



Análise de perda do princípio ativo no processo de manipulação de cápsulas de Nimesulida

Guilherme Garcia Rafael¹; Paulo de Tarso Fernandes Ramos Rego²

Como Citar:

RAFAEL; Guilherme Garcia, REGO; Paulo de Tarso Fernandes Ramos. Análise de perda do princípio ativo no processo de manipulação de cápsulas de Nimesulida. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.631-650, 2024.
<https://doi.org/10.61411/rsc202415517>

DOI: [10.61411/rsc202415517](https://doi.org/10.61411/rsc202415517)

Área do conhecimento: Ciências Naturais

Sub-área: Química

Palavras-chaves: Nimesulida, HPLC, espectrofotometria.

Publicado: 05 de fevereiro de 2024

Resumo

Este trabalho apresenta um estudo sobre a quantificação e verificação de perdas do princípio ativo no processo de manipulação de cápsulas de nimesulida, para isso foram utilizadas duas metodologias analíticas previstas na farmacopeia brasileira, a cromatografia líquida de alta eficiência e a espectrofotometria. Inicialmente foram obtidas três amostras de 100 mg do medicamento manipulado de farmácias diferentes, e então para poder quantificar o ativo na amostra foi utilizado o método de calibração externa com seis soluções padrões de diferentes concentrações. Todas as amostras analisadas apresentaram uma perda do princípio ativo, e duas se mostraram abaixo do teor mínimo permitido de 95% do teor do rótulo, indicando a necessidade de desenvolver técnicas para aprimorar o procedimento de manipulação e evitar essa perda que pode prejudicar o tratamento do paciente

1. Introdução

No ano de 2021 o mercado farmacêutico brasileiro movimentou cerca de US\$ 14,92 bilhões, apresentando um crescimento de cerca de 14% em relação ao ano anterior e ocupando o 8º lugar no ranking do mercado mundial. O Brasil é o líder do mercado farmacêutico na América Latina e representa cerca de 2% do mercado mundial. Graças ao aumento de vendas dos medicamentos genéricos, cerca de 80% das indústrias farmacêuticas no Brasil são de origem nacional, e a maior parte se localiza no estado de São Paulo [1]. Segundo a Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais [2] o mercado magistral no Brasil vem crescendo muito nos últimos anos, com um crescimento de mais de 15% no número de farmácias de manipulação de 2016 a 2021, e apesar de a região sudeste concentrar a maior parte, a região com maior crescimento foi a região norte com cerca de 70,4%.

¹Centro Universitário Hermínio Ometto, Araras, Brasil ✉

²Centro Universitário Hermínio Ometto, Araras, Brasil ✉



Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 67/07 [3] que dispõe sobre boas práticas de manipulação, cada farmácia deve ter um procedimento operacional padrão (POP) para diferentes formas farmacêuticas, ficando à cargo das farmácias elaborar os mesmos, entretanto a falta de padronização pode acarretar algumas perdas de matéria-prima durante esses processos. Um exemplo disso está na maneira de pesar os ativos, algumas farmácias utilizam por exemplo copos descartáveis, sacos plásticos, papel manteiga, recipiente de silicone, dentre outros. Contudo, quando o seu conteúdo é colocado no tabuleiro para ser encapsulado uma parte do produto pode ficar aderida as paredes do recipiente resultando em uma pequena perda, esse mesmo composto pode sofrer novas perdas no processo de encapsulação, que sem o devido cuidado o manipulador pode deixar uma parte do pó cair pelas cavidades vazias do tabuleiro.

O controle de qualidade exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) às farmácias magistrais não garante que ao final do processo de manipulação a dosagem informada no rótulo esteja correta, mesmo que o peso médio e o desvio padrão podem garantir uma boa distribuição do peso nas cápsulas, as perdas da matéria-prima durante a pesagem e a encapsulação, além de uma má homogeneização do pó podem acarretar uma dosagem diferente da solicitada pelo cliente, podendo prejudicar o tratamento do mesmo.

Desse modo, este trabalho tem o objetivo de verificar se há, durante o processo de manipulação de cápsulas de nimesulida, perda do princípio ativo, tendo em vista que não existe um procedimento padronizado pela ANVISA para pesagem, homogeneização, trituração, tamisação e encapsulação de medicamentos.

