considerando que não há método específico publicado para a forma cápsula. (BRASIL, 2019). Realizamos o perfil de dissolução dividido nos intervalos de 2, 5, 10, 15 e 20 minutos.

A quantidade de metildopa ($C_{10}H_{13}NO_4$) dissolvida foi calculada por comparação com uma solução padrão de metildopa SQR preparada na concentração de 0,005% (p/v), para as concentrações de 0,03, 0,04 e 0,05 mg/mL, e uma segunda solução padrão de 0,010%, para as concentrações de 0,06 e 0,07 mg/mL, utilizando o mesmo meio. O teste é considerado satisfatório se, ao final de 20 minutos, no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de metildopa estiver dissolvida. (BRASIL, 2019).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Peso Médio

Em relação ao peso médio, todas as farmácias avaliadas foram aprovadas no teste, atendendo ao limite de variação de até 7,5% estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (2019) para cápsulas duras com peso igual ou superior a 300 mg (BRASIL, 2019). Os resultados de cada parâmetro obtido estão demonstrados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados Peso Médio e Desvio Padrão Relativo das Farmácias A, B e C

Amostras	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Peso médio	346,4 mg	461,2 mg	567,57 mg
Variação de Peso Aceitável	320,42 mg - 372,38 mg	426,61 mg - 495,79 mg	525,0 mg - 610,13 mg

Desvio Padrão Médio	16,9532 mg	6,3841 mg	10,4007 mg
Desvio Padrão Relativo	4,89%	1,38%	1,83%

FONTE: Autoria Própria das Autoras

A Farmácia A apresentou um peso médio de 346,4 mg, com desvio padrão de 16,9532 mg e coeficiente de variação de 4,89%, sendo este o maior CV% entre as farmácias analisadas. Um estudo realizado por Silva et al. (2014), ao avaliar cápsulas de cloreto de magnésio manipuladas, observou que lotes com coeficiente de variação (CV) superior a 4% apresentaram maior risco de reprovação nos testes de uniformidade de conteúdo, indicando possível variabilidade na quantidade de princípio ativo entre as unidades. A Farmácia A apresentou um CV de 4,89%, valor acima desse limite de 4%. Embora as cápsulas tenham atendido aos critérios de peso médio estabelecidos pela Farmacopeia, esse valor elevado sugere a necessidade de uma atenção especial à uniformidade de conteúdo, a fim de garantir a qualidade e segurança do produto final (SILVA et al., 2014).

A Farmácia B apresentou um peso médio de 461,2 mg, com um desvio padrão significativamente menor (6,38 mg) e CV% de apenas 1,38%, demonstrando excelente controle de processo e ótima uniformidade de peso entre as unidades avaliadas. Esse nível de controle é fundamental para garantir a uniformidade de dose e a segurança terapêutica ao paciente, conforme observado em estudo realizado por Toledo et al. (2022), que ao avaliar cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D manipuladas, destacaram que farmácias com menores coeficientes de variação apresentaram melhor controle de processo e maior uniformidade entre os lotes produzidos (TOLEDO et al., 2022).

Por sua vez, a Farmácia C apresentou o maior peso médio entre as amostras, com 567,57 mg, um desvio padrão de 10,40 mg e um coeficiente de variação (CV%) de 1,83%, mantendo boa uniformidade de peso mesmo com um valor médio mais elevado. A obtenção de um baixo CV, mesmo em cápsulas com maior massa total, demonstra a capacidade da farmácia em controlar adequadamente o processo de encapsulamento, garantindo uma distribuição homogênea do conteúdo. Segundo Toledo et al. (2022), farmácias que mantêm baixos níveis de variação, independentemente do peso médio das cápsulas, demonstram maior eficiência na etapa de enchimento e melhor controle do fluxo dos pós durante o processo de manipulação, fatores essenciais para assegurar a qualidade final do produto.

De maneira geral, apesar das diferenças nos pesos médios e nos desvios, todas as farmácias atenderam aos requisitos de qualidade para o peso, garantindo segurança e eficácia

do tratamento farmacoterapêutico. No entanto, destaca-se que a Farmácia A apresenta uma maior variabilidade quando comparada às demais, sendo recomendado um acompanhamento mais rigoroso dos parâmetros de processo para minimizar possíveis desvios.

