

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE
AMITRIPTILINA DE FARMÁCIAS MAGISTRAIS
ASSESSMENT OF THE QUALITY OF AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE
CAPSULES FROM COMPOUNDING PHARMACIES**

Autoras: Nathalia Evanny de Cassia Ferreira

Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife-PE, 51150-000.

Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

E-mail: nathalia.evanny@gmail.com

Taynara Ferreira Soares

Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife-PE, 51150-000.

Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

E-mail: soarestaynara18@gmail.com

Orientadora: Dr.^a Thalita Pedon de Araujo Cardoso

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife-PE, 51150-000.

E-mail: thalitapedon@fps.edu.br

Co-orientadora: Dr.^a Elisangela Christianne Barbosa Gomes Silva

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife-PE, 51150-000.

E-mail: elisangelasilva@fps.edu.br

RESUMO

Objetivo: Realizar o controle de qualidade de cápsulas cloridrato de amitriptilina obtidas em quatro farmácias de manipulação da cidade de Recife - Pernambuco.

Método: As amostras foram avaliadas em relação às características organolépticas, ao peso médio, ao doseamento do princípio ativo e a desintegração, de acordo com as recomendações analíticas estabelecidas pela Farmacopeia brasileira 6ª edição.

Resultados: As amostras obtidas das farmácias A e B foram consideradas reprovadas no teste de teor, pois não se encontraram na faixa de variação permitida pela legislação.

Em relação ao peso médio a farmácia C apresentou mais de duas unidades fora do limite especificação, sendo reprovada neste parâmetro. Apenas a farmácia D foi considerada aprovada em todos os testes realizados, pois cumpriu os critérios estabelecidos pela

legislação vigente para estes. **Conclusão:** Desta forma, os resultados obtidos demonstram que apenas a farmácia D, teve as cápsulas de cloridrato de amitriptilina aprovadas em todos os parâmetros avaliados neste trabalho. Em relação as cápsulas obtidas nas farmácias A, B e C, estas foram reprovadas em pelo menos um dos testes realizados. Sendo as formulações das farmácias A e B reprovadas no teor e da farmácia C no peso médio. Entretanto, como a análise de uniformidade de conteúdo não foi realizada neste estudo, novos lotes de cápsulas de cloridrato de amitriptilina obtidos nas quatro farmácias contempladas, devem ser avaliados incluindo este parâmetro. Pois desta forma, será possível uma melhor percepção da qualidade das cápsulas manipuladas nestes estabelecimentos.

Palavras chave: cápsulas; amitriptilina; manipulados; controle de qualidade

ABSTRACT

Objective: To perform the quality control of de amitriptyline hydrochloride capsules obtained in four handling pharmacies in the city of Recife - Pernambuco. **Method:** Samples were evaluated in relation to organoleptic characteristics, average weight, dosage of the active principle and disintegration, according to the analytical recommendations established by the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition. **Results:** The samples obtained from pharmacies A and B were considered to have failed the content test, as they were not within the range allowed by the legislation. Regarding the average weight, pharmacy C presented more than two units outside the specification limit, failing this parameter. Only pharmacy D was considered approved in all tests performed, as it met the criteria established by the legislation in force for them. **Conclusion:** Thus, the results obtained demonstrate that only pharmacy D had amitriptyline hydrochloride capsules approved for all parameters evaluated in this study. Regarding the capsules obtained in pharmacies A, B and C, these failed in at least one of the tests performed. The formulations of pharmacies A and B failing in terms of content and pharmacy C in average weight. However, as the content uniformity analysis was not carried out in this study, new batches of amitriptyline hydrochloride capsules obtained in the four pharmacies contemplated must be evaluated including this parameter. Thus, a better perception of the quality of the capsules handled in these establishments will be possible.

Keywords: capsules; amitriptyline; quality control

INTRODUÇÃO

No Brasil, a partir do século XVI puderam ser vistas as primeiras boticas que eram administradas pelos boticários, profissionais empíricos responsáveis pela manipulação dos medicamentos. Sendo as boticas estabelecimentos comerciais que forneciam medicamentos no país^{1,2}.