2 Referencial teórico

2.1 Nimesulida



2.1.1 Propriedades físico-químicas

A nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE) com efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico. Possui fórmula química $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ e massa molar de 308,31 g/mol, e ela se apresenta como um pó amarelo-pálido, cristalino polimorfo, levemente untuoso ao tato e não higroscópico, praticamente insolúvel em água e soluções ácidas, além de muito solúvel em acetonitrila e solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos [4].

2.1.2 Farmacodinâmica

A nimesulida é um medicamento que possui um mecanismo de ação único que envolve vários mecanismos. A nimesulida é um inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a ciclo-oxigenase, a qual preferencialmente inibe a enzima COX-2, que é liberada durante a inflamação, e mínima atividade inibidora sobre a COX-1, que atua na manutenção da mucosa gástrica [5].

A nimesulida exerce sua atividade através de inúmeros mecanismos como: inibição da produção de radicais livres de oxigênio, diminuição da atividade da via mieloperoxidase que forma o ácido hipocloroso, proteção da α 1-anti-tripsina resultante da oxidação mediada pelos neutrófilos, diminuição da ação das citocinas, inibição da liberação de histamina dos mastócitos e dos basófilos, e bem como na diminuição da síntese de IL-6 e urocina, enquanto aumenta a produção de inibidor da ativação do plasminogênio 1 [6].

2.1.3 Farmacocinética

A nimesulida é bem absorvida quando administrada via oral. Após uma dose de 100 mg um pico de concentração plasmática máxima de 3 a 4 mg/L é obtido em cerca de 2 horas [6]. A nimesulida é metabolizada pelo fígado e seu principal metabólito, a hidróxinimesulida, também é farmacologicamente ativa. Seu tempo de meia vida está



entre 2,89 e 8,71 horas em adultos. Sua eliminação é feita principalmente pela urina, cerca de 50% da dose administrada, e entre 1 e 3% é excretado como composto inalterado, cerca de 29% da dose é excretada nas fezes após o metabolismo, e entre 6,3 e 8,7% é eliminado intacto pelas fezes [5].

2.1.4 **Hepatotoxicidade**

A automedicação compreende o uso de medicamentos sem prescrição, orientação e acompanhamento médico. Logo um grande problema que o setor médico e farmacêutico enfrenta nos últimos anos é o uso indiscriminado de anti-inflamatórios sem prescrição médica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 50% dos consumidores fazem o uso incorreto dos medicamentos, sendo que a nimesulida aparece como um dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) mais consumidos no Brasil. Ainda segundo a OMS a nimesulida pode induzir diversas reações adversas hepáticas graves quando comparada com outros AINEs causando preocupação aos profissionais de saúde [8].

O uso indiscriminado da nimesulida pode causar lesão hepatocelular ou colestática, devido ao acúmulo do fármaco na região hepatobiliar. Ademais ela reduz o potencial de ação da membrana mitocondrial promovendo estresse oxidativo mitocondrial que por sua vez pode causar a morte das células hepáticas. Em diversos países foram relatados casos severos de hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida, o que resultou a sua retirada do mercado por diversos países como Reino Unido, Alemanha, Canadá, Estados Unidos, Japão, entre outros, e embora seja amplamente comercializada, não foram encontrados relatos de casos de lesão hepatobiliar documentados no Brasil [9].



2.2 **Papel da ciclo-oxigenase e da prostaglandina na inflamação**

As prostaglandinas são compostos lipídicos com ação semelhante à de hormônios. Quando há alguma lesão ou inflamação no corpo ocorre a produção das prostaglandinas pelas células a partir do ácido araquidônico, que é um ácido graxo essencial. As ciclo-oxigenases são enzimas que participam da síntese da prostaglandina, e se dividem em COX-1 e COX-2. A COX-1 está presente em diversos tecidos e está minimamente ligada a produção de prostaglandina, acredita-se também que está relacionada a manutenção da homeostase do organismo, enquanto que a COX-2 se encontra presente nos locais de inflamação, e possui papel na mediação central da dor e da febre [10], segundo Mendes *et al* [11], a COX-2 seria a principal enzima envolvida na produção da prostaglandina, e sua inibição seletiva apresentaria efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos sem prejudicar o aparelho gastrointestinal como os anti-inflamatórios tradicionais.