3.2 Desintegração

Os resultados dos testes de desintegração com as cápsulas de metildopa manipuladas nas três farmácias (A, B e C), encontraram-se dentro dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, que determina um tempo máximo de desintegração de até 30 minutos para cápsulas conforme especificado na monografia do medicamento (BRASIL, 2019). Os dados dos resultados obtidos estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Tempo de Desintegração das Farmácias A, B e C

Amostra	Tempo de Desintegração
Farmácia A	11 minutos e 57 segundos
Farmácia B	8 minutos e 25 segundos
Farmácia C	14 minutos e 36 segundos

FONTE: Autoria Própria das Autoras

As cápsulas da Farmácia A apresentaram um tempo de desintegração de 11 minutos e 57 segundos para todas as unidades testadas, atendendo aos critérios da Farmacopeia Brasileira (2019). Esse tempo indica uma formulação eficiente, possivelmente resultado do uso adequado de desintegrantes e controle do processo de compactação. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Já a Farmácia B obteve o menor tempo, com 8 minutos e 25 segundos, esse desempenho pode estar relacionado ao uso de excipientes com alta afinidade por água, agentes desintegrantes eficazes e menor compactação do pó, características que aumentam a porosidade da cápsula e favorecem sua rápida desagregação e liberação do conteúdo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

As cápsulas da Farmácia C apresentaram o maior tempo de desintegração entre as amostras, com 14 minutos e 36 segundos. Embora dentro dos limites estabelecidos pela

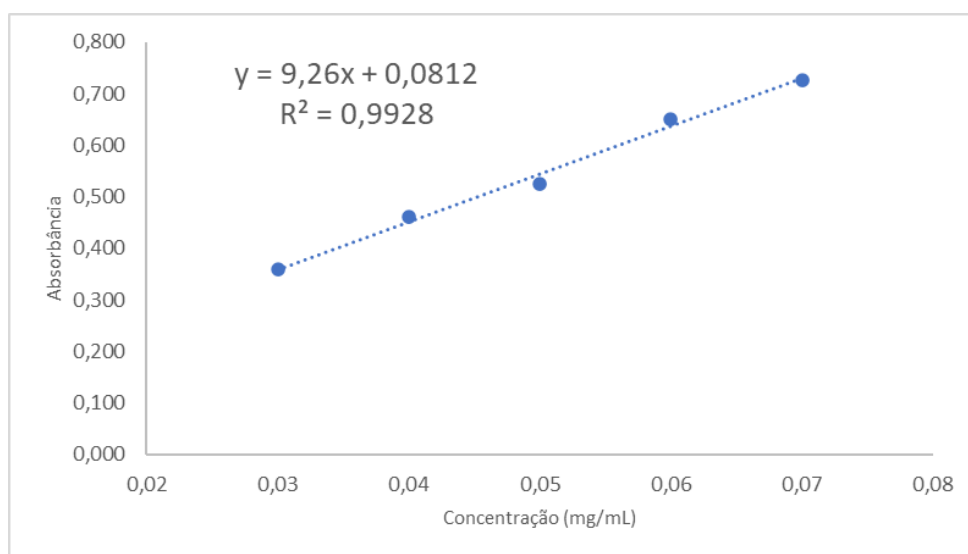
Farmacopeia Brasileira (2019), esse tempo prolongado pode estar relacionado ao uso de excipientes com baixa afinidade por água, à presença excessiva de lubrificantes hidrofóbicos, como o estearato de magnésio, ou à maior compactação da massa durante o encapsulamento, fatores que reduzem a porosidade e dificultam a penetração do meio líquido (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Além disso, a granulometria mais grosseira dos pós pode ter contribuído para a lentidão na desintegração, devido à menor área de contato com o líquido (PINTO; KANEKO; BERGOLD, 2014).