Em 1808, aconteceu um marco na história da farmácia com a vinda da Família Real e da Corte Portuguesa para o Brasil, na qual um dos primeiros atos do Rei D. João VI foi estabelecer o ensino da medicina e da farmácia, tendo em vista as condições precárias de higiene no país³. Foi assim, com a profissionalização na área de medicamentos e da saúde, que progressivamente, as boticas foram transformadas em farmácias³.

Porém, quando as primeiras indústrias farmacêuticas começaram a surgir e desenvolver-se no país, ainda existiam poucos estabelecimentos farmacêuticos com a ação de manipular de forma individual um medicamento e que seguisse a prescrição médica. Desta forma, com a efetivação da indústria farmacêutica na década de 1950, novos medicamentos foram disponibilizados no mercado, fazendo com que as farmácias magistrais perdessem um grande espaço no comércio^{2,4}. E por consequência, estas farmácias acabaram ressurgindo apenas no final da década de 1980, passando a manipular apenas as apresentações já disponíveis no mercado⁵.

Neste contexto, os medicamentos manipulados são obtidos por meio de preparações magistrais e oficinais que englobam um conjunto de operações farmacotécnicas como avaliação farmacêutica, fracionamento, conservação e transporte garantindo uma melhor resposta terapêutica individualizada⁶. Assim, a medida em que ocorreu um aumento na demanda de preparações magistrais, foi necessária a implantação do controle de qualidade nas farmácias de manipulação, que avaliassem

desde as matérias-primas até o produto acabado. Uma vez que o controle de qualidade é uma das principais etapas para garantir um produto seguro ao consumidor, sendo imprescindível assegurar a eficácia, segurança e a qualidade dos medicamentos quanto as suas características físico-químicas e microbiológicas⁷.

Atrelado a tais fatos, com a mudança do modo de vida da população e a expansão das classes de medicamentos manipulados a um menor custo em relação aos industrializados, as farmácias passaram a receber uma maior demanda por antidepressivos⁸.

Neste contexto, o cloridrato de amitriptilina está inserido na portaria 344/98 que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial⁹. Por isso, é uma substância controlada, que necessita de um controle mais rígido do que o controle existente para as substâncias comuns.

É pertencente a classe dos antidepressivos tricíclicos, e trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água. Sua ação se refere à inibição do mecanismo da bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos. Supondo-se que a base da atividade antidepressiva da amitriptilina seja o bloqueio na recaptção das monoaminas (norepinefrina e serotonina)¹⁰. Suas principais indicações clínicas são depressão, síndrome de dor (como enxaqueca), síndrome da fadiga crônica, enurese natural e transtorno obsessivo compulsivo, sendo amplamente prescrito à população¹¹.

Desta forma, observando a importância clínica do cloridrato de amitriptilina e das análises da qualidade dos medicamentos manipulados o objetivo deste trabalho foi realizar o controle de qualidade de cápsulas cloridrato de amitriptilina obtidas em quatro farmácias de manipulação da cidade de Recife - Pernambuco.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo do tipo observacional experimental no qual os dados foram obtidos através da aplicação de protocolos experimentais específicos, durante o período de agosto de 2019 a maio de 2020. Foram analisadas amostras de cápsulas de cloridrato de amitriptilina provenientes de quatro farmácias de manipulação selecionadas de forma aleatória. As análises foram realizadas no laboratório de tecnologia dos medicamentos da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Procedimentos experimentais

Seleção da amostra

Foram selecionadas, de forma aleatória, através de um sorteio, quatro farmácias de manipulação da cidade do Recife, na quais foram adquiridas as cápsulas de cloridrato de amitriptilina.

Determinação de peso

Foram pesadas individualmente, 20 cápsulas contendo cloridrato de amitriptilina e em seguida o conteúdo de cada uma foi removido, o invólucro foi limpo e pesado novamente. O peso do conteúdo de cada cápsula foi então determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia.