2.3 **Importância da farmácia magistral**

De acordo com o Conselho Regional de Farmácia da Bahia (CRF-BA) [12] a farmácia magistral “é o estabelecimento farmacêutico responsável pela manipulação de medicamentos de forma individualizada mediante fórmulas prescritas, que garante o atendimento de acordo com a necessidade de cada paciente”. As drogarias basicamente vendem medicamentos industrializados em sua embalagem original, enquanto as farmácias de manipulação vendem medicamentos personalizados para atender a necessidade individual de cada paciente.

O fato da farmácia magistral poder personalizar o tratamento mediante a necessidade do paciente, pode trazer mais conforto e contribuir de forma mais eficaz para o tratamento do mesmo, como por exemplo um paciente que está fazendo o uso de diversos medicamentos diferentes que, ao invés de tomar vários comprimidos



industrializados, um com cada princípio ativo diferente, em uma farmácia de manipulação é possível colocar um número maior de medicamentos em uma única cápsula trazendo mais conforto ao paciente na hora de tomar sua medicação, além da possibilidade de ser manipulado em formas farmacêuticas diferentes, como as soluções orais que podem facilitar a ingestão do medicamentos para crianças e idosos, podendo também personalizar a dose administrada, evitando assim a partição de comprimidos que se feito de forma incorreta pode ocasionar perda de uma certa quantidade do medicamento e se partido de forma desigual o paciente pode não estar tomando uma dose correta do medicamento, tendo em vista que cada parte está em tamanhos diferentes.

2.4 Controle de qualidade das preparações magistrais sólidas

A RDC N° 67/07 da ANVISA [3] que dispõe sobre boas práticas de manipulação estipula os ensaios que devem ser feitos para avaliar a qualidade das matérias-primas e do produto acabado, os resultados de toda análise devem ser registrados e arquivados por pelo menos 2 anos. A farmácia deve ter procedimentos operacionais escritos e estar devidamente equipada para analisar todos os lotes de matérias-primas. Os ensaios para análise das matérias-primas exigidos pela ANVISA são: características organolépticas, solubilidade, peso, pH, volume, ponto de fusão, densidade e análise do laudo técnico do fornecedor. Os ensaios das preparações sólidas acabadas envolvem descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio. A farmácia deve também realizar análises de teor e uniformidade de no mínimo uma fórmula a cada três meses que contenham quantidade igual ou inferior a 25 mg, priorizando fórmulas que contenham 5 mg ou menos, sendo que as amostras devem ser analisadas em laboratório próprio ou terceirizado.



Embora nenhum dos itens exigidos no controle de qualidade garante que a dosagem da fórmula esteja correta no fim do processo, a análise do peso médio garante a uniformidade do pó no interior das cápsulas, porém não fica claro se houve perda do princípio ativo em alguma etapa do processo, e a análise de apenas uma fórmula a cada três meses não garante que todas as fórmulas manipuladas estejam com a dosagem condizente com o rótulo.

2.5 Procedimento operacional padrão de manipulação

O POP descrito a seguir, foi obtido de uma farmácia de manipulação do interior de São Paulo e é um resumo do procedimento de manipulação de fórmulas farmacêuticas alopáticas em cápsulas gelatinosas, que abrange a pesagem, encapsulação e controle de qualidade do produto acabado.

- Conferir se as informações do rótulo, ficha de pesagem e receita estão corretos (nome, número da receita, nome do médico e CRM, data de validade, princípio ativo, concentração, posologia e quantidade de cápsula);
- Refazer os cálculos pertinentes à fórmula;
- Pegar as matérias-primas do estoque ativo e partir para a pesagem, adicionando ao saco plástico sempre o item de menor concentração para o de maior concentração;
- Adicionar o excipiente de acordo com os itens da fórmula e homogeneizar, se for necessário fazer a trituração e tamisação da fórmula;
- Assinar a ficha de pesagem e anotar as informações sobre tamanho, cor de cápsula, quantidade de excipiente e qual foi utilizado;
- Fechar o saco plástico, prender junto à ficha de pesagem e entregar ao manipulador responsável pela encapsulação;



