

# Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados por farmácias de Campo Grande-MS\*

Antihypertensive drugs with captopril, propranolol and losartan analysis prepared by pharmacists in Campo Grande-MS

Chrystiane Rodrigues Pasa<sup>1</sup>; Ana Paula Martins Nemes<sup>1</sup>; Claudia Corrêa Stührk<sup>1</sup>; Marcos Serrou do Amaral<sup>2</sup> & Nájla Mohamad Kassab<sup>3</sup>

**RESUMO** – A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença crônica e multifatorial. Captopril, losartana e propranolol são fármacos amplamente empregados no tratamento da HA. Embora a Sociedade Brasileira de Cardiologia não recomende a prática magistral para anti-hipertensivos, medicamentos manipulados vêm sendo comercializados em todo o território nacional. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade dos medicamentos contendo os fármacos acima citados, através da determinação dos teores, produzidos por farmácias de manipulação de Campo Grande-MS. A análise do captopril foi realizada através da titulometria empregando iodato de potássio, enquanto que o propranolol e a losartana foram analisados usando a espectrofotometria UV, onde se usou água destilada como solvente. Foram analisadas 15 amostras de cada fármaco na forma de cápsula; para o captopril apenas uma amostra apresentou teor abaixo dos valores preconizados pela Farmacopéia Americana. Para propranolol, 10 amostras tiveram resultados acima dos valores e, para o fármaco losartana, todas as amostras estiveram dentro dos valores preconizados. Este trabalho evidencia que os métodos propostos são rápidos e economicamente viáveis, podendo ser facilmente empregados na rotina do laboratório de controle de qualidade.

**PALAVRAS-CHAVE** – Anti-hipertensivos, Controle de Qualidade, formulações magistrais.

**SUMMARY** – Arterial hypertension is a chronic and multifarious disease. Captopril, losartan and propranolol are drugs widely used in the arterial hypertension control. Although the Brazilian Cardiology Society (SBC) does not recommend such medication prepared by pharmacies and these drugs has been done and sold all over Brazil. The objective of this study was to evaluate the pharmaceutical drugs quality and determinate its contents present in the formulae and produced by pharmacies in Campo Grande-MS. Captopril was analyzed by titration using potassium iodated, whereas propranolol and losartan by spectrophotometer in the UV region; distilled water was used as solvent. Fifteen samples of each drug in capsules have been analyzed; only one captopril sample had a content lower as recommended by the United States Pharmacopoeia. However, 10 propranolol samples presented results above the values. All losartan samples were found within the recommended values. This study shows that the methods were quickly and economically viable and, therefore, may be easily applied in the quality control laboratory routine.

**KEYWORDS** – Antihypertensive drugs, Quality Control, pharmaceutical compounding.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é descrita por vários autores como uma doença crônica, multifatorial, de detecção quase sempre tardia, devido ao seu curso assintomático e prolongado e que apresenta elevada prevalência, sendo considerada como o principal fator de risco de morbimortalidade cardiovascular. De acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, estima-se que 15% a 20% da população brasileira pode ser considerada hipertensa (REIS & GLASHAN, 2001).

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular. A hipertensão arterial apresenta custos médicos e

sócio-econômicos elevados, decorrentes, principalmente, das suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades (SBC, 2006).

O Captopril é um fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) usado na prática clínica para o tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca e em terapia combinada para o infarto do miocárdio (ZIYA-TDINOVA & *et al.*, 2006).

O propranolol é um fármaco pertencente à classe dos agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. A maioria dos antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos inibe de modo reversível e competitivamente a ligação da noradrenalina a

Recebido em 09/6/2008

<sup>1</sup>Farmacêuticas formadas pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, ex-bolsistas do PIBIC/UFMS.

<sup>2</sup>Professor Doutor do Departamento de Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

<sup>3</sup>Professora Doutora do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

\*Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

seus receptores (FLECKENSTEIN, 2004). Este fármaco é empregado no tratamento da angina, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, tremor de ansiedade e glaucoma, (RANG & *et al.*, 2004).

A losartana é um potente fármaco antagonista dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, não peptídico, para ser administrado em baixas doses diárias únicas e que não provoca tosse que caracteriza um dos efeitos adversos dos inibidores da ECA (BARREIRO & FRAGA, 2001). Diferentemente dos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), os bloqueadores da AT<sub>1</sub> não interferem nos sistemas de cininas e de prostaglandinas (MAGALHÃES, 2002).

