

# ESTUDO DE DIFERENTES PROCESSOS DE MISTURA DE PÓS-USADOS PARA O PREPARO DE CÁPSULAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS<sup>1</sup>

**Juliana Melchior Brittes<sup>2</sup>**  
**Angélica Cristiane Moreira<sup>3</sup>**

## Resumo

Uma operação fundamental para garantir a eficácia dos medicamentos manipulados nas farmácias magistrais é o processo de mistura de pós. Este consiste na distribuição ao acaso das diferentes partículas do sistema, onde cada partícula dos constituintes esteja junto às partículas dos outros. O objetivo do trabalho é avaliar através do teor de princípio ativo os processos de mistura comumente utilizados nas farmácias de manipulação que são: sacos plásticos, misturadores automáticos e em gral de porcelana. A verificação da qualidade das cápsulas foi feita pela determinação do peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e teste de desintegração. Já a eficiência dos métodos de mistura foi avaliada pela determinação do teor de princípio ativo por espectrofotometria na região do ultravioleta. As fórmulas preparadas pelos diferentes processos de mistura apresentaram boa qualidade. E, em termos de eficiência, os melhores processos de mistura obtidos foram os que utilizaram o misturador automático e o gral de porcelana.

**Palavras-chave:** Mistura de sólidos. Misturadores. Espectrofotômetro. Teor de princípio ativo.

## Study of different processes of mixture of powder used for the preparation of capsules in skillful pharmacies

### Abstract

A basic operation to guarantee the effectiveness of medicines manipulated in skillful pharmacies is the process of mixture of powder. This consists of the distribution to perhaps of different particles of the system, where each particle of the constituent is together to particles of the others. The objective of the study is to evaluate through the content of active principle the processes of mixture comumente used in the manipulation pharmacies that are: plastic, mixer bags automatic and in gral of porcelain. The verification of the quality of the capsules was made by the determination of the average weight, shunting line standard, coefficient of percentile variation and test of desintegration. Already the efficiency of the mixture methods was evaluated by the determination of the content of active principle for espectrophotometry in the region of the ultraviolet. The formulas prepared for the different processes of mixture had presented good quality. And, in efficiency terms, the best gotten processes of mixture had been the ones that had used the automatic mixer and the gral of porcelain.

**Keywords:** Solid mixture. Mixers. Espectrophotometry. Content of active principle.

<sup>1</sup>Trabalho de Conclusão de Curso I do Curso de Farmácia.

<sup>2</sup>Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. e-mail: julybrittes@yahoo.com.br

<sup>3</sup>Mestre em Controle de Qualidade, docente do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. e-mail: angelica.moreira@unijui.tche.br

A qualidade dos medicamentos produzidos em farmácias magistrais depende de diversos fatores, sendo um deles o processo de mistura. Para garantir segurança e eficácia do produto manipulado a mistura deve ser homogênea, isto é, cada fração coletada ao acaso deve conter todos os componentes nas mesmas proporções que a totalidade da preparação (Le Hir, 1997).

Uma mistura sem homogeneidade pode levar a variações na quantidade de princípio ativo, resultando em um produto de baixa qualidade que oferecerá risco ao usuário do medicamento (Ferreira, 2003).

A mistura é um processo que leva à distribuição ao acaso das diferentes partículas do sistema, distinguindo-se de um sistema ordenado nos quais as partículas estão dispostas de acordo com uma interação qualquer formando um padrão repetitivo (Prista; Alves; Morgado, 1995; Rippie, 2001).

Para não ocorrer a separação destas partículas, o ideal seria apenas misturar pós com características semelhantes (Le Hir), ou reduzir o tamanho das partículas de cada pó simples (Ansel; Popovich; Allen, 2000). Porém, mesmo que devidamente misturados, os pós podem vir a segregar durante o manuseamento e após a operação de mistura (Rippie, 2001). Os fatores que interferem neste processo são a tenuidade, densidade e a proporção de cada componente (Le Hir, 1997).

O objetivo da mistura dos pós é obter-se um pó no qual, teoricamente, cada partícula de um dos constituintes esteja junto às partículas dos outros (Prista; Alves; Morgado, 1995).

Os processos mais comumente utilizados nas farmácias magistrais para efetuar a mistura dos pós são pelo uso de sacos plásticos, misturadores automáticos e em gral de porcelana. Sendo o último o único descrito na literatura (Prista; Alves; Morgado, 1995).