Em um estudo semelhante, Oliveira et al. (2024) avaliaram cápsulas manipuladas de metformina em farmácias de São Luís (MA) e observaram tempos de desintegração de 14 min 33 s, 9 min 13 s e 11 min 10 s, todos dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. Embora o princípio ativo seja diferente, os dados reforçam que cápsulas manipuladas, quando produzidas sob boas práticas, podem atingir padrões de qualidade compatíveis com os industriais. Os tempos obtidos neste estudo para as amostras de metildopa demonstram desempenho semelhante e em conformidade com a literatura.

3.3 Testes de Dissolução

Para a realização dos testes de perfil de dissolução das 3 farmácias, foi elaborada a curva de calibração da Metildopa. No quadro 1 está ilustrada a curva padrão da Metildopa.

Quadro 1 - Curva de Calibração da Metildopa



FONTE: Autoria Própria das Autoras

Em seguida, através da equação da reta obtida na curva do padrão, calculamos a quantidade dissolvida em cada intervalo de tempo para cada farmácia de manipulação. Os resultados obtidos no perfil de dissolução das farmácias A, B e C estão descritos na tabela 5.

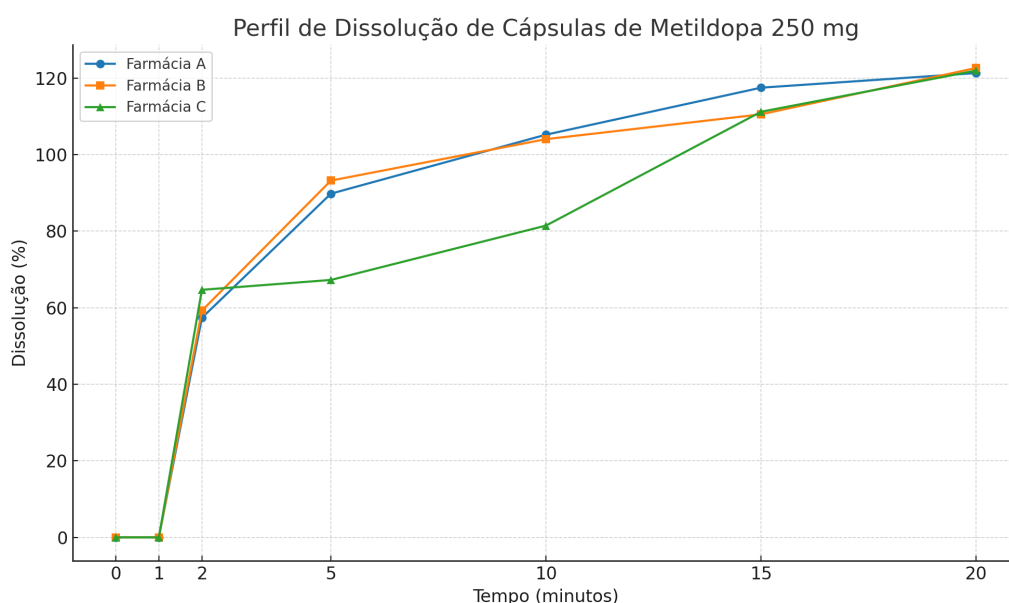
Tabela 5 - Perfil de Dissolução das Farmácias A, B e C

Tempo (min)	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
2	57,36 $\pm$ 14,46%	59,24 $\pm$ 41,49%	64,68 $\pm$ 1,54%
5	89,80 $\pm$ 27,08%	93,22 $\pm$ 21,04%	67,26 $\pm$ 2,30%
10	105,21 $\pm$ 15,76%	104,04 $\pm$ 17,04%	81,46 $\pm$ 23,22%
15	117,49 $\pm$ 5,56%	110,53 $\pm$ 4,57%	111,20 $\pm$ 3,26%
20	121,31 $\pm$ 4,40%	122,64 $\pm$ 1,01%	121,96 $\pm$ 0,92%

FONTE: Autoria Própria das Autoras

O perfil de dissolução das cápsulas de metildopa 250 mg das Farmácias A, B e C demonstrou liberação rápida do princípio ativo, cumprindo os critérios estabelecidos no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, que exige que ao menos 80% do fármaco esteja dissolvido em até 20 minutos (BRASIL, 2019). Os dados de cada farmácia estão representados conforme ilustrado no quadro 2.