O controle de qualidade farmacêutico, além de garantir a adequação aos padrões farmacopéicos, deve assegurar a inocuidade e a eficácia. Os lotes produzidos devem apresentar características idênticas ao lote padrão. O produto deve possuir estabilidade definida mediante estudos com metodologia adequada. Qualquer falha no processo produtivo de medicamentos pode traduzir em risco para o paciente, podendo evoluir desde a ineficácia, à toxicidade ou, eventualmente, à morte (NUNAN & *et al.*, 2003).

A determinação do teor de substância ativa permite verificar a quantidade de fármaco presente em uma preparação farmacêutica. É um ensaio de extrema importância, uma vez que teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem levar à ineficiência do efeito terapêutico. Por outro lado, teores acima dos limites podem resultar em efeitos tóxicos. Portanto, a determinação do teor é essencial para a avaliação da qualidade de medicamentos (PEZZINI & *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, o setor da farmácia magistral apresentou um grande crescimento, assumindo importância cada vez maior dentro do mercado de medicamentos e, conseqüentemente, contribuindo com a saúde pública brasileira (GOMES & *et al.*, 2005).

A falta de informação a respeito do controle de qualidade dos medicamentos anti-hipertensivos manipulados, levou a Sociedade Brasileira de Cardiologia a não recomendar o seu uso (SBC, 2006).

Considerando o crescente interesse nessa classe de compostos, devido ao aumento de consumo desses fármacos nos últimos anos e a falta de informações sobre o controle de qualidade de medicamentos manipulados, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade das formulações farmacêuticas de captopril, propranolol e losartana, através da determinação dos teores dos fármacos presentes e produzidas por farmácias de manipulação da cidade de Campo Grande-MS, empregando metodologia titulométrica e espectrofotométrica (UV).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 MATERIAL

#### 2.1.1 Padrões de referência

Os padrões analíticos de referência com suas respectivas porcentagens de pureza, como captopril (99,1%), propranolol (100,2%) e losartana (100,0%) foram fornecidos por indústrias farmacêuticas e usados sem qualquer purificação prévia.

#### 2.1.2 Amostras

Cápsulas de captopril 50,0mg, propranolol 40,0mg e losartana 50,0mg foram adquiridas, aleatoriamente, de 15 diferentes farmácias de manipulação do município de Campo Grande-MS e filiadas à Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais de Mato Grosso de Sul (Anfarmag-MS).

#### 2.1.3 Instrumentação

Espectrofotômetro Jenway modelo 6505; Balança analítica – Shimadzu AY 220, capacidade 220g, precisão ± 0,0001; Banho de Ultra-som Unique®, modelo USC 1400.

### 2.2 METODOLOGIA

Há em Campo Grande, aproximadamente, 40 farmácias de manipulação, porém, cerca de 15 delas são farmácias filiadas à Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais de Mato Grosso do Sul (Anfarmag –MS). A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados está diretamente ligada à qualidade das matérias-primas, validação de processos e qualificação gerencial e administrativa e, são exatamente estes itens avaliados pelo Programa de Qualidade da Anfarmag (ANFARMAG, 2004). Desta forma, toda farmácia filiada à Anfarmag tem como premissa a garantia da qualidade dos produtos fornecidos. Com base nessa informação, adotou-se como critério de seleção das farmácias magistrais, para compor esta pesquisa, apenas aquelas que são filiadas à Anfarmag.

#### 2.2.1 Titulometria

O procedimento analítico utilizado para as análises das amostras contendo captopril foi adaptado da monografia oficial descrita na FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2002).

##### • Preparação da solução padrão de Captopril

Foram pesadas três alíquotas de 300,0mg do padrão de referência de captopril. Cada alíquota foi transferida para um Erlenmeyer de 250mL, no qual foram adicionados 100mL de água destilada, 1,0g de iodeto de potássio, 10mL de ácido sulfúrico 10,0% e 1mL de amido. Realizou-se a titulação, utilizando a solução de iodato de potássio 0,015M previamente preparada até a coloração azul persistente por 30s. Um branco foi preparado nas mesmas condições que a solução padrão, porém, sem adição do fármaco, o qual foi também titulado. O cálculo do teor de fármaco presente na solução padrão foi efetuado considerando que cada 19,6mg de captopril consomem 1mL da solução de iodato de potássio 0,015M, segundo a FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2002).