Quando se utiliza para mistura somente o gral e o pistilo realizam-se movimentos circulares com o pistilo do centro à periferia e da periferia ao centro (Prista; Alves; Morgado, 1995).

O misturador automático Mixer Plus® da marca *Tepron*, é constituído de recipientes móveis onde se verte os pós a serem misturados e possui três velocidades de rotação 31rpm, 47rpm e 56rpm (Manual..., 2003).

Para o preparo de cápsulas antes de efetuar a mistura deve-se determinar o volume aparente para calcular a quantidade adequada de excipiente a ser utilizado e para a escolha do tamanho da cápsula (Nigro; Carazzatto, 1999). Após a mistura dos pós o escoamento resultante deve ser adequado para assegurar que a mesma quantidade de pó seja administrada em cada cápsula (Hostetler, 2001), evitando excesso ou falta de pó durante o preenchimento das cápsulas por nivelção (Le Hir, 1997).

Para o estudo utilizou-se o fármaco cloridrato de ranitidina e a escolha deveu-se ao seu amplo uso como antiulceroso, pois se estima que no Brasil cerca de 10% da população têm, tiveram ou terão úlcera (Eiseig; Laudanna, 2005). E também por este fármaco ser de 4 a 13 vezes mais potente que os outros fármacos antagonistas H<sub>2</sub>, como a cimetidina (Korolkovas, 1998).

O fármaco em questão apresenta atividade terapêutica nas dosagens de 150 e 300 mg (Ferreira, 2002), mas como o objetivo do experimento é avaliar o processo de mistura, optou-se por uma menor dosagem do fármaco (10 mg) e conseqüentemente maior quantidade de excipiente.

Escolheu-se o amido como diluente e o Aerosil® (dióxido de silício coloidal) como dessecante por não apresentarem nenhuma incompatibilidade com o fármaco.

A qualidade da forma farmacêutica preparada foi verificada através do cálculo de peso médio, limites de variação, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e do teste de desintegração. A eficiência dos processos de mistura foi avaliada através do teor de princípio ativo por espectrofotometria na região do ultravioleta (United States Pharmacopoeia, 2000).

Para a realização do peso médio seguiu-se a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição, através da pesagem individual de 20 cápsulas, a fim de evitar falseamento do resultado do peso

médio calculou-se o desvio padrão e o coeficiente de variação percentual. A intenção ao se medir o desvio é buscar uma quantidade que meça a amplitude de variação em torno da média de um conjunto de medidas. O coeficiente de variação é utilizado para expressar a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos (Ferreira, 2002).

O teste de desintegração serve para verificar se a cápsula desintegra-se num líquido apropriado (Ferreira, 2002; Farmacopéia Brasileira, 1988) e deve decorrer dentro do limite de tempo especificado para cada forma farmacêutica. Para cápsula gelatinosa dura o tempo máximo para desintegrar é de 45 minutos (Farmacopéia Brasileira, 1988). A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo de cápsula permaneça na tela metálica do aparelho (Farmacopéia Brasileira, 1988).

O teste de dissolução determina a porcentagem de princípio ativo liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia do fármaco (Farmacopéia Brasileira, 1988). Quando na monografia do fármaco é especificado um único tempo de dissolução, o mesmo representa o tempo máximo no qual deve ser dissolvida a quantidade mínima do princípio ativo, em porcentagem (Farmacopéia Brasileira, 1988). Existem diversos fatores que afetam retardando ou aumentando a velocidade de dissolução entre os quais pode-se citar a solubilidade do fármaco no meio, o tamanho das partículas (Abdou, 1998), o uso de diluentes, desintegrantes (Ferreira, 2002; Abdou, 1998), tensoativos e lubrificantes (Ferreira, 2002) na formulação.

A espectrofotometria é qualquer processo que utiliza a luz para medir as concentrações químicas (Harris, 2001). Quando a energia eletromagnética luminosa atravessa uma solução contendo átomos e moléculas, parte desta radiação é absorvida pela substância (fármaco) e o restante é transmitido (Ferreira, 2002; Farmacopéia Brasileira, 1988). A absorção de uma radiação eletromagnética por parte dos fármacos, ocorre num comprimento de onda em uma banda definida e estreita, essencialmente monocromática (Korolkovas, 1988).