- O manipulador deve conferir novamente as informações do rótulo, ficha de pesagem e receita;
- Selecionar a bandeja, as réguas e as cápsulas de acordo com a ficha de pesagem e montar o tabuleiro;
- Adicionar as cápsulas no tabuleiro e destampar;
- Acrescentar o pó e utilizar uma espátula para distribuí-lo nas cápsulas e ir batendo o tabuleiro para assentar o pó, utilizar o socador apenas em último caso;
- Certificar-se de que todas as cápsulas estejam bem niveladas;
- Selecionar 10 cápsulas aleatoriamente, fechar e partir para o peso médio;
- O relatório contendo peso médio, desvio padrão e massa de cada cápsula pesada deve ser anexado junto à ficha de pesagem, o valor do desvio padrão deve ser menor que 2%;
- Se o desvio padrão estiver correto, fechar as demais cápsulas e retirar o excesso de pó com a sontara;
- Colocar as cápsulas no pote PET branco leitoso e rotular, o tamanho do pote vai variar de acordo com o tamanho e a quantidade de cápsulas, não lacrar o pote;
- Assinar a ficha de pesagem e anotar se for necessário fazer algum tipo de alteração da cor e/ou tamanho da cápsula, se for o caso, colar a etiqueta “A cor da cápsula não altera a sua eficácia” ao lado do rótulo;
- Colar etiquetas “Manter ao abrigo do calor e da luz” e “Conferir o rótulo com a receita”;
- Prender a fórmula com a ficha de pesagem utilizando um elástico e entregar ao responsável pela dispensação.



3 **Metodologia**

3.1 **Materiais, reagentes e equipamentos**

- Acetonitrila;
- Agitador magnético;
- Água Milli-Q®;
- Balança analítica;
- Balão volumétrico de 100 ml;
- Coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano;
- Cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220nm;
- Cubetas de vidro com caminho óptico de 1 cm;
- Espectrofotômetro sensível na região visível do espectro;
- Filtro de papel;
- Hidróxido de sódio 0,01 M;
- Nimesulida 100%;
- Pipeta;
- Proveta.

3.2 **Coleta, conservação e preparo das amostras**

As amostras utilizadas para a análise foram obtidas de três farmácias de manipulação diferentes, da cidade de Mogi Guaçu - SP, todas dentro do seu prazo de validade e com a mesma dosagem, sendo ela 100 mg por cápsula.

3.2.1 **Preparo das amostras para análise espectrofotométrica**

Foram abertas e pesadas 20 cápsulas de nimesulida, e de seu conteúdo foi transferido o equivalente a 0,1 g de nimesulida para um béquer e adicionado 60 ml de



hidróxido de sódio a $0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. A solução foi mantida em agitação por 40 minutos e depois foi filtrada e transferida para um balão volumétrico de 100 ml. Seu volume foi completado com o solvente, e a solução foi diluída a fim de se obter uma solução de concentração $20 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Para construir a curva de calibração, foram preparadas seis soluções padrões de diferentes concentrações a partir de uma solução de nimesulida a $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

3.2.2 Preparo das amostras para análise por HPLC

Assim como o preparo da amostra para análise espectrofotométrica, também foram abertas e pesadas 20 cápsulas de nimesulida, e de seu conteúdo foi transferido o equivalente a 0,1 g de nimesulida para um béquer e adicionado 60 ml da fase móvel, a solução foi mantida em agitação por 40 minutos e depois foi filtrada e transferida para um balão volumétrico de 100 ml, e seu volume completado com a fase móvel, a solução foi diluída a fim de se obter uma concentração de $20 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Para o preparo da fase móvel foi feita uma solução de água Milli-Q® e acetonitrila na proporção de 50:50.

Então para construir a curva de calibração, também foram preparadas outras seis soluções padrões de diferentes concentrações a partir de uma solução de nimesulida a $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

3.3 Método

As amostras foram analisadas nos laboratórios da FHO, utilizando duas metodologias padrão da farmacopeia brasileira 6ª edição. Uma empregando a técnica analítica quantitativa por espectrofotometria e outra por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês, HPLC).



3.3.1 **Análise espectrofotométrica**

Utilizando a solução de hidróxido de sódio $0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ para ajuste do zero, os padrões e amostras foram analisados em um comprimento de onda de 392 nm para medir as absorvâncias. Foi construída uma curva analítica por calibração externa, e as concentrações das amostras foram determinadas através da equação de regressão linear $Y=a*X+b$, onde Y é a absorvância e X é a concentração.