##### • Preparação das amostras de Captopril

Procedeu-se à determinação do peso médio das cápsulas e foram pesadas três alíquotas equivalentes a 300,0mg de captopril. Cada alíquota foi transferida para um Erlenmeyer de 250mL, no qual foram adicionados 100mL de água destilada, 1,0g de iodeto de potássio, 10mL de ácido sulfúrico 10,0% e 1mL de amido. Realizou-se a titulação, utilizando a solução de iodato de potássio 0,015M previamente preparada até a coloração azul persistente por 30s. Um branco foi preparado nas mesmas condições que a amostra, porém, sem adição do fármaco, o qual foi também titulado. O cálculo do teor de fármaco presente na amostra foi efetuado de forma semelhante à quantificação da solução padrão de captopril.

## 2.2.2 Espectrofotometria

### • Condições espectrofotométricas

O intervalo de aquisição dos espectros foi de 200-400nm em cubetas de quartzo de 1cm de caminho ótico e velocidade de leitura de 300nm/min equivalentes à “varredura” de 1,0nm a cada 0,2s. O propranolol foi analisado na ordem zero em 290nm, segundo adaptação do método oficial descrito da Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2002). As análises de losartana foram realizadas na derivada de primeira ordem em 235nm. Todas as soluções analisadas foram preparadas no mesmo dia.

### • Preparação da solução-padrão

**Propranolol** - Pesou-se exatamente 10,0mg do padrão de propranolol, o qual foi transferido para um balão volumétrico de 50mL e o volume foi completado com água destilada. A solução ficou por 15min no banho de ultrassom. Uma alíquota de 20mL foi transferida para um outro balão volumétrico de 50mL e o volume foi completado com água destilada, de modo a se obter uma solução final com concentração de 80,0µg/mL (solução estoque).

**Losartana** - Uma solução contendo losartana 100,0µg/mL foi preparada, pesando-se exatamente 10,0mg de padrão de losartana, o qual foi transferido para um balão volumétrico de 100mL, onde se completou o volume com água destilada. A solução ficou por 15min no banho de ultrassom. Desta solução foi transferido, volumetricamente, 25mL para um balão volumétrico de 100mL. O volume foi completado com água destilada e a concentração da solução estoque resultante foi de 25,0µg/mL.

### • Curva de Calibração

**Propranolol** - A curva de calibração foi construída por análise em triplicata de 7 diferentes concentrações: 16,0µg/mL; 24,0µg/mL; 32,0µg/mL; 40,0µg/mL; 48,0µg/mL; 56,0µg/mL e 60,0µg/mL obtidas a partir da solução estoque de propranolol.

**Losartana** - Diluições seriadas foram efetuadas de tal maneira a obter soluções contendo 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0 e 16,0µg/mL de losartana, a partir da solução padrão estoque. A curva de calibração foi construída por análise em triplicata de 7 diferentes concentrações.

### • Preparação das amostras

**Propranolol** - Foram pesadas 20 cápsulas de cada amostra, contendo 40,0mg de propranolol, individualmente, e determinado o peso médio. Analisaram-se três alíquotas de cada amostra equivalentes a 10,0mg de propranolol. As amostras foram diluídas, individualmente, em água, até chegar à concentração final teórica de 24,0µg/mL.

**Losartana** - Vinte cápsulas de cada amostra foram pesadas individualmente e determinado o peso médio. Três alíquotas de pó equivalentes a 10,0mg de losartana foram utilizadas para a análise de cada amostra, ou seja, análise em triplicata. As amostras foram diluídas, individualmente, em água destilada, até chegar à concentração final teórica de 10,0µg/mL.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fármaco losartana não apresenta pico no espectro de absorção na região do UV (Fig. 1), não podendo ser analisado dessa maneira (ANSARI & et al., 2004). Assim sendo, o mesmo foi analisado na derivada de primeira ordem

desse espectro, onde apresenta vale em 235nm, conforme pode ser visto na Fig. 2.

Os excipientes contidos nas formulações não interferiram com o método empregado para as análises, o que demonstra a sua especificidade.

A Fig. 3 ilustra a curva de calibração do padrão de losartana. Em conformidade com a Lei de Beer construiu-se a curva de calibração usando o intervalo de concentração entre 4,0 e 16,0µg/mL. A curva de regressão linear foi calculada usando o método dos mínimos quadrados e o coeficiente de correlação de losartana foi de 0,9994, indicando a linearidade do método.

