

## Captopril: medicamento originário do veneno da cobra

### *Bothrops jararaca*

**Caroline Tonche Vilarinho**

Bacharel em Química, graduando pela UNIFACP - Centro Universitário de Paulínia.

**Prof<sup>ª</sup>. Dra. Elisangela Orlandi de Sousa Gonçalves**

Professora da UNIFACP - Centro Universitário de Paulínia.

#### Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma condição crônica caracterizada por níveis elevados de pressão sanguínea nas artérias. Apesar de sua prevalência, uma parcela significativa dos hipertensos não está sob tratamento adequado, influenciada por fatores como a natureza assintomática da doença, custos elevados dos medicamentos e potenciais efeitos colaterais. Portanto, a hipertensão é uma das principais causas de morbidade hospitalar, resultando em um alto número de internações e mortes. O tratamento envolve o uso de medicamentos anti-hipertensivos, sendo o Captopril um exemplo pioneiro desse tipo de fármaco. Este artigo destaca a história do tratamento da hipertensão arterial, desde as primeiras descrições no século XIX até a descoberta do Captopril na década de 1960, que se originou a partir de pesquisas com o veneno da cobra *Bothrops jararaca*. O Captopril atua inibindo a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), desempenhando um papel crucial na regulação da pressão arterial. Além disso, foram abordados temas relacionados ao veneno de serpentes, com ênfase no *Bothrops jararaca*, responsável por grande parte dos acidentes ofídicos no Brasil. O texto explora a composição do veneno, suas ações no organismo e a diversidade de toxinas presentes. O estudo de caso trata da investigação da estabilidade do Captopril em diferentes formulações e embalagens, destacando-se a importância da escolha criteriosa de excipientes e embalagens na formulação de medicamentos sensíveis à degradação, com ênfase na necessidade de controle rigoroso de fatores como umidade e composição da formulação. Em conclusão, foi enfatizado a relevância do tratamento da hipertensão arterial, o papel pioneiro do Captopril nesse contexto, e a importância de pesquisas relacionadas ao veneno de serpentes para o desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** Captopril; hipertensão; *Bothrops jararaca*; veneno; fármaco; cobra.

#### INTRODUÇÃO

As enfermidades relacionadas ao sistema circulatório representam uma das principais origens de morbidade em ambiente hospitalar (DATASUS, 2002). A hipertensão arterial, especificamente, figura como a quinta principal razão para internações hospitalares, apresentando uma incidência significativa entre os idosos (PEIXOTO, 2001). De acordo com dados apresentados pelo Ministério da Saúde em

2023, a hipertensão arterial acarretou em aproximadamente 38 mil mortes. No tratamento dessa condição, são empregados medicamentos anti-hipertensivos, os quais podem ser adquiridos na forma de comprimidos (FUCHS; WANNMACHER, 1998).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou mais conhecida como “pressão alta” é definida como:

Uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Ela acontece quando os valores das pressões máxima e mínima são iguais ou ultrapassam os 140/90 mmHg (ou 14 por 9).

Mesmo sendo evidente que a hipertensão arterial representa um dos principais desafios para a saúde, a parcela de hipertensos sob tratamento é notavelmente reduzida quando submetida a tratamento preconizado com medicamentos. Em 2000, aproximadamente 50% desconhecia sua condição. Daqueles que tinham conhecimento, metade não procurava tratamento, e entre esses, 50% não conseguiram manter sua pressão controlada. Conseqüentemente, apenas 10% dos indivíduos hipertensos recebiam tratamento eficaz. Esse índice baixo de conhecimento sobre a HAS é influenciado por diversos fatores, incluindo a natureza assintomática da doença, a necessidade de tratamento contínuo, os custos elevados dos medicamentos e seus potenciais efeitos colaterais. Contudo, há evidências substanciais dos benefícios do tratamento precoce da hipertensão arterial (SIMONETTI, 2002).

Em 2019, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, o índice de pessoas que desconhecem que sofrem de HAS aumentou para 66%. A mesma afeta um total 50 milhões de pessoas, ou cerca de 45% dos adultos de 30 a 79 anos.

O objetivo central no tratamento da hipertensão arterial é diminuir a morbidade e mortalidade associadas a problemas cardiovasculares. Portanto, os medicamentos anti-hipertensivos não devem apenas reduzir a pressão arterial, mas também incidir sobre eventos cardiovasculares, tanto fatais quanto não fatais (SBH, 2006).

No final do século XIX, Mohamed foi o primeiro a descrever a síndrome arterial hipertensiva. Em 1881, Riva-Rocci desenvolveu o primeiro esfigmomanômetro, e em 1906, Korotkoff tornou a medição da pressão arterial uma prática comum. Em 1914, Volhard delineou as síndromes de hipertensão maligna e benigna. Goldblatt, em 1934, descreveu a hipertensão renovascular, enquanto Page e Braun Menendez, em 1939, descobriram a angiotensina. Em 1955, Cohn descreveu o hiperaldosteronismo, e em 1959, tornou-se evidente a inter-relação entre angiotensina e aldosterona. Em 1939, a "American Heart Association" e a "Society of Great Britain and Ireland" padronizaram os métodos de medição da pressão arterial. Em 1949, o "Council for High Pressure Research" foi estabelecido, concentrando a pesquisa avançada em hipertensão. No contexto da história do tratamento da hipertensão arterial, é notável que em 1876, Ambard descobriu que os hipertensos excretavam menos cloreto pela urina, e em 1922, Allen padronizou o tratamento da hipertensão com dietas pobres em sal. Houve dúvidas sobre se reduzir a pressão arterial seria benéfico ou prejudicial para os pacientes hipertensos. Van Slyke demonstrou que a redução da pressão utilizando tiocianeto de potássio não diminuía a depuração renal, evidenciando um mecanismo de autorregulação na circulação para esse órgão. Até a década de 1940, as drogas disponíveis eram pouco eficazes no controle da pressão arterial, consistindo principalmente na combinação variada de papaverina, aminofilina e barbitúricos leves administrados por via oral. Apesar de sua eficácia limitada, a aderência ao tratamento na época não era significativamente inferior à observada atualmente, mesmo com os hipotensores eficazes disponíveis (OSWALDO, 1998).