A espectrofotometria na região do ultravioleta – visível (UV/Vis) é amplamente utilizada em análises farmacêuticas para identificação e doseamento de fármacos e medicamentos (Ferreira, 2002). A análise espectrofotométrica quantitativa (doseamento) tem como princípio a relação proporcional existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância (Farmacopéia Brasileira, 1988).

O doseamento na região UV especificamente consiste em comparar a absorbância produzida pela solução da amostra com a absorbância de uma solução da substância padrão de referência (Ferreira, 2002; Farmacopéia Brasileira, 1988). Procede-se inicialmente a leitura das soluções-padrão e, em seguida, à das amostras no menor intervalo de tempo possível (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Com todos os valores obtidos de absorbância consegue-se determinar o teor de princípio ativo pela Lei de Lambert-Beer, onde a absorbância é diretamente proporcional ao caminho percorrido e à concentração da substância em solução (Ferreira, 2002).

Para fazer a comparação entre as amostras utiliza-se a equação de Lambert-Beer<sup>9</sup>:

$$Ca = \frac{Aa}{Ap} \times Cp$$

Legenda:

Ca = concentração da amostra

Aa = absorbância da amostra

Cp = concentração do padrão

Ap = absorbância do padrão

## Material e Métodos

### *Preparo das Cápsulas*

As substâncias utilizadas para avaliar os processos de mistura foram cloridrato de ranitidina (Distribuidora Purifarma), Lote RH 032003075, fator de correção 1,12, válido até 02/06, e mistura de aerossil 0,5% e amido qs (NR 12003 da Farmácia Escola, válido até 10/02/06).

A concentração de cloridrato de ranitidina para o preparo das fórmulas foi de 10 mg por cápsula. Pesou-se 0,672 g de cloridrato de ranitidina em balança analítica (Gehaka® modelo AG200) para preparar uma quantidade de 60 cápsulas. Determinou-se o volume aparente do pó em uma proveta, para encapsulação na cápsula nº 0 (0,68 mL) o volume restante foi preenchido pela mistura de excipientes. Foram preparados três tabuleiros de sessenta cápsulas para avaliar os três diferentes processos de mistura. Considera-se Processo I – saco plástico, Processo II – gral de porcelana e Processo III – misturador automático.

#### Processo I

Em um saco plástico verteu-se o pó proveniente da proveta e fez-se movimentos leves em todas as direções por 5 minutos. Em seguida encapsulou-se.

#### Processo II

Transferiu-se o pó da proveta para um gral de porcelana. Com auxílio do pistilo a mistura se deu através de movimentos do centro para a periferia e da periferia para o centro (Prista, Alves, Morgado, 1995), por um tempo de 5 minutos e posterior encapsulação.

#### Processo III

Utilizou-se misturador automático Mixer Plus® (Tepron®), no qual colocou-se o pó no recipiente de vidro móvel e ligou-se o aparelho por 5 minutos na velocidade de 56rpm (estudos prévios demonstram que entre as velocidades 31, 47 e 56 rpm a última demonstrou maior eficácia de mistura) (Souza, 2001).

## Análise das Cápsulas

#### Peso Médio

Verificou-se o peso médio usando 20 cápsulas preparadas por cada processo de mistura. Pesou-se individualmente as cápsulas em balança analítica

(Gehaka® modelo AG200), sobre papel de pesagem registrando os valores até a 4ª casa (em g). Em seguida calculou-se o peso médio, limites de variação, desvio padrão e o coeficiente de variação percentual (Farmacopéia Brasileira, 1988).

As cápsulas preparadas foram acondicionadas em potes de plástico branco e devidamente rotuladas.

#### Desintegração

Para o teste de desintegração utilizou-se 6 cápsulas de cada processo de mistura, dispostas isoladamente em cada tubo do cesto do desintegrador (Nova Ética®). O meio utilizado foi 900 mL de água à temperatura de 37°C (Farmacopéia Brasileira, 1988).

#### Determinação do Teor de Princípio Ativo

Para a determinação do teor de princípio ativo utilizou-se o método espectrofotométrico, sendo primeiramente realizado o teste de dissolução segundo a monografia do fármaco da USP XXIV.

Para a realização do teste de dissolução das cápsulas, utilizou-se o dissolutor Nova Ética modelo 299/6 com cesto. Como líquido de dissolução usou-se 900 mL de água. Colocaram-se as cápsulas no meio de dissolução a 37°C em agitação constante de 50 rpm por um tempo de 45 minutos. Retirou-se alíquotas de 9 mL de cada amostra nos tempos 5, 15, 30 e 45 minutos, filtrou-se e procedeu-se a leitura da absorbância em comprimento de onda de 314 nm. Para cada alíquota retirada foi repostada igual quantidade de meio de dissolução. O teste foi realizado em triplicata.