Quadro 2 - Perfil de Dissolução das Cápsulas de Metildopa 250 mg



FONTE: Autoria Própria das Autoras

Com base nos resultados obtidos, em alguns tempos da análise, especialmente aos 10, 15 e 20 minutos, foram observados valores de Q superiores a 100%, o que sugere uma possível interferência na leitura espectrofotométrica. Esse tipo de distorção pode ter sido causado por problemas na etapa de filtração, como o uso de filtros inadequados ou com partículas de resíduos que podem ter dispersado a luz, resultando em leituras elevadas (LOPES et al., 2014; SANTOS, PEREIRA, 2012).

As cápsulas das Farmácias A e B apresentaram perfil de dissolução muito rápido, com liberação superior a 80% do fármaco já aos 5 minutos. Esse comportamento pode estar associado ao uso de excipientes desintegrantes mais eficientes ou à menor compactação do conteúdo encapsulado, fatores que favorecem a desintegração da cápsula e a rápida liberação do princípio ativo (LACHMAN et al., 2010). Estudos nacionais reforçam essa abordagem. Silva et al. (2016), por exemplo, compararam o medicamento referência Aldomet® com genéricos e similares, e relataram perfis de dissolução superiores a 85% em 15 minutos, compatíveis com os valores observados nas Farmácias A e B. (SILVA et al, 2016)

Contudo, apesar dessa velocidade, ambas as farmácias apresentaram alta variabilidade entre cápsulas, evidenciada por um Desvio Padrão Relativo (DPR) superior a 10%. Segundo diretrizes internacionais, em produtos de liberação imediata, o desvio padrão relativo não deve exceder 20% nos primeiros tempos de dissolução e 10% nos tempos posteriores (USP, 2009; DIAZ et al, 2015). Em paralelo, especificações da USP recomendam DPR inferior a 10% nos tempos finais do ensaio. (USP, 2009)

De acordo com a The United States Pharmacopeial (USP), essa alta variabilidade pode indicar falhas na formulação ou no processo de fabricação da forma farmacêutica. Entre as causas estão: baixa uniformidade de conteúdo, mistura ou compressão inadequadas, interações entre excipientes, revestimento irregular e alterações por armazenamento. Esses fatores afetam a liberação do fármaco e sua eficácia, sendo aspectos críticos a serem avaliados durante o controle de qualidade. (USP, 2009)

Analisando os valores de DPR individualmente ao longo dos tempos, observa-se que a Farmácia B apresentou DPR extremamente elevado já aos 2 minutos (41,49%). A Farmácia A também apresentou um DPR elevado aos 5 minutos (27,08%), enquanto a Farmácia C mostrou melhor consistência nesses tempos iniciais, com DPR de apenas 1,54% e 2,30%, respectivamente.

No tempo de 10 minutos, todas as farmácias apresentaram DPR acima de 10%, com maior destaque negativo para a Farmácia C, que subiu para 23,22%, sugerindo uma instabilidade nesse intervalo. Situação semelhante foi relatada por Marinho et al. (2011), que, ao avaliar cápsulas manipuladas de Sinvastatina, observaram lotes com liberação $\geq 80\%$ que atendiam ao critério de liberação, mas falharam devido a valores elevados de DPR (14,9%, 16,9% e 24,6%), atribuídos à baixa homogeneização do pó e falhas no encapsulamento (MARINHO et al, 2011). Entretanto, na farmácia C aos 15 e 20 minutos houve significativa melhora na variação. A Farmácia C apresentou os menores valores de DPR nesses tempos (3,26% e 0,92%), seguida pela Farmácia B (4,57% e 1,01%) e Farmácia A (5,56% e 4,40%)

Já a Farmácia C demonstrou uma liberação mais lenta, atingindo Q entre 10 e 15 minutos, mas com maior consistência nos resultados, com valores de DPR inferiores a 4% nos tempos finais. Esse valor está dentro do padrão considerado adequado pela literatura (DPR < 10%). (ICH Q6A, 2000; USP, 2009).

Portanto, se considerarmos apenas a velocidade de dissolução, as Farmácias A e B apresentaram melhor desempenho inicial. Em relação a baixa variabilidade de valores de DPR, a Farmácia C foi a que apresentou o melhor desempenho, especialmente nos tempos finais, demonstrando um controle de qualidade mais eficiente.