## 1. OBJETIVO

Explorar a trajetória histórica do tratamento da hipertensão arterial, desde as primeiras descrições no século XIX até a descoberta do Captopril na década de 1960, com ênfase na pesquisa pioneira relacionada ao veneno da cobra *Bothrops jararaca*. Analisar o papel crucial do Captopril na regulação da pressão arterial, destacando a importância da escolha criteriosa de excipientes e embalagens para garantir a estabilidade do medicamento. Concluir ressaltando a relevância contínua da pesquisa, tanto na área da hipertensão quanto na investigação de recursos naturais, para o desenvolvimento de novos fármacos.

## 2. VENENO DE *BOTHROPS JARARACA*

Conforme Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2022 a *Bothrops jararaca*, espécie é pertencente ao gênero *Bothrops*, à família Viperidae e têm como sub-família a Crotalinae e uma das serpentes de grande importância para o desenvolvimento de fármacos, tem sido responsável pela maior parte de ocorrências de acidentes ofídicos no Brasil, no qual corresponderam a 70,89% no número de casos de acidentes ofídicos e 66,19% no número de casos de óbitos registrados no ano de 2021.

Veneno, de acordo com Russel (1980), pode ser definido como substância venenosa produzida por um animal ou planta em um órgão secretor muito vigoroso ou mesmo um aglomerado de células, liberada no momento da mordida ou picada.

Edema ou sangue que não coagula são sintomas de envenenamento por *Bothrops jararaca* que ocorrem devido às 3 ações principais do veneno ao penetrar no organismo animal:

- 1) Hemorrágica: Tem presença de sangramento sistêmico e dano do endotélio vascular;
- 2) Proteolítica ou necrosante: Que há, na região da mordida da cobra, um edema inflamatório;
- 3) Prócoagulante: Leva ao rompimento do equilíbrio da coagulação sanguínea e consumo dos fatores de coagulação.

Encontradas na região por trás dos olhos e abaixo do musculo compressor, a peçonha das serpentes são secreções obtidas por glândulas altamente especializadas (NETO; 2018). A toxina nela encontrada tem função proteica, porém as mesmas são letais aos seres humanos (SANTOS et al.; 2017).

Existem vários polipeptídeos biologicamente ativos no veneno, que diferem principalmente em estrutura, especificidade, toxicidade e alvos celulares. Suas toxinas são estudadas por sua diversidade, o que auxilia a indústria farmacêutica a desenvolver novos biofármacos (MOREIRA, 2017).

Como uma mistura complexa de toxinas (peptídeos, proteínas e enzimas) que possuem funções defensivas e ofensivas nos animais, são hemotóxicas (destinam-se a atacar o sistema cardiovascular), citotóxicas (tecidos ou músculos específicos) e neurotóxicas (agem diretamente sobre o cérebro) (MOREIRA, 2018).

As proteínas do veneno são cataliticamente ativas ou não, as mais abundantes em serpentes são fosfolipase A2 (PLA2), serina protease, hialuronidase, L-aminoácido oxidase (LAO), acetilcolinesterase, fatores de crescimento, ativador da proteína C (SANTOS et al.; 2017).

Íons orgânicos, histamina, carboidratos, serotonina, citrato e nucleosídeos, são alguns componentes que fazem parte da composição dos venenos de cobras (SANTOS et al.; 2017).

### 3. FÁRMACO DERIVADO DO VENENO DA SERPENTE: CAPTOPRIL

O remédio Captopril, hoje muito utilizado para controlar hipertensão, foi uma grande revolução na medicina. Ele foi descoberto na década de 1960 por um brasileiro, o farmacologista Sérgio Henrique Ferreira, que percebeu que era capaz de tonificar os efeitos da bradicinina, substância constituída por uma cadeia de aminoácidos, que age no nosso corpo funcionando como um vasodilatador, reduzindo a pressão dos vasos arteriais. Além disso, o fármaco atua como um inibidor da enzima conversora de angiotensina, que é responsável por causar constrição do músculo liso vascular renal e das arteríolas, resultando em retenção de sal e água nos rins e aumento da pressão arterial (SBFTE, 2016).

O medicamento foi o primeiro remédio extraído do veneno de cobra a ingressar na indústria farmacêutica, oriundo de um peptídeo isolado do veneno de *Bothrops jararaca* (SANTOS et al.; 2017).

*Bothrops fonsecai*, a *Bothrops jararaca* e a *Bothrops cotiara*, foram as três espécies de cobras, onde o Instituto Butantan, constatou 30 moléculas derivadas do mapeamento de peptídeos bioativos no veneno delas (DIAS et al.; 2016).

Os peptídeos bioativos são substâncias orgânicas de baixo peso molecular constituídos por 2 a 20 aminoácidos associados por ligações peptídicas. Por apresentarem várias atividades biológicas de grande importância, o isolamento e o estudo dos peptídeos bioativos da *Bothrops jararaca* possibilitou o desenvolvimento do medicamento Captopril desenvolvido em 1981 para o tratamento da hipertensão, o qual tem como base a inibição da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina). (COSTA, 2019).

#### 3.1. Bradicinina

A Bradicinina (BK), pertencente a classe das cininas, apresenta fórmula molecular  $C_{50}H_{73}N_{15}O_{11}$  e fórmula estrutural conforme Figura 1. A Bradicinina é um nonapeptídeo de baixo peso molecular, formada pela sequência dos aminoácidos RPPGFSPFR (R: Arginina – P: Prolina – P: Prolina – G: Glicina – F: Fenilalanina – S: Serina – P: Prolina – F: Fenilalanina – R: Arginina) e que participa da regulação da resposta inflamatória e vascular.

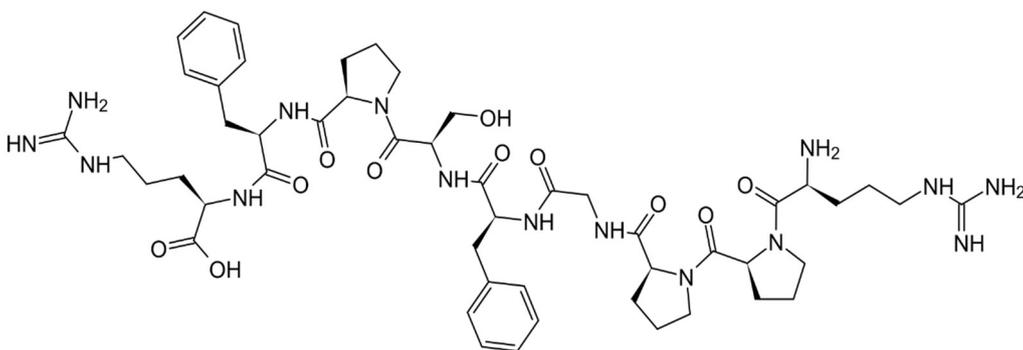


Figura 1: Estrutura molecular da bradicinina.