O espectro de absorção na região UV do propranolol em água destilada apresentou pico de absorbância em 290nm

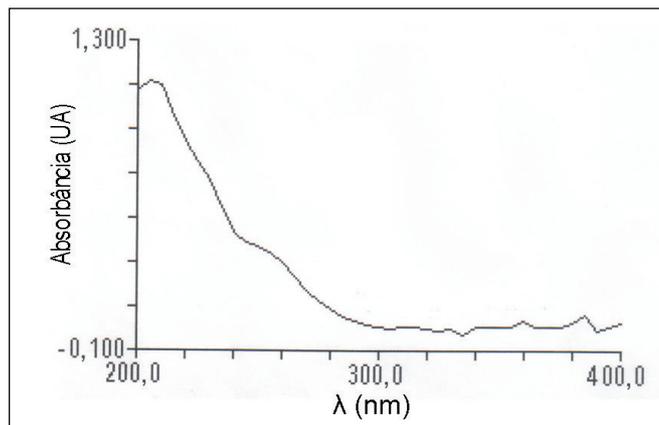


FIG. 1 - Espectro de absorção na região do UV do padrão losartana na concentração de 10,0µg/mL. Solvente empregado: água destilada.

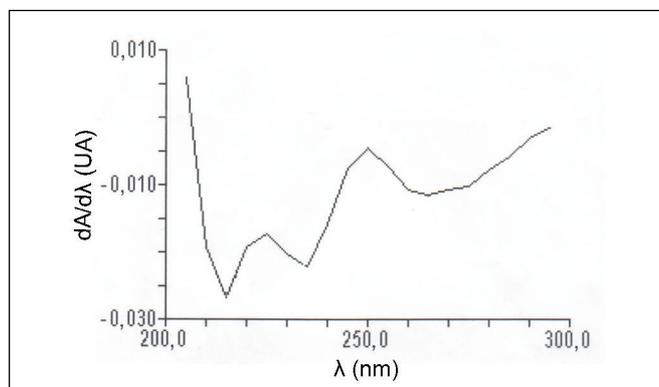


FIG. 2 - Derivada de primeira ordem do espectro de absorção do padrão losartana na concentração de 10,0µg/mL. Solvente empregado: água destilada. Com  $dA/d\lambda$  representando a derivada de primeira ordem da absorbância em relação ao comprimento de onda  $\lambda$ .

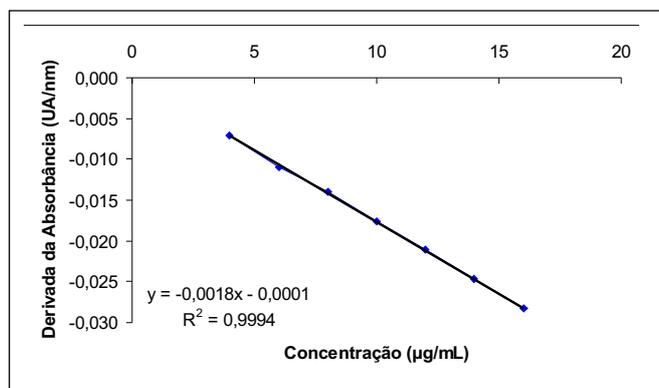


FIG. 3 - Curva de calibração de losartana em 235nm na derivada de primeira ordem da absorbância, empregando água destilada como solvente.

(Fig. 4). Em conformidade com a Lei de Beer, construiu-se a curva de calibração no intervalo de 16,0 a 64,0 µg/mL, mostrada na Fig. 5. A curva de regressão linear foi calculada usando o método dos mínimos quadrados e o coeficiente de correlação do propranolol foi de 0,9998, indicando a linearidade do método.

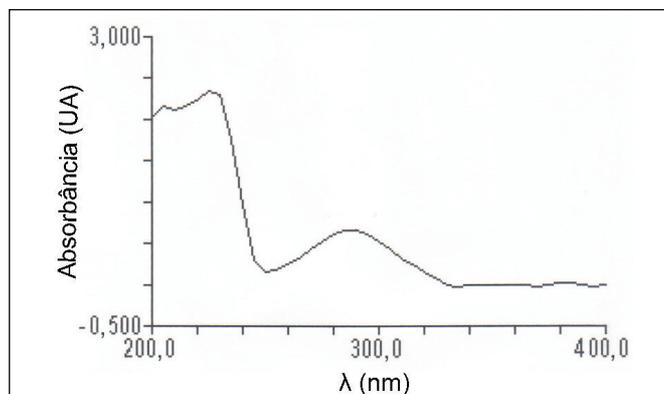


FIG. 4 - Espectro de absorção padrão de propranolol na concentração de 40,0 µg/mL. Solvente empregado: água destilada.