3.3.2 **Análise por HPLC**

O fluxo da fase móvel foi ajustado em $0,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, os padrões e amostras foram injetados no cromatógrafo e as áreas sob os picos medidas. Foi construída uma curva analítica por calibração externa, e as concentrações das amostras foram determinadas através da equação de regressão linear $Y=a*X+b$, onde Y é a área do pico e X é a concentração.

4. **Resultados e discussões**

4.1 **Resultados da análise por espectrofotometria**

Para determinar as concentrações das amostras, foi criada uma curva analítica de calibração externa com soluções de nimesulida de concentrações conhecidas, que foram analisadas no espectrofotômetro medindo as absorvâncias conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Concentrações e absorvâncias da curva de calibração da análise espectrofotométrica

Concentração ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Absorvância
30,0	1,355
25,0	1,185
22,5	1,001
20,0	0,902
17,5	0,822
15,0	0,707



Após plotar a curva (Figura 1), foi feita a regressão linear obtendo a fórmula $Y = 0,04412 \cdot X + 0,0394$.

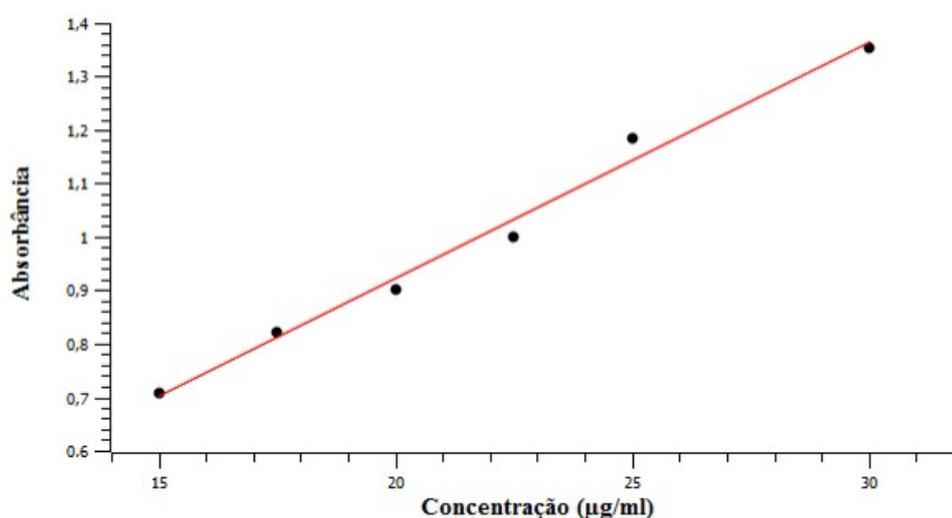


Figura 1 - Gráfico análise espectrofotométrica dos padrões Absorbância X concentração

Ao substituir Y pelo valor da absorbância medido pode-se encontrar a concentração X, e a partir dessa concentração multiplicamos o valor obtido pelo fator de diluição para conseguimos determinar a concentração por cápsula conforme Tabela 2, onde se obteve um erro médio de $-9,61\%$.

Tabela 2 – Resultados obtidos na análise espectrofotométrica

Amostra	Absorbância	Concentração ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Concentração ($\text{mg} \cdot \text{cápsula}^{-1}$)	Erro relativo (%)
1	0,854	18,463	92,316	-7,684
2	0,889	19,257	96,285	-3,715
3	0,768	16,514	82,57	-17,432



4.2 Resultados da análise por HPLC

Para determinar as concentrações das amostras, foi criada uma curva analítica de calibração externa com soluções de nimesulida de concentrações conhecidas, que foram analisadas no cromatógrafo medindo as áreas dos picos conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Concentrações e áreas da curva de calibração da análise cromatográfica

Concentração ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Área do pico
30,0	3454,580
25,0	2966,897
22,5	2660,233
20,0	2321,230
17,5	2094,116
15,0	1722,944

Após plotar a curva (Figura 2), foi feita a regressão linear obtendo a fórmula $Y = 115,2973 \cdot X + 285583$.