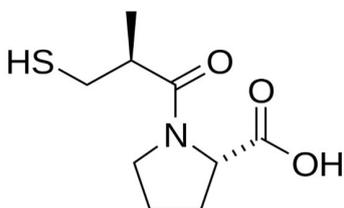
A Bradicinina (BK) é um oligopeptídeo biológico de curta duração que participa da regulação das respostas inflamatórias e vasculares. Alguns dos efeitos associados à BK incluem aumento da permeabilidade tecidual, vasodilatação e contração do músculo liso, que estão intimamente associados à diminuição da pressão arterial. (COSTA 2019).

### 3.2. Captopril

O Captopril representou o pioneirismo como o primeiro medicamento a inibir a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), uma enzima carboxipeptidase que desempenha o papel de converter a Angiotensina I (que é essencialmente inativa) em Angiotensina II, ao remover dois aminoácidos (GOODMAN & GILMAN, 2003).

O Captopril, é um fármaco pertencente à classe dos anti-hipertensivos, sendo recomendado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética. Em termos de mecanismo de ação, o Captopril atua como um inibidor reversível da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), suprimindo o sistema renina-angiotensina. Essa enzima é responsável por hidrolisar a angiotensina I em angiotensina II, resultando na redução da pressão arterial (FINK, 1997; HARROLD, 2002; MAGALHÃES, 1998).

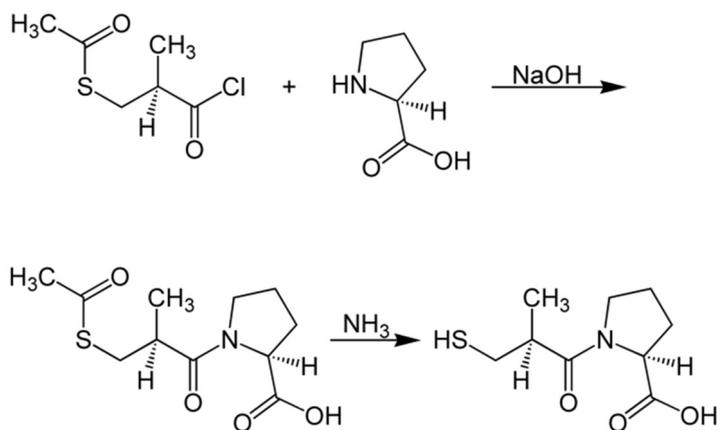
O Captopril nome IUPAC Ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolidino-2-carboxílico apresenta peso molecular de 217,29 g/mol, fórmula molecular  $C_9H_{15}NO_3S$  e fórmula estrutural conforme Figura 1.



**Figura 2:** Fórmula estrutural do Captopril. (Farmacopeia Brasileira, 2010).

O Captopril se apresenta na forma de um pó cristalino, geralmente branco ou ligeiramente amarelado, com um discreto odor que lembra sulfeto. Ele é prontamente solúvel em água, Etanol, Clorofórmio e Metanol. Além disso, possui um ponto de fusão na faixa de 104 a 110°C e é solúvel em soluções alcalinas (THE PHARMACEUTICAL CODEX, 1994; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 1997).

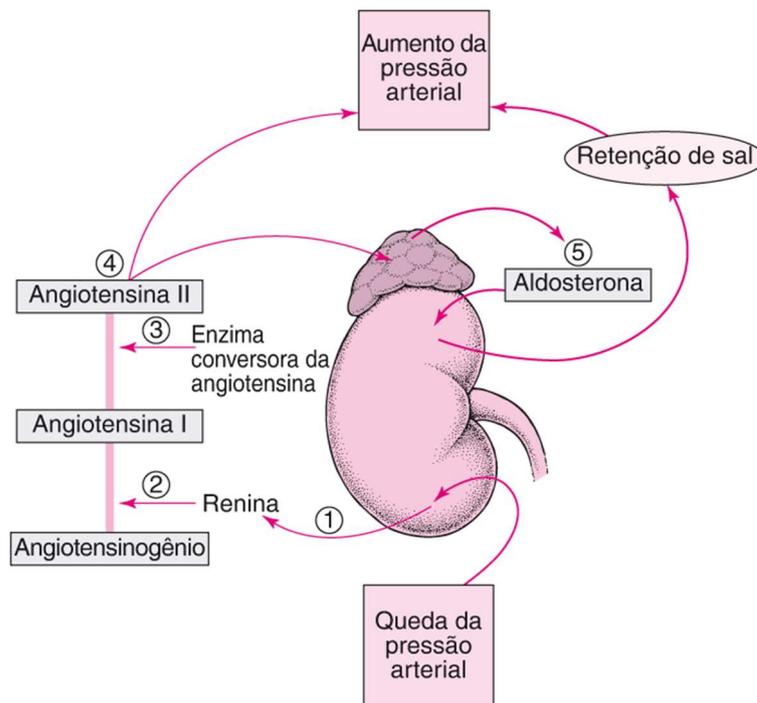
A síntese do captopril ocorre mediante o tratamento da L-prolina com cloreto de (2S)-3-acetiltio-2-metilpropanóilo em condições alcalinas (utilizando NaOH), seguido pela aminólise do grupo protetor acetila, resultando na liberação do grupo tiol no fármaco (RODRIGUES, 2016).



**Figura 3:** Síntese do Captopril.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona constitui uma série de reações projetadas para regular a pressão arterial (Figura 2). Quando a pressão arterial diminui,

especialmente a sistólica, alcançando 100 mm Hg ou menos, os rins liberam a enzima renina na corrente sanguínea. A renina divide o angiotensinogênio, uma grande proteína circulante, em várias partes, sendo uma delas a angiotensina I. A angiotensina I, que permanece relativamente inativa, é posteriormente dividida em partes pela enzima de conversão da angiotensina (ECA). Uma dessas partes é a angiotensina II, um hormônio altamente ativo. A angiotensina II induz a contração das paredes musculares das pequenas artérias (arteríolas), resultando no aumento da pressão arterial. Além disso, a angiotensina II estimula a liberação do hormônio aldosterona pelas glândulas adrenais e da vasopressina (um hormônio antidiurético) pela hipófise. Tanto a aldosterona quanto a vasopressina incentivam os rins a reter sódio (sal). A aldosterona também leva os rins a excretarem potássio. O acúmulo de sódio provoca a retenção de água, aumentando assim o volume sanguíneo e, conseqüentemente, a pressão arterial (MDS, 2023).