11. CONCLUSÃO

Desse modo, os testes de controle de qualidade realizados nas cápsulas de metildopa 250 mg entre as três farmácias de manipulação indicaram que todas as amostras atenderam aos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e Norte Americana. Dessa forma, de modo geral, os dados obtidos demonstram que as cápsulas analisadas apresentam qualidade satisfatória.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 6. ed., v. 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2019.
2. BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 6. ed., v. 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2022.
3. BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. v 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2012
4. BRASIL. **Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hipertensão Arterial Sistêmica**. Brasília: MS, 2020.
5. BRASIL. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: ANVISA, 2010.
6. BRASIL. **Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso humano em farmácias. Brasília: ANVISA, 2007.
7. COSTA, M. P. et al. **Avaliação da qualidade de medicamentos manipulados: uma revisão de literatura**. Revista Saúde em Foco, v. 10, n. 1, p. 12–20, 2018.
8. DIAZ, Dorys. A; COLGAN, Stephen T.; LANGER, Connie S.; BANDI, Nagesh T. **Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations?**. The AAPS Journal, Vol. 18, No. 1, January 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1208/s12248-015-9830-9>>. Acesso em: 27 de Jun. 2025.
9. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

10. ICH Q6A. **Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.** Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research. December 29, 2000. Volume 65, Number 251. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q6a-specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-new-drug-substances-and-new-drug-products>>. Acesso em: 27 de jun de 2025
11. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** 3. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001.
12. LOPES, M. T. S. et al. **Avaliação dos métodos de filtração na análise farmacêutica:** impactos na precisão dos resultados. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 50, n. 3, p. 345-353, 2014.
13. MARINHO, F.D.; ZANON, J.C.C; SAKURAI, E.; REIS, I.A.; LIMA, A.A.;VIANNA-SOARES, C. D. **Quality evaluation of compounded simvastatin capsules.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 47, n. 3, jul./sep., 2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000300007>> .Acesso em: 20 de Jun. 2025
14. OLIVEIRA, R. S. et al. **Avaliação da qualidade farmacotécnica de cápsulas de metformina manipuladas no município de São Luís – MA.** Revista Farmacotécnica, São Luís, v. 14, n. 2, p. 45–52, 2024.
15. PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; BERGOLD, A. M. **Controle de qualidade de produtos farmacêuticos, alimentos e cosméticos.** 3. ed. São Paulo: Manole, 2014.

16. SANTOS, P. A.; PEREIRA, L. R. **Interferências analíticas em espectrofotometria UV-Vis na indústria farmacêutica.** Revista de Análises Químicas, v. 29, n. 2, p. 87-94, 2012.
17. SANTOS, R. C.; PEREIRA, M. S.; LIMA, F. T. **Controle de qualidade de medicamentos manipulados:** importância para a segurança do paciente. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 56, n. 2, p. 233-240, 2020.
18. SBC – SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2020. Disponível em: <https://publicacoes.cardiol.br/2020/diretrizes/2020-diretrizes-hipertensao.pdf>. Acesso em: 9 maio 2025.
19. SILVA, M. E. M.; NASCIMENTO, L. S.; FREITAS, G. C. **Avaliação do teor de metildopa em medicamentos manipulados:** impacto na segurança terapêutica. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 56, n. 3, p. 312–318, 2020.
20. SILVA, J. R. et al. **Ensaio de dissolução do medicamento metildopa produzido pela indústria farmacêutica.** UNICIÊNCIAS, 2016.
21. SILVA, R. S.; LOPES, M. M.; OLIVEIRA, M. L.; et al. **Avaliação da qualidade de cápsulas de cloreto de magnésio manipuladas em farmácias da cidade de Natal-RN.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 35, n. 1, p. 57-64, 2014.
22. TOLEDO, A. et al. Avaliação da qualidade de cápsulas de farmácia de manipulação por intermédio do peso médio. **Multi-Science Research (MSR)**, v. 5, n. 1, p. 06-15, 2022.

23. USP. **United States Pharmacopeial Convention.** Dissolution Procedure: Development and Validation (Ch. 1092), USP 32/27, 2009.