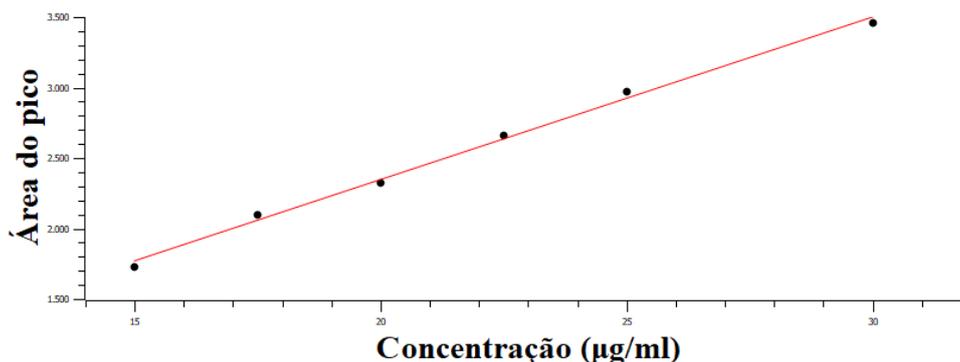
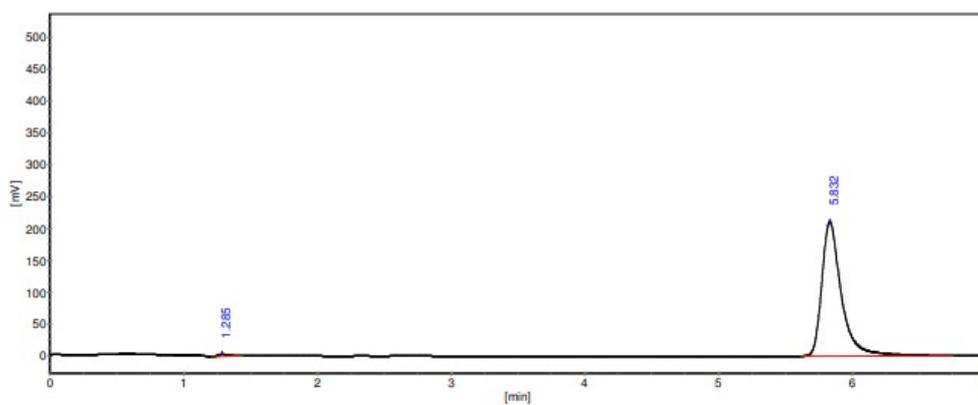


Figura 2 - Gráfico análise cromatográfica dos padrões Área do pico X concentração

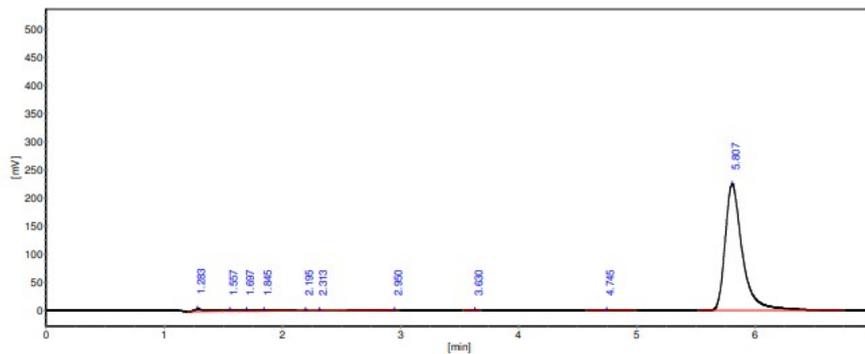
Após a analisar as amostras os valores das áreas sob o pico foram obtidos através dos cromatogramas, figuras 3, 4 e 5. Ao substituir Y pelo valor da área podemos encontrar a concentração X, e a partir dessa concentração multiplicamos o valor obtido pelo fator de diluição para conseguirmos determinar a concentração por cápsula conforme Tabela 4, onde se obteve um erro relativo médio de $-9,026\%$.