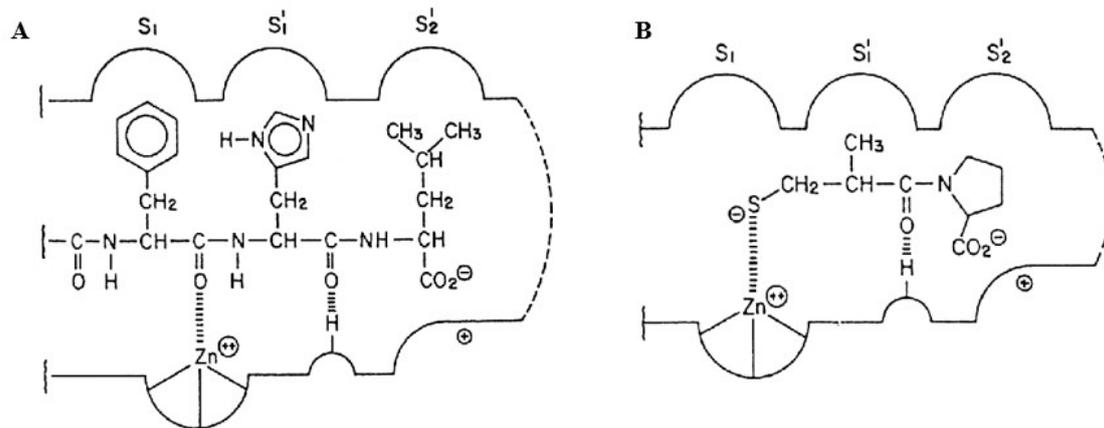


**Figura 4:** O sistema renina-angiotensina-aldosterona. (MDS, 2023).

Administrado por via oral, o captopril é rapidamente absorvido e tem uma biodisponibilidade, quantidade do medicamento e a rapidez com que ele alcança a corrente sanguínea, de cerca de 70%, após um jejum. A biodisponibilidade pode diminuir, se o fármaco for ingerido com alimento; porém, sua ação anti-hipertensiva não é afetada (BENOWITZ, 2003).

A identificação do Captopril, como o pioneiro fármaco anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina, originou-se de pesquisas sobre os impactos do veneno da cobra *Bothrops jararaca*, conduzidas por Sérgio Ferreira e Rocha e Silva (1965) na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto. Essas investigações evidenciaram os efeitos hipotensores do veneno (Barreiro; Fraga, 2001).

O Captopril contém um grupo sulfidril que se une ao átomo de zinco presente na Enzima Conversora de Angiotensina, resultando na sua inativação (RANG et al., 2003).

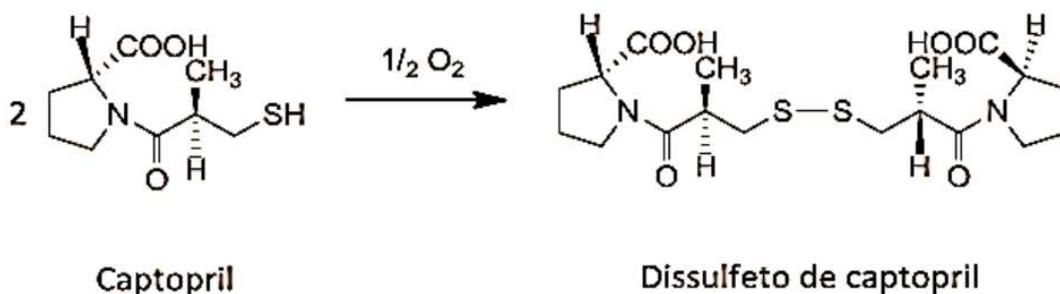


**Figura 5:** Sítio ativo da enzima conversora de angiotensina. **A:** É responsável pela ligação da angiotensina I. **B:** É o local de ligação do inibidor captopril, que é análogo ao dipeptídeo terminal da angiotensina I. **Fonte:** <http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/cardio/index.htm>.

Os estudos de estabilidade realizados com o Captopril revelaram algumas informações importantes sobre o comportamento do fármaco em diferentes condições. Conforme os resultados de Fekete (1997), o Captopril demonstrou melhor estabilidade em um ambiente com pH de 4,0. Além disso, seu processo de degradação é acelerado na presença de íons Cobre (Cu<sup>++</sup>) e Ferro (Fe<sup>++</sup>). Em estado sólido, a degradação do Captopril é acelerada pela umidade do ar.

No que diz respeito à compatibilidade com excipientes, os estudos indicaram que o Captopril é compatível com o Ácido Esteárico e a Carboximetilcelulose Sódica. Essas informações são valiosas para a formulação de diferentes formas farmacêuticas que contenham o Captopril, garantindo sua estabilidade e eficácia.

Os estudos na literatura indicam que o Captopril em soluções aquosas pode sofrer degradação oxidativa na função tiol, levando à formação de Dissulfeto de Captopril, (Hillaert & Van den Bossche, 1999). No entanto, as informações detalhadas sobre a fonte exata da "decomposição" do medicamento Captopril são limitadas, e ainda não se tem um conhecimento completo de todos os fatores envolvidos na formação do Dissulfeto de Captopril.



**Figura 6:** Degradação do Captopril com a obtenção de Dissulfeto de Captopril. (PAIVA, et al., 2015).

#### 4. ESTUDO DE CASO

O estudo de caso foi desenvolvido a partir do trabalho conduzido por Ítala Morgânia Farias de Nóbrega (2006) com o objetivo de estudar a estabilidade de comprimidos à base de Captopril.

#### 4.1. Avaliação da estabilidade do captopril em formulações desenvolvidas para comprimidos

Este estudo de caso avalia a estabilidade do medicamento captopril em quatro diferentes formulações (F-1, F-2, F-3 e F-4). O objetivo principal é determinar como a escolha de excipientes, como diluentes e lubrificantes, afeta a estabilidade do captopril.

##### Método:

**Formulação das Amostras:** Foram preparadas quatro formulações de comprimidos de captopril 25 mg, cada uma com variações nos diluentes (lactose spray-dried ou lactose anidra) e lubrificantes (estearato de magnésio ou ácido esteárico).

**Avaliação da Estabilidade:** O estudo seguiu as diretrizes da ANVISA, que estabelecem que o estudo de estabilidade em longa duração deve ser realizado a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e  $75\% \pm 5\%$  de umidade relativa. As amostras foram analisadas em tempos distintos, variando de 0 a 24 meses, e, posteriormente, anualmente.