Com os valores obtidos, o peso médio do conteúdo foi determinado. O critério de aceitação para cápsulas contendo menos de 300 mg de cloridrato de amitriptilina é de uma variação de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio.

Determinação do Teor

Para a determinação do teor, foram pesadas 20 cápsulas, o conteúdo foi removido e estas foram pesadas novamente. Em seguida, a quantidade do pó equivalente a 10 mg de ativo foram transferidas para balão volumétrico de 100 mL. No qual foi adicionado 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M, que foi agitado mecanicamente

por 15 minutos. Realizadas estas etapas, o volume foi aferido com o mesmo solvente. As amostras foram filtradas e 5 mL do filtrado foi transferido para balão volumétrico de 50 mL e o volume aferido com o mesmo solvente, obtendo uma solução a 0,001% (p/v).

Uma solução padrão na mesma concentração foi preparada. As absorvâncias das soluções resultantes foram determinadas no comprimento de onda de 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste da linha de base. A quantidade de $C_{20}H_{23}N$ e HCl nas cápsulas, foi calculada a partir das leituras obtidas. O critério de aceitação conforme a Farmacopeia Brasileira para o doseamento de cápsulas de cloridrato de amitriptilina é de no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% do valor rotulado.

Teste de desintegração

Para a realização do teste de desintegração foram utilizadas seis cápsulas. Estas foram colocadas em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador, adicionadas um disco a cada tubo e então foi acionado o aparelho, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, o movimento da cesta foi interrompido e o material observado em cada um dos tubos. Todas as cápsulas de Cloridrato de amitriptilina deveriam desintegrar-se completamente no período de tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6^a ed. que é no máximo de 15 minutos.

Processamento e Análise dos dados

Os dados foram obtidos experimentalmente e transcritos para o programa Microsoft Excel 2010[®]. E, foram então calculadas as médias, o desvio padrão e o coeficiente de variação.

RESULTADOS

Características Organolépticas

Após a inspeção visual das amostras obtidas das farmácias A, B, C e D o conteúdo das cápsulas apresentou-se como um pó branco.

Determinação de peso médio

Conforme apresentado na figura 1, a farmácia A e B apresentaram apenas uma cápsula, com o valor menor que o limite $\pm 10\%$ em relação ao peso médio das amostras, já a farmácia C apresentou seis cápsulas fora do limite de especificação. A farmácia D apresentou todas as amostras dentro do limite estabelecido pela farmacopeia.

Determinação do teor

Para as análises de teor representadas na figura 2, podemos verificar que as farmácias A e B não corresponderam aos requisitos do teste e assim foram consideradas reprovadas para teste de doseamento. Já as formulações das farmácias C e D também representadas na figura 2, apresentaram o teor dentro do limite especificado na legislação vigente.

Teste de Desintegração

Para o teste de desintegração as amostras avaliadas das quatro farmácias apresentaram-se dentro do especificado conforme mostrado na figura 3 com tempo à 15 minutos.

DISCUSSÃO

A determinação de peso médio é uma análise imprescindível e rotineira para o controle de qualidade nas farmácias de manipulação e pode demonstrar a eficiência do processo de pesagem e encapsulação, como também a ineficácia no desenvolvimento do teste¹².

Desta forma, de acordo como apresentado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, a variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina dura com menos de 300 mg de pó é de $\pm 10\%$, podendo ser tolerado no máximo duas unidades fora do limite especificado, de modo que nenhum valor poderá exceder o dobro acima ou abaixo da porcentagem indicada¹³. Portanto, conforme pode ser verificado na figura 01 as farmácias A, B e D apresentaram-se conformes, demonstrando que os processos de manipulação das cápsulas analisadas foram efetuados de forma adequada e eficaz. Já em relação, a farmácia C a não conformidade dos resultados apresentados indicou a reprovação das cápsulas manipuladas para este parâmetro.