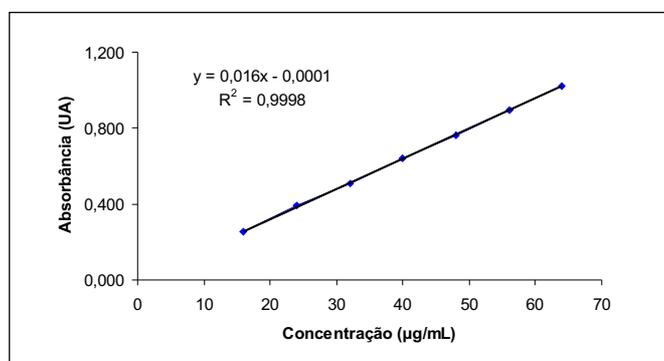


FIG. 5 - Curva de calibração do propranolol obtida em 290nm, empregando água destilada como solvente.

A Farmacopéia Americana (USP, 2000) especifica, normalmente, que o teor de fármaco presente na formulação (comprimidos ou cápsulas) esteja entre 90 e 110% do valor declarado.

Os resultados obtidos neste trabalho (Tabela I) demonstraram que apenas a amostra H apresentou teor do fármaco captopril abaixo de 90%. Para o fármaco losartana todas as amostras estiveram dentro dos valores preconizados pela Farmacopéia Americana. Já para o propranolol, as amostras B, C, D, E, G, H, J, K, L e N (em torno de 66% das amostras) tiveram resultados acima dos valores preconizados.

A qualidade dos medicamentos produzidos está diretamente relacionada com o processo de produção. A preparação de medicamentos em cápsulas nas farmácias magistrais de Campo Grande, em geral, é realizada manualmente, o que pode levar à não-uniformidade do conteúdo, conseqüentemente, alterações na quantidade de fármaco declarado.

#### 4. CONCLUSÃO

Os métodos espectrofotométricos propostos não empregam solventes tóxicos, são simples, lineares e específicos, podendo ser usados facilmente na rotina de um

TABELA I  
Resultados das análises das amostras obtidas das farmácias magistrais

Farmácia Amostra <sup>a</sup>	Captopril <sup>b</sup>		Propranolol <sup>b</sup>		Losartana <sup>b</sup>	
	Quantidade Encontrada <sup>c,d</sup> (mg)	Quantidade Relativa <sup>c,d,e</sup> (%)	Quantidade Encontrada <sup>c,d</sup> (mg)	Quantidade Relativa <sup>c,d,e</sup> (%)	Quantidade Encontrada <sup>c,d</sup> (mg)	Quantidade Relativa <sup>c,d,e</sup> (%)
A	47,0 ± 1,7	94,0 ± 3,4	39,6 ± 4,3	99,2 ± 10,9	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
B	48,4 ± 0,5	96,8 ± 0,9	47,4 ± 2,9	118,4 ± 7,2	50,6 ± 4,0	101,3 ± 8,0
C	49,4 ± 0,5	98,7 ± 0,9	48,8 ± 8,9	122,1 ± 22,4	45,1 ± 4,0	90,2 ± 8,0
D	48,9 ± 3,7	97,9 ± 7,3	47,9 ± 0,8	119,8 ± 1,9	49,7 ± 2,0	99,4 ± 4,0
E	47,6 ± 1,7	95,2 ± 3,4	44,0 ± 6,2	110,1 ± 15,5	53,4 ± 4,0	106,9 ± 8,0
F	47,9 ± 0,8	95,7 ± 1,6	41,3 ± 1,7	103,3 ± 4,2	50,6 ± 4,0	101,3 ± 8,0
G	46,2 ± 0,8	92,4 ± 1,6	48,3 ± 4,5	120,7 ± 11,3	49,7 ± 2,0	99,4 ± 4,0
H	44,1 ± 0,5	88,0 ± 0,9	45,3 ± 10,1	113,3 ± 25,2	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
I	48,8 ± 0,8	97,7 ± 1,6	43,4 ± 9,6	108,6 ± 23,9	49,7 ± 2,0	99,4 ± 4,0
J	49,3 ± 1,2	98,5 ± 2,5	51,9 ± 7,9	129,6 ± 19,8	49,7 ± 2,0	99,4 ± 4,0
K	48,6 ± 4,5	97,3 ± 8,9	47,9 ± 11,0	119,8 ± 27,6	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
L	50,5 ± 0,8	100,9 ± 1,6	45,6 ± 1,7	114,0 ± 4,3	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
M	48,9 ± 1,2	97,9 ± 2,5	40,5 ± 3,5	101,2 ± 8,7	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
N	49,1 ± 0,5	98,1 ± 0,9	45,4 ± 0,9	113,5 ± 2,3	48,8 ± 4,0	97,6 ± 8,0
O	48,9 ± 0,5	97,8 ± 0,9	40,5 ± 7,9	101,2 ± 19,8	49,7 ± 2,0	99,4 ± 4,0

<sup>a</sup> Por motivos éticos, as farmácias com suas respectivas amostras foram identificadas por letras.