**Testes Físico-Químicos:** Foram realizados testes experimentais que incluem medições de peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, uniformidade de conteúdo, dissolução, teor de captopril e limite de dissulfeto de captopril. A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi usada para a quantificação do dissulfeto de captopril.

**Dados Numéricos:** Conforme Tabela 1, os resultados do estudo indicaram que: Apenas as formulações F-2 e F-4 atenderam a todas as especificações farmacopéicas de estabilidade nos seis primeiros meses do estudo.

O estearato de magnésio nas formulações F-1 e F-3 atuou como catalisador, favorecendo a degradação oxidativa do captopril em dissulfeto de captopril.

Nas formulações F-2 e F-4, o ácido esteárico foi escolhido como lubrificante devido à sua capacidade de formar uma camada protetora ao redor do captopril. Essa camada protetora contribuiu significativamente para a estabilidade do medicamento, minimizando a exposição do captopril a fatores que poderiam levar à degradação oxidativa. A presença do ácido esteárico nessas formulações proporcionou uma barreira eficaz, ajudando a preservar a integridade química do captopril ao longo do estudo de estabilidade, resultando em melhores níveis de desempenho.

Todas as formulações apresentaram aumento percentual de dissulfeto de captopril e diminuição do teor de captopril ao longo das análises, devido às condições elevadas de temperatura e umidade.

**Análise dos resultados:** No final dos testes, todas as amostras de comprimidos de captopril cumpriram as especificações farmacopéicas, com exceção das formulações F-1 e F-3, que apresentaram uma porcentagem de dissulfeto de captopril acima do limite de 3%. A formulação F-4 foi a que apresentou melhor desempenho, com uma porcentagem inferior a 3% de dissulfeto de captopril.

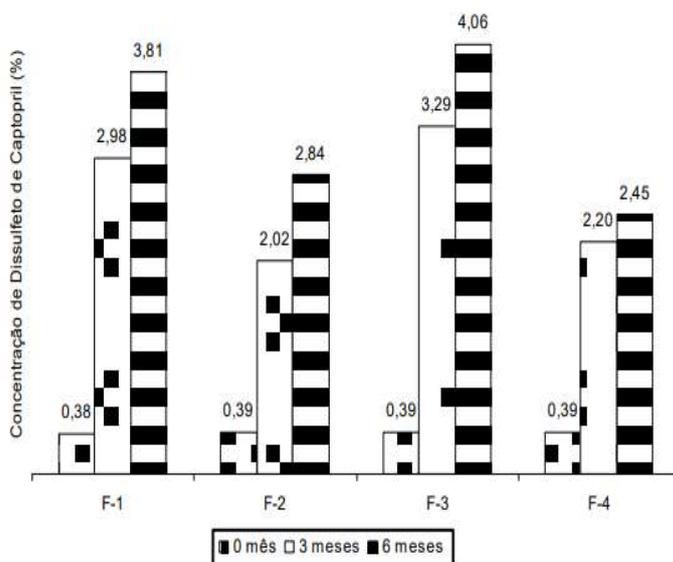
O estudo ressalta a importância de escolher cuidadosamente os excipientes na formulação de medicamentos, especialmente em casos de substâncias sensíveis à degradação. Recomenda-se um controle rigoroso de fatores como umidade, composição da formulação e características das matérias-primas para garantir a eficácia e segurança terapêutica. Além disso, a necessidade de utilizar a quantidade mínima de excipientes na formulação é destacada para evitar interações indesejadas, já que alguns excipientes podem funcionar como catalisadores na degradação do fármaco.

**Tabela 1:** Características físico-químicas das formulações (F-1, F-2, F-3 e F-4) de comprimidos de Captopril 25 mg obtidas no estudo de estabilidade de longa duração.

Parâmetros	Especificações	Tempo (meses)	Formulações			
			F-1	F-2	F-3	F-4
Peso Médio	150 mg +/- 7,5 % (138,75 a 161,25 mg)	0	148,85	148,20	151,55	150,25
		3	150,45	148,55	151,30	150,30
		6	150,20	149,50	152,85	151,25
Dureza	Mínimo 3 Kgf/cm <sup>2</sup>	0	6,50	4,56	5,04	5,35
		3	4,59	3,00	3,27	4,71
		6	3,50	3,00	3,40	4,30
Friabilidade	Máximo 1,5 % do peso médio	0	0,40	0,17	0,13	0,23
		3	0,56	0,51	0,36	0,32
		6	0,64	0,67	0,42	0,46
Desintegração	Máximo 30 min (água a 37° C)	0	7''	19''	52''	41''
		3	42''	20''	34''	1'03''
		6	33''	28''	53''	1'12''
Dissolução	Não menos que 80 % em 20 min	0	107,49	102,71	100,18	105,04
		3	102,75	95,77	100,05	96,66
		6	93,20	92,75	100,61	95,43
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115 %	0	101,79	101,73	104,18	103,91
		3	96,86	98,41	99,09	98,66
		6	95,83	98,91	88,38	86,13
Doseamento	90 a 110 %	0	100,04	100,7	100,02	100,13
		3	96,61	98,68	96,42	96,68
		6	95,78	97,86	95,65	96,43
Dissulfeto de Captopril	< 3%	0	0,38	0,39	0,39	0,39
		3	2,98	2,02	3,29	2,20
		6	3,81	2,84	4,06	2,45

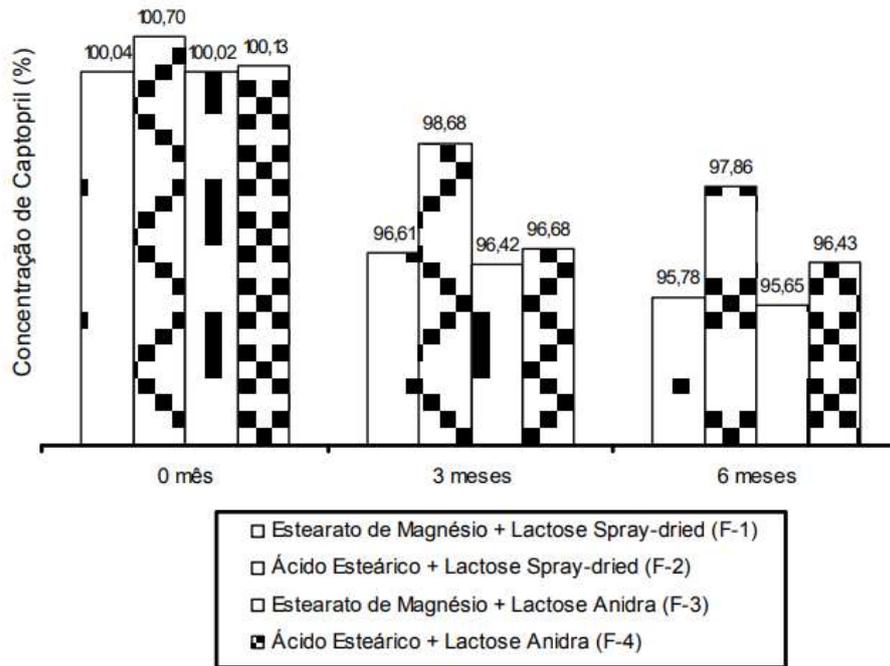
Fonte: NÓBREGA, 2006.