Analysis Results

No.	Compound	R.Time	Area
1		1.285	15.880
2		5.832	2142.236

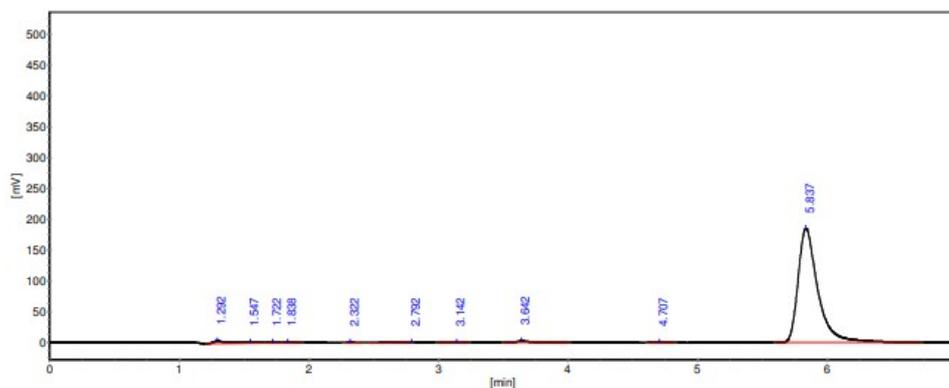
Figura 3 – Cromatograma amostra 1



Analysis Results

No.	Compound	R.Time	Area
1		1.283	37.152
2		1.557	14.218
3		1.697	12.488
4		1.845	22.598
5		2.195	5.240
6		2.313	4.863
7		2.950	7.452
8		3.630	0.102
9		4.745	1.012
10		5.807	2277.016

Figura 4 – Cromatograma amostra 2



Analysis Results

No.	Compound	R.Time	Area
1		1.292	34.885
2		1.547	13.150
3		1.722	5.785
4		1.838	2.584
5		2.322	0.749
6		2.792	2.015
7		3.142	0.284
8		3.642	19.420
9		4.707	0.369
10		5.837	1959.835

Figura 5 – Cromatograma amostra 3

Tabela 4 – Resultados obtidos na análise cromatográfica

Amostra	Área do pico	Concentração ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Concentração ($\text{mg} \cdot \text{cápsula}^{-1}$)	Erro relativo (%)
1	2142,236	18,332	91,662	-8,338
2	2277,016	19,501	97,507	-2,493
3	1959,835	16,750	83,752	-16,248

4.3 Discussão dos resultados

De acordo com a farmacopeia 6ª edição [4], o teor de nimesulida deve ser no mínimo 95% e no máximo 105% do teor declarado no rótulo (ANVISA, 2019). Nos



resultados obtidos nesse estudo, observa-se que a amostra 2 encontra-se dentro das especificações nas duas análises com uma concentração média de 96,896 mg e uma perda de 3,104% do princípio ativo. No entanto as amostras 1 e 3 estão fora das especificações. Na amostra 1 obteve-se uma concentração média de 91,989 mg indicando uma perda de 8,011% do princípio ativo, enquanto que na amostra 3 observou-se uma concentração média de 83,161 mg indicando uma perda de 16,839%.

Apesar de a dosagem usual da nimesulida estar entre 50 e 100 mg a cada 12 horas, o tratamento de cada patologia pode ser diferente assim como a forma que cada organismo reage ao medicamento, logo alguns pacientes irão precisar de doses maiores que a de outros, o fato de um paciente adquirir um medicamento com uma dosagem menor que a prescrita pode resultar em um tratamento ineficaz.

A nimesulida muitas vezes é uma substância fácil de ser manipulada. Alguns ativos como a dipirona, paracetamol, mesalazina, dentre outros, apresentam desafios na hora de manipular, pois são substâncias que apresentam um volume muito maior, que dependendo da dosagem se todo o conteúdo for adicionado no tabuleiro de uma vez, as chances de cair pelas cavidades vazias são muito maiores, além disso alguns ativos por não terem uma uniformidade no tamanho das partículas, é necessário ainda fazer uma trituração e tamisação, que se for feita após a pesagem podemos ter uma parte do ativo aderido às paredes do gral, do pistilo ou do triturador, e uma parte aderida na malha do tamis ou na bandeja inferior. Além disso a padronização da forma mais correta da limpeza dos tabuleiros é muito importante para evitar a contaminação cruzada, além do mais, pode ajudar a evitar essas perdas, uma vez que o tabuleiro esteja completamente limpo o pó que cai pelas cavidades vazias do tabuleiro na bandeja inferior pode ser recuperado, mas para isso deve-se ter certeza de que o tabuleiro está completamente limpo, pois recuperar esse pó com resquícios de um ativo que foi manipulado anteriormente ou um agente biológico, pode trazer consequências graves ao paciente,



como uma interação que não era esperada, uma reação alérgica, ou ainda no caso de um agente biológico uma doença que não existia inicialmente.