Preparou-se uma solução padrão de mesma concentração da amostra. Determinou-se a absorbância das amostras e do padrão através do espectrofotômetro UV e Vis (Metrolab modelo 1700 V. 3.02C) na região UV.

Com os valores de absorbância obtidos efetuaram-se os cálculos através da equação de Lambert-Beer para a determinação do teor de princípio ativo liberado em cada tempo de coleta das amostras.

## Resultados e Discussão

### Verificação da Qualidade das Cápsulas

Tabela 1: Teste de peso médio

	PM (g)	$\sigma$	CV %	LI	LS	DLI	DLS
P I	0,5078	0,012	2,37	0,4698	0,5458	0,4318	0,5838
P II	0,5109	0,013	2,50	0,4726	0,5492	0,4343	0,5875
P III	0,5307	0,011	2,09	0,4909	0,5705	0,4511	0,6103

Legenda: P I = saco plástico, P II = gral de porcelana, P III = misturador automático, PM = peso médio,  $\sigma$  = desvio padrão, CV% = coeficiente de variação percentual, LI = limite inferior, LS = limite superior, DLI = dobro do limite inferior, DLS = dobro do limite superior.

Os dados obtidos foram analisados com base nas especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira IV edição, que determina para o teste de peso médio de cápsulas que possuem peso médio superior a 300 mg o limite de variação de  $\pm 7,5\%$  (LI, LS) podendo duas cápsulas exceder estes limites e, nenhuma ultrapassar o dobro dos limites (DLI, DLS) (Farmacopéia Brasileira, 1988). Sendo assim, nenhuma cápsula dos processos I, II e III excederam os valores especificados.

Complementando o teste de peso médio calculou-se o desvio padrão, parâmetro útil na medida da amplitude de variação em torno da média, assim quanto menor o valor do desvio padrão menor a variação dos pesos individuais. Através do coeficiente de variação obtém-se um indicativo desta relação em termos percentuais (Ferreira, 2002). Os valores obtidos de desvio padrão e coeficiente de variação percentual nos diferentes processos de mistura foram adequados o que sugere a uniformidade das doses.

O tempo de desintegração obtido para os processos de mistura em saco plástico e em gral de porcelana foi de 2 minutos, e o tempo de desintegração para o processo de mistura em misturador automático foi de 2 minutos e 15 segundos. Tempos aceitos visto que o limite de tempo especificado pela Farmacopéia Brasileira IV edição para cápsula gelatinosa dura é de até 45 minutos (Farmacopéia Brasileira, 1988), sendo que este teste qualitativo afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco (Souza, 2001).

### Determinação do Teor de Princípio Ativo

Tabela 2: P I (saco plástico) – valores médios de absorvância e teor de princípio ativo em cada tempo de coleta

Tempo	5'	15'	30'	45'
Abs Média	0,0590	0,1605	0,1855	0,2890
% p.a	12,29	33,43	38,65	60,20

Legenda: Abs = absorvância, % p.a = porcentagem de princípio ativo

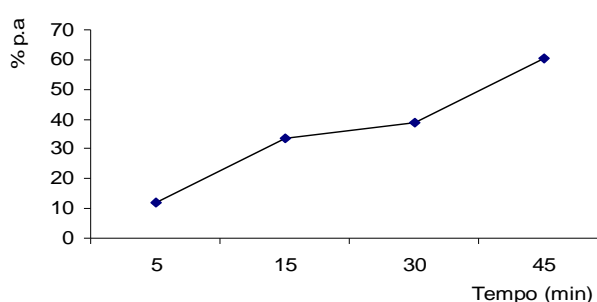


Figura 1: P I (saco plástico) – porcentagem de princípio ativo x tempo de coleta

No processo de mistura realizado em saco plástico em 45 minutos não foi liberada a quantidade mínima de princípio ativo que segundo a USP XXIV deveria ser de 80%, sendo liberado apenas 60,20%, quantidade esta inferior ao preconizado.