Conforme Figura 7, o estearato de magnésio, presente nas formulações F-1 e F-3, desempenhou o papel de catalisador, favorecendo a degradação oxidativa do captopril para dissulfeto de captopril. Como catalisador, o estearato de magnésio acelerou a reação de oxidação, aumentando a taxa na qual o captopril se transformava em dissulfeto de captopril. Isso resultou em uma menor estabilidade dessas formulações em comparação com as F-2 e F-4, onde o ácido esteárico foi utilizado como lubrificante, formando uma camada protetora que ajudou a prevenir a degradação oxidativa do captopril. A escolha dos excipientes desempenhou um papel crucial na estabilidade do medicamento ao longo do estudo.



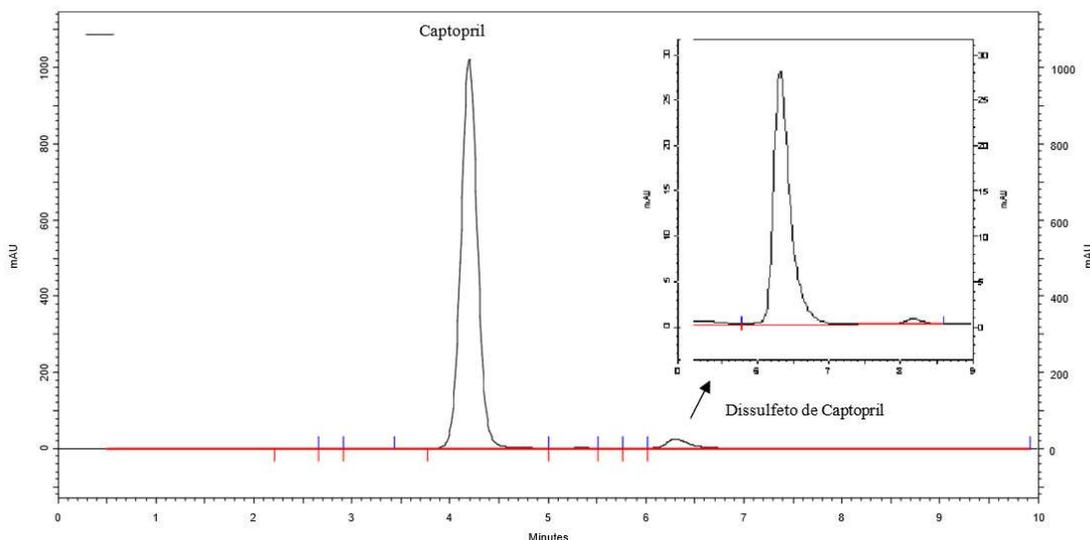
**Figura 7:** Concentração de Dissulfeto de Captopril nas formulações F-1, F-2, F-3 e F-4 individualmente no período de seis meses. (NÓBREGA, 2006).

A Figura 8 apresenta a Concentração de Captopril nos tempos de 0, 3 e 6 meses nas formulações de comprimido de Captopril 25 mg. Foi observado que em F-2 após 6 meses apresentou grande estabilidade quanto a Concentração de Captopril.



**Figura 8:** Concentração de Captopril nos tempos de 0, 3 e 6 meses nas formulações de comprimido de Captopril 25 mg. (NÓBREGA, 2006).

A Figura 9 exibe um exemplar de cromatograma para uma amostra de comprimido de Captopril 25 mg, juntamente com o padrão primário de Dissulfeto de Captopril. A quantificação do dissulfeto de captopril foi realizada por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).



**Figura 9:** Cromatogramas de uma amostra de comprimido de Captopril 25 mg e do padrão primário de Dissulfeto de Captopril. (NÓBREGA, 2006).

#### 4.2. Estudo de estabilidade de comprimidos de Captopril 25 mg acondicionados em blister frente a diferentes tipos de filmes moldáveis

O objetivo deste estudo é avaliar a estabilidade de comprimidos de Captopril acondicionados em embalagens blister (cartela de comprimidos) com três tipos diferentes de filmes moldáveis: PVC-Cristal (Policloreto de Vinila), PVC-PVDC-Cristal (Policloreto de Vinila e Policloreto de Vinidileno) e PVC-PVDC-Vermelho (Policloreto de Vinila e Policloreto de Vinidileno). O estudo visa determinar a influência desses materiais de embalagem nas propriedades do medicamento.

##### **Método:**

**Preparação das Amostras:** Comprimidos de Captopril com 25 mg foram fabricados por compressão direta no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE).

**Embalagens:** Os comprimidos foram acondicionados em embalagens blister com três tipos de filmes moldáveis: PVC-Cristal, PVC-PVDC-Cristal e PVC-PVDC-Vermelho.

**Condições de Armazenamento:** As amostras foram armazenadas em uma câmara climática com controle de temperatura a 30°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) e umidade relativa de 75% ( $\pm 5\%$ ).

**Análises Realizadas:** Conforme Tabela 2, durante os seis primeiros meses de armazenamento, foram realizadas as seguintes análises: Peso médio dos comprimidos, dureza dos comprimidos, friabilidade, tempo de desintegração

Testes químicos de dissolução, uniformidade de conteúdo e teor, conforme descritos na Farmacopeia Brasileira (2002).

**Análise Cromatográfica:** Para determinar o teor do ativo (Captopril) e o produto de degradação (dissulfeto de Captopril), utilizou-se cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A fase móvel consistiu em uma mistura de ácido fosfórico 0,11%, água purificada e metanol (45:55). Soluções padrão de Captopril e dissulfeto de Captopril foram preparadas para calibração.