<sup>b</sup> Concentração Teórica: Captopril 50,0 mg; Propranolol 40,0 mg; Losartana 50,0 mg.

<sup>c</sup> Intervalo de confiança de 95% utilizando a Distribuição t de Student.

<sup>d</sup> Média de três determinações.

<sup>e</sup> Quantidade relativa: relação entre a quantidade encontrada e a declarada.

laboratório de controle de qualidade, sendo uma alternativa mais rápida e econômica em comparação aos métodos cromatográficos que normalmente requerem tratamento e procedimentos mais elaborados.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que o ensaio titulométrico permite avaliar quantitativamente a qualidade do medicamento captopril em cápsulas.

A realização do controle de qualidade assegura a credibilidade do medicamento manipulado e isso é de extrema importância para a saúde pública.

#### 5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FUNDECT e à PROPP/UFMS pelo apoio financeiro e ao CNPq, pela bolsa de IC de C.R.P.

#### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ANFARMAG. *Qualificação Nacional*. Anfarmag, ano X, n. 51, p. 18, 2004.
- 2- ANSARI, M; KAZEMIPOUR, M; BARADARAN, M & JALALIZADEH, H. Derivative spectrophotometric method for determination of losartan in pharmaceutical formulations. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 3: 21-25, 2004
- 3- BARREIRO, E.J & FRAGA, C.A.M. *Planejamento racional baseado no mecanismo de ação: fármacos inteligentes*. In: \_\_\_\_\_. Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre, Artmed Editora, 2001, p. 84-124.
- 4- BRITISH PHARMACOPOEIA, 2002. London: Her Majesty's Stationery Office, 2002, v. 1, p. 1261-1263
- 5- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2002. Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002. 4ª fascículo, p. 181-183.

- 6- FLECKENSTEIN, A.E. *Antagonistas adrenérgicos e fármacos bloqueadores dos neurônios adrenérgicos*. In: GENNARO, A.R. Remington: a ciência e a prática da farmácia. 20ª. ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2004, p. 1374-1380.
- 7- GOMES, T.C.F; CIRILO, H.N.C; MIRANDA, C.G; PAULA, J.R & BARA, M.T.F. Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2: 92-95, 2005.
- 8- MAGALHÃES, L.B.N.C. *Anti-hipertensivos*. In: \_\_\_\_\_. Farmacologia. 6ª. ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2002, p. 701-712.
- 9- NUNAN, E.A; GOMES, M.J.V.M & REIS, A.M.M. *Controle de qualidade de produtos farmacêuticos*. In: GOMES, M.J.V.M. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1. ed. São Paulo, Atheneu Editora São Paulo, 2003, p. 251-271.
- 10- PEZZINI, B.R; BAZZO, G.C & ZÉTOLA, M.- *Controle de Qualidade na Farmácia Magistral*. Anfarmag, ano X, n. 51, p. 02-10, 2004.
- 11- RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M & MOORE, P.K. Transmissão noradrenérgica. In: \_\_\_\_\_. Farmacologia. 5ª. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2004, p. 182-208.
- 12- REIS, M.G & GLASHAN, R.Q. Adultos hipertensos hospitalizados: percepção de gravidade da doença e de qualidade de vida. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, 9(3): 51-57, 2001.
- 13- SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. *V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>. Acesso em: 29 maio 2008.
- 14- USP - United States Pharmacopeia, 24<sup>th</sup>. Ed. Rockville U.S. Pharmacopeial Convention, 2000, p. 297-298.
- 15- ZIYATDINOVA, G.K; BUDNIKOV, G.K & POGOREL'TSEV, V.I. Determination of captopril in pharmaceutical forms by stripping voltammetry. *Journal of Analytical Chemistry*, 61 (8): 798-800, 2006.

---

Endereço eletrônico  
Nájla Mohamad Kassab  
E-mail: nmkassab@gmail.com