5. **Considerações finais**

Os resultados obtidos nesse estudo demonstram que há perdas significativas do princípio ativo da nimesulida durante o processo de manipulação de suas cápsulas. Tal resultado reitera a necessidade do órgão sanitário de criar técnicas para aperfeiçoar o procedimento de manipulação a fim de se evitar essa perda, bem como padronizar os procedimentos de pesagem, homogeneização, trituração, tamisação, encapsulação e limpeza dos tabuleiros com o foco em evitar não só a contaminação cruzada, mas também a perda de matéria-prima. Além disso, sugere-se também inspeções mais constantes para verificar se o procedimento está sendo cumprido, além da inclusão de treinamentos periódicos aos funcionários e a diminuição do intervalo em que as análises de teor são feitas.

6. **Declaração de direitos**

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados à terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

7. **Referências bibliográficas**

1. SABADINI, Lucas. Mercado farmacêutico no Brasil: confira os números de varejo para sua farmácia. Inova Farma, 2022. Disponível em: <https://www.inovafarma.com.br/blog/mercado-farmacutico-no-brasil/#:~:text=No%20ano%20de%202021%20o,rela%C3%A7%C3%A3o%20ao%20ano%20de%202020>. Acesso em: 08/02/2023.



2. Dados atualizados do setor magistral são apresentados pela Anfarmag. Anfarmag. São Pulo-SP, 06/09/2022. Disponível em:
<<https://anfarmag.org.br/dados-atualizados-do-setor-magistral-sao-apresentados-pela-anfarmag/>>. Acesso em: 07/10/2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, 2007. Disponível em:
<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html>. Acesso em: 16/03/2023.
4. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopéia brasileira, volume 2, insumos farmacêuticos e especialidades. 6ª edição, Brasília, 2022. Disponível em:
<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>>. Acesso em: 15/05/2023
5. Nimesulida. [Bula]. Itapevi - SP: Eurofarma. Disponível em:
<https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Nimesulida_Profissional-1.pdf>. Acesso em: 31/05/2023.
6. LENZ, Quéli Fernandes. Determinação da atividade anti-inflamatória e antioxidante de formulações semissólidas contendo nanocápsulas de nimesulida. Centro Universitário Franciscano, Santa Marina, 2009. Disponível em:
<http://www.tede.universidadefranciscana.edu.br:8080/bitstream/UFN-BDTD/470/5/Dissertacao_QueliFernandesLenz.pdf>. Acesso em: 01/06/2023.
7. TEIXEIRA, Raquel da Silva. Nimesulida: Uso do medicamento pelos utentes da farmácia comunitária. Universidade Fernando pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2009. Disponível em:



- <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1647/2/MONO_13199.pdf>. Acesso em: 01/06/2023.
8. Conselho Nacional de Saúde. Consumo de medicamentos: Um autocuidado perigoso. CNS, 2005. Disponível em:
<https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm>. Acesso em: 15/05/2023.
9. MELLO, Paloma A. de. et al. Hepatotoxicidade e alterações de exames laboratoriais de avaliação da função hepática por fármacos. Centro Universitário Santo Agostinho Revista Saúde em foco, Teresina, v.9, n 2, art , p 03-28, mai/ago. 2022.
10. HILÁRIO, Maria Odete Esteves; Terreri, Maria Teresa; Len, Cláudio Arnaldo. Anti-inflamatórios não hormonais: Inibidores da ciclo-oxigenase 2. Revista de Pediatria, Rio de Janeiro-RJ, 2006. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/jped/a/xw7Py6gTnnHtvC3z3sJ4XTm/?format=html&lang=pt#>>. Acesso em: 10/10/2023.
11. MENDES, Recila Tainá; et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: Riscos e benefícios. Revista Brasileira de Reumatologia, p 767-782. 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/JJPmzqRJ3ykRpfFChScNrTP/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 10/09/2023.
12. Conselho Regional de Farmácia da Bahia. A farmácia magistral também é área privativa do farmacêutico. CRF-BA, 27 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.crf-ba.org.br/a-farmacia-magistral-tambem-e-area-privativa-do-farmacutico/#:~:text=Mais%20conhecida%20como%20Farm%C3%A1cia%20de,doses%20espec%C3%ADficas%20de%20cada%20paciente.>>>. Acesso em: 10/10/2023.