**Cálculos e Especificações:** O teor de Captopril foi calculado a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostras, e as especificações foram definidas de acordo com a Farmacopeia Brasileira (teor entre 90% e 110% da quantidade declarada).

**Análise dos resultados:** Os resultados das análises físicas e químicas indicaram que o Captopril é altamente reativo e suscetível à degradação acelerada pela umidade do ar e temperatura. O tipo de filme moldável da embalagem desempenhou um papel crucial na permeabilidade do oxigênio e vapor de água, afetando a estabilidade do medicamento.

Conforme a Figura 10, os resultados de estabilidade demonstraram que o PVC-PVDC-Vermelho foi o mais eficaz na redução da permeabilidade de gases e umidade, proporcionando uma melhor estabilidade do Captopril.

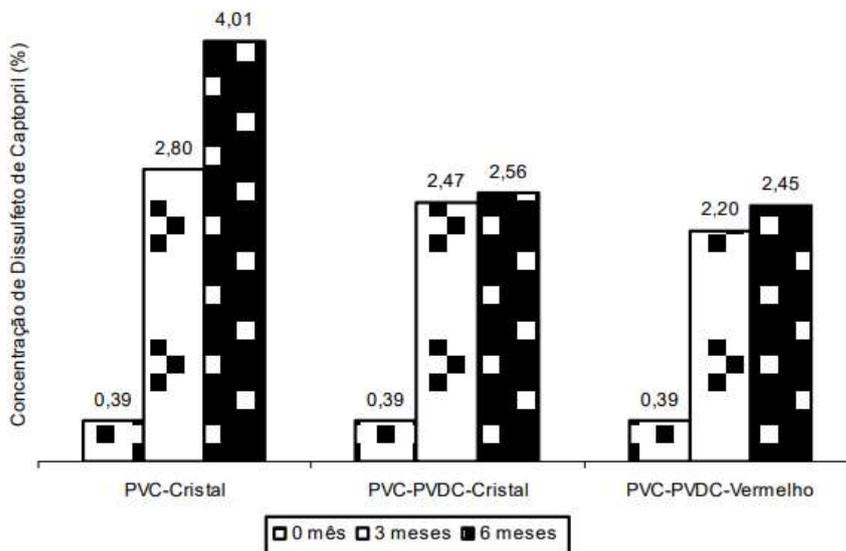
Com base nos resultados deste estudo, conforme a Figura 11 as preparações farmacêuticas acondicionadas em blister de PVC-PVDC, especialmente na variante PVC-PVDC-Vermelho, apresentaram estabilidade satisfatória para o Captopril. A escolha adequada do material de embalagem é essencial para garantir a integridade e estabilidade dos produtos farmacêuticos, principalmente para medicamentos sensíveis à umidade e oxigênio.

Esse estudo demonstra a importância da embalagem na indústria farmacêutica e fornece dados numéricos e métodos específicos utilizados para avaliar a estabilidade de um medicamento em diferentes tipos de embalagem.

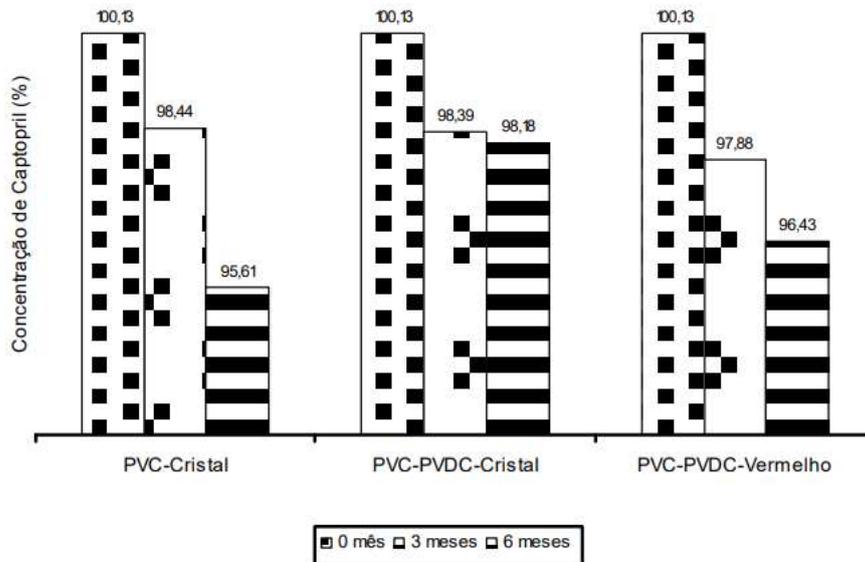
**Tabela 2:** Características físico-químicas dos comprimidos de Captopril 25 mg obtidas no estudo de estabilidade de longa duração para os seis primeiros meses.

Parâmetros	Especificações	Tempo (meses)	Embalagens		
			PVC-Cristal	PVC-PVDC-Cristal	PVC-PVDC-Vermelho
Peso Médio	150 mg +/- 7,5% (138,75 a 161,25 mg)	0	150,25	150,25	150,25
		3	149,65	150,40	150,30
		6	153,15	150,85	151,25
Dureza	Mínimo 3 Kgf/cm <sup>2</sup>	0	5,35	5,35	5,35
		3	4,31	4,73	4,71
		6	4,90	4,70	4,30
Friabilidade	Máximo 1,5 % do peso médio	0	0,23	0,23	0,23
		3	0,38	0,36	0,32
		6	0,39	0,30	0,46
Desintegração	Máximo 30 min (água a 37° C)	0	41''	41''	41''
		3	1'13''	46''	1'03''
		6	1'09''	1'28''	1'12''
Dissolução	Não menos que 80 % em 20 min	0	96,66	96,66	96,66
		3	105,71	103,83	105,04
		6	102,59	98,11	95,43
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115 %	0	98,66	98,66	98,66
		3	100,61	101,48	103,91
		6	89,46	102,32	86,13
Doseamento	90 a 110 %	0	100,13	100,13	100,13
		3	98,44	98,39	97,88
		6	95,61	98,18	96,43
Dissulfeto de Captopril	< 3 %	0	0,39	0,39	0,39
		3	2,80	2,47	2,20
		6	4,01	2,56	2,45

Fonte: Nóbrega, 2006.



**Figura 10:** Concentração de Dissulfeto de Captopril nos comprimidos acondicionados em blister no período de seis meses. (NÓBREGA, 2006).



**Figura 11:** Concentração de Captopril nos tempos de 0, 3 e 6 meses nas formulações de comprimido de Captopril 25 mg. (NÓBREGA, 2006).