Tabela 3: P II (gral de porcelana) – valores médios de absorvância e teor de princípio ativo em cada tempo de coleta

Tempo	5'	15'	30'	45'
Abs Média	0,0925	0,4420	0,4910	0,4740
% p.a	19,27	92,08	97,28	98,75

Legenda: Abs = absorvância, % p.a = porcentagem de princípio ativo

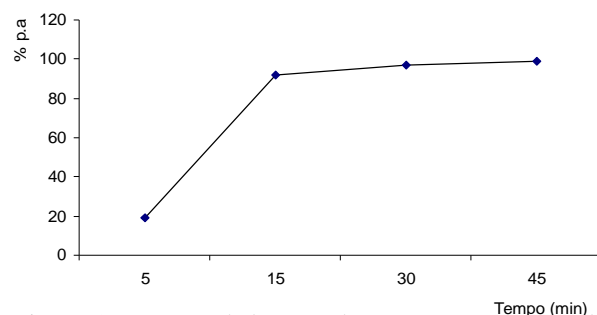


Figura 2: P II (gral de porcelana) – porcentagem de princípio ativo x tempo de coleta

Tabela 4: P III (misturador automático) – valores médios de absorvância e teor de princípio ativo em cada tempo de coleta

Tempo	5'	15'	30'	45'
Abs Média	0,0345	0,280	0,3510	0,4715
% p.a	7,19	58,33	73,12	98,22

Legenda: Abs = absorvância, % p.a = porcentagem de princípio ativo

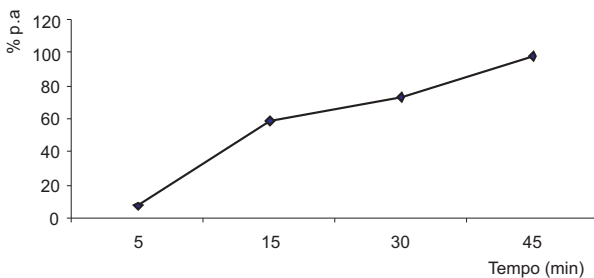


Figura 3: P III (misturador automático) – porcentagem de princípio ativo x tempo de coleta

Os processos II e III provenientes respectivamente de mistura em gral de porcelana e em misturador automático, apresentaram resultados satisfatórios, pois no tempo de 45 minutos liberaram a quantidade mínima de 80% do fármaco de acordo com o preconizado pela USP XXIV.

De acordo com a monografia do fármaco, para o teste de dissolução de cápsulas de cloridrato de ranitidina, um único tempo de coleta é especificado que é de 45 minutos. Entretanto, retirou-se alíquotas em tempos de 5, 15, 30 e 45 minutos com a finalidade de traçar um perfil de dissolução. Observou-se através deste perfil traçado que as cápsulas preparadas pelo processo de mistura utilizando o gral de porcelana liberaram o princípio ativo mais rapidamente do que as cápsulas obtidas pelo processo de mistura utilizando o misturador automático. Todavia considera-se satisfatório os resultados obtidos com ambos os processos de mistura, pois liberaram o fármaco dentro do tempo de 45 minutos estabelecido pela monografia do fármaco recomendado pela USP XXIV.

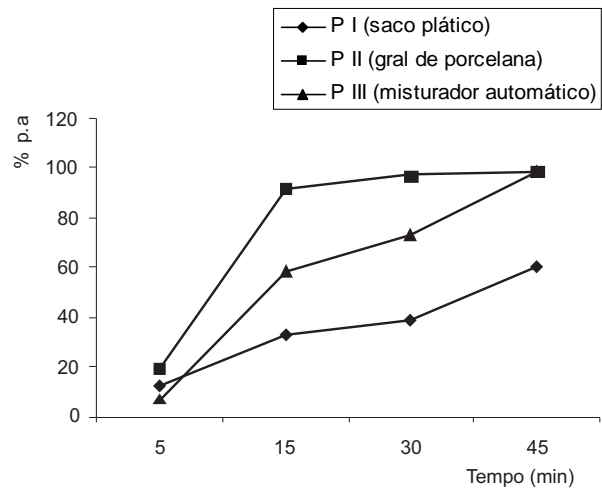


Figura 4: Comparação dos processos de mistura

## Conclusão

Em termos de qualidade, as cápsulas preparadas pelos diferentes processos de mistura estão dentro dos limites aceitáveis. Limites estes especificados pela Farmacopéia Brasileira IV edição em relação ao peso médio, limites de variação, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e teste de desintegração. As quatro primeiras variáveis são de extrema importância para garantir a uniformidade de conteúdo e o teste de desintegração afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e portanto a ação terapêutica.

Apesar das cápsulas obtidas através do processo de mistura em saco plástico apresentarem qualidade o mesmo não ocorreu quanto à eficácia terapêutica. Pois, este processo de mistura originou um teor de princípio ativo inferior ao exigido na monografia do fármaco da USP XXIV. Possíveis causas para a baixa porcentagem de liberação do princípio ativo seriam: perdas de pó durante o processo de mistura e aderência do pó as paredes do saco plástico. Através dos resultados obtidos comprova-se que o processo de mistura realizado em saco plástico é ineficaz e inseguro quanto à concentração do fármaco nas cápsulas. O que restringe seu uso em farmácias magistrais devido à falta de exatidão quanto à homogeneidade da dose.

Já os processos de mistura utilizando gral de porcelana e o misturador automático, apresentaram qualidade da forma farmacêutica e eficácia quanto ao teor de princípio ativo. Consideram-se estes dois processos de mistura os mais eficazes e adequados para serem executados nas farmácias de manipulação, tendo em vista que ambos promoveram uma excelente liberação do fármaco e também por serem menos passíveis de perdas durante o processo de mistura.

Os processos de controle de qualidade descritos devem ser realizados cuidadosamente para que o produto final tenha qualidade e eficácia assegurada. Pois com o crescimento do consumo de medicamentos manipulados, principalmente na produção de cápsulas é de obrigatoriedade do farmacêutico seguir todos os parâmetros exigidos e preconizados pela legislação vigente.

## Agradecimentos

A professora mestre em Ciências Angélica Cristiane Moreira pela orientação e apoio, e à Farmácia Biofarma pelo disponibilização do misturador automático Mixer Plus®.

## Referências

- LE HIR, A. *Noções de Farmácia Galênica*. 6. ed. São Paulo: Andrei, 1997. 446p.
- FERREIRA, Antônio Moisés N. et al. Validação do processo de mistura e armazenamento de pós para preparo de cápsulas de hidroxizine 25 mg. *Anfarmag*, São Paulo, ano IX, n. 43, p. 88-91, 2003.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. *Tecnologia Farmacêutica*. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. p. 226-228, 350, 441. V. 1.
- RIPPIE, Edward G. Mistura. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001, p. 3, 23. V. 1.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistema de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p 181-190.
- MANUAL: misturador para sólidos Mixer Plus®. São Paulo: Tepron, 2003.
- NIGRO, P. R. A.; CARAZZATTO, R. A farmacotécnica das cápsulas. *Racine*, São Paulo, n. 52, p. 21, set./out. 1999.
- HOSTETLER, Van. Cápsulas Parte 1 – Cápsulas de gelatina dura. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001, p. 672. V. 2.
- FERREIRA, Anderson. *Guia prático da farmácia magistral*. 2. ed. Juiz de Fora, 2002. p. 56-60, 70-72, 81, 132, 796.
- EISEIG, Jaime N.; LAUDANNA, Antônio A. Manual de condutas médicas: úlcera péptica. *Instituto para o desenvolvimento da saúde: Programa Saúde da Família*. São Paulo, 2001. Disponível em: <[http://ids-saude.uol.com.br/psf/medicina/tema5/texto81\\_definicao.asp](http://ids-saude.uol.com.br/psf/medicina/tema5/texto81_definicao.asp)>. Acesso em: 2 abr. 2005.
- KOROLKOVAS, Andrejus. *Dicionário terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 10.3, 10.4.
- UNITED STATES PHARMACOPOEIA – USP. XXIV. ed. Rockville U.S.: Pharmacopeial Convention, 2000. p. 1.465.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- ABDOU, Hamed M. Disolución. In: GENNARO, A. R. (Ed.). *Remington: farmácia*. 19. ed. Buenos Aires: Panamericana, 1998. p. 867-884. V. 1.
- HARRIS, Daniel C. *Análise química quantitativa*. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001. p. 435.
- KOROLKOVAS, Andrejus. *Análise farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. p. 72.
- SOUZA, Camila Bubolz. *Avaliação da capacidade de homogeneização do misturador Mixer Plus® com a utilização de cianocobalamina e amido*. Porto Alegre: PUC-RS, 2001.
- PEIXOTO, Máira Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Pharmacia Brasileira*, São Paulo, ano IX, n. 47, p. 69-73, mar./abr./maio 2005.