## 5. CONCLUSÃO

A hipertensão arterial é uma condição de saúde prevalente e potencialmente fatal, que representa uma das principais causas de morbidade hospitalar no Brasil. Este artigo aborda a importância do tratamento da hipertensão arterial e explora o uso do Captopril, um medicamento anti-hipertensivo pioneiro que se originou a partir de pesquisas com o veneno da cobra *Bothrops jararaca*. O Captopril atua inibindo a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e suprimindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à redução da pressão arterial.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é fundamental para a regulação da pressão arterial e é ativado quando a pressão sanguínea cai. A angiotensina II, produzida por meio desse sistema, causa a contração das artérias e a retenção de sódio e água pelos rins, resultando em um aumento da pressão arterial.

O Captopril é um medicamento eficaz que contribui para reduzir a morbidade e mortalidade associadas a problemas cardiovasculares. Sua descoberta teve origem nas pesquisas sobre o veneno da jararaca e suas propriedades hipotensoras.

Além disso, o artigo explora as aplicações terapêuticas do veneno de serpente, que incluem o desenvolvimento de analgésicos, anticoagulantes e o potencial combate a células cancerígenas e distúrbios neurológicos. Também destaca a produção de antivenenos a partir do veneno de cobras, que desempenham um papel crucial na redução das mortes por picadas de cobras venenosas.

O estudo de caso apresentado no artigo foca na estabilidade do Captopril em diferentes formulações e em sua embalagem. Ele demonstra a importância de escolher cuidadosamente os excipientes na formulação de medicamentos sensíveis à degradação e a influência do tipo de embalagem na estabilidade do medicamento. O estudo fornece dados importantes para garantir a eficácia e segurança terapêutica dos medicamentos.

Em resumo, este artigo enfatiza a relevância do tratamento da hipertensão arterial, destaca o pioneirismo do Captopril originado a partir do veneno da jararaca e explora as aplicações terapêuticas do veneno de serpente na medicina. Além disso, ele demonstra como a escolha dos excipientes e da embalagem desempenha um papel crítico na estabilidade dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

CABRAL, Marcos Aurelio Formiga. **Estudo dos Potenciais Terapêuticos do Veneno da Serpente *Bothrops jararaca***. Brasília, 2011. 26 p. Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade de Brasília.

COSTA, Samuel Ribeiro. **Prospecção, Síntese e Aplicação de Peptídeos Potencializadores de Bradicininina (BPPs) da Peçonha de *Bothrops***. Brasília, 2019. 116 p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília

VALENTINI, Sóstenes Rosa. **Atributos da Validação da Metodologia Analítica do Captopril num Programa de Garantia de Qualidade**. Florianópolis, 2002. 75 p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Santa Catarina.

KAZMIR CZAK, Paula Consul. **Aplicação da Espectroscopia no Infravermelho e Ferramentas de Análise Multivariada na Avaliação de Formulações Farmacêuticas Comerciais de Captopril**. Porto Alegre, 2016. 45 p. Trabalho de conclusão de curso (Química Industrial) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

NOBREGA, Ítala Morgânia Farias da. **Desenvolvimento Farmacotécnico e Estudo de Estabilidade de Comprimidos à Base de Captopril**. Recife, 2006. 81 p. Dissertação submetido ao Programa de Pós-Graduação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco.

AZEVEDO, Roberta de Cássia Pimentel; RIBEIRO, Gislaine Pereira; ARAÚJO, Magali Benjamin de. Desenvolvimento e Validação do Ensaio de Dissolução para Captopril em Cápsulas Magistrais por CLAE. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, vol. 44, abr./jun. 2008, p. 261 – 269.

JARDIM, Nathalia Emilly Guimarães. Produção e Controle de Qualidade de Comprimidos de Captopril Contendo 12,5mg. **Revista Perquirere**, Minas Gerais, vol. 16, jan./abr. 2019, p. 221 – 236.

Monitoramento dos Casos de Arboviroses até a Semana epidemiológica 37 de 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, vol. 53, set. 2022, 19 p.

PEIXOTO, Maíra Moreira; JÚNIOR, Aníbal de Freitas Santos; SANTOS, Carlos Alberto Alves; JÚNIOR, Edimar Caetité. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, Bahia, vol. 16, 2005, p. 69 – 73.

CUNHA, Elaine Moio da; MARTINS, Otávio Augusto. Principais Compostos Químicos Presente nos Venenos de Cobras dos Gêneros *Bothrops* e *Crotalus* – Uma Revisão. **Revista Eletrônica de Educação e Ciência**, vol. 2, 2012, p. 21 – 26.

RAMOS, Oswaldo. Histórico do tratamento da Hipertensão Arterial. **HiperAtivo**, São Paulo, vol. 5, Nº4, out./dez. 1998, p. 230 – 232.

LOBO, Luana; ESTEVES, Priscila. Biotecnologia animal na obtenção de medicamentos. Disponível em: [https://profissaobiotec.com.br/biotecnologia-animal-producao-alimentos/#:~:text=Famoso%20rem%C3%A9dio%20utilizado%20no%20tratamento,jararaca%20brasileira%20\(Bothrops%20jararaca\)](https://profissaobiotec.com.br/biotecnologia-animal-producao-alimentos/#:~:text=Famoso%20rem%C3%A9dio%20utilizado%20no%20tratamento,jararaca%20brasileira%20(Bothrops%20jararaca)). Acesso em: 30/08/2023.

Academia Brasileira de Ciências. USP E UFRJ ESTUDAM PROPRIEDADES DO VENENO DA JARARACA. Disponível em: <http://www.abc.org.br/2011/08/26/usp-e-ufrj-estudam-propriedades-do-veneno-da-jararaca/>. Acesso em: 10/09/2023.

Hospital Santa Lúcia. HIPERTENSÃO PROVOCA 300 MIL MORTES NO BRASIL AO ANO. Disponível em: <http://www.santalucia.com.br/noticias/hipertensao-provoca-300-mil-mortes-no-brasil-ao-ano/>. Acesso em: 12/09/2023.

MDS. Regulação da pressão arterial: O sistema renina-angiotensina-aldosterona. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/multimedia/figure/regula%C3%A7%C3%A3o-da-press%C3%A3o-arterial-o-sistema-renina-angiotensina-aldosterona>. Acesso em: 15/11/2023.

SBFTE. Sergio Henrique Ferreira (1934 – 2016). Disponível em: <https://sbfte.org.br/sergio-henrique-ferreira-1934-2016/>. Acesso em: 25/11/2023.