Assim, diante dos resultados obtidos fica evidente a necessidade da avaliação das cápsulas também em relação a uniformidade de conteúdo. Este teste, não realizado neste estudo devido a insuficiência quantitativa de amostras, auxiliaria na avaliação da distribuição do ativo nas cápsulas embasando e auxiliando na discussão dos dados já obtidos nos demais testes. Uma vez que, este procedimento está diretamente associado ao teor de ativo presente nas cápsulas¹⁴.

Desta forma, devem ser realizados testes de uniformidade de conteúdo, com novos lotes para se verificar como ocorre a distribuição do ativo, bem como a reavaliação dos parâmetros analisados para que perfis comparativos sejam estabelecidos entre os dados.

Em relação ao teste do doseamento, as farmácias A e B apresentaram teor acima do limite permitido, sendo consideradas reprovadas. Entretanto, para que inferências adicionais sejam realizadas seriam necessários dados de uniformidade de conteúdo, a fim se estabelecer uma relação entre a variação do ativo entre cápsulas e possíveis desvios durante a manipulação do medicamento como: erros de pesagem, mistura e preenchimento das cápsulas.

Em relação às farmácias C e D ambas apresentaram teor dentro da faixa de especificação sendo consideradas aprovadas. Sendo, a execução da análise do teor de extrema relevância, uma vez que verifica se a quantidade de princípio ativo presente no medicamento é a prescrita e, por conseguinte assegura que a dose de ativo necessária ao efeito terapêutico será administrada ao paciente⁴. Já que os medicamentos com dosagens menores podem não produzir a ação terapêutica esperada e os medicamentos com dosagens maiores podem causar efeitos colaterais ou até mesmo intoxicação medicamentosa, provocando complicações sérias para a saúde do paciente¹⁵.

A desintegração, por sua vez, é a condição na qual nenhum resíduo das amostras testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, o que permite averiguar se as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado e das condições estabelecidas. O teste tem influência diretamente na absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco¹⁶. Por isso, para que o princípio ativo presente na cápsula fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é preciso que aconteça primeiro a desintegração e abertura da cápsula, liberando a substância no meio de dissolução, favorecendo, então a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo¹⁷. Conforme a Farmacopeia Brasileira 6º edição o tempo máximo para a desintegração é de 15 minutos¹¹. Sendo assim, todas as amostras cumpriram as especificações, demonstrando-se aprovadas para este teste.

CONCLUSÃO

Desta forma, com base nos resultados obtidos apenas a farmácia D, teve as cápsulas de cloridrato de amitriptilina aprovadas em todos os parâmetros avaliados neste trabalho. Já em relação às cápsulas obtidas nas farmácias A, B e C, estas foram reprovadas em pelo menos um dos testes realizados. Sendo as formulações das farmácias A e B reprovadas no teor e da farmácia C no peso médio. Deste modo, é

necessária uma revisão dos procedimentos de manipulação que abrangem desde a análise da matéria-prima até a dispensação do medicamento ao paciente.

Entretanto, como a análise de uniformidade de conteúdo não foi realizada neste estudo, novos lotes de cápsulas de cloridrato de amitriptilina obtidos nas quatro farmácias contempladas, devem ser avaliados incluindo este parâmetro. Assim, será possível uma melhor percepção da qualidade das cápsulas manipuladas nestes estabelecimentos.

PRESPECTIVAS

- Avaliar um novo lote de cápsulas de cloridrato de amitriptilina obtido nas quatro farmácias avaliadas neste estudo, em relação aos testes de peso médio, teor e desintegração e uniformidade de conteúdo.

REFERÊNCIAS

1. Daikelly Iglesias Braghirolli, Daniela Steffens, Liliana Rockenbach. Introdução à profissão: Farmácia. [publicação online]; 2017. [acesso em 21 de mai 2020]. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/44433271/introducao-a-profissao-farmacia>.
2. João Rui Pita e Ana Leonor Pereira. A arte farmacêutica no século XVIII, a farmácia conventuale o inventário da Botica do Convento de Nossa Senhora do Carmo (Aveiro). *Estudos Clássicos em Debate*. 2012; 14(1): 227-268.
3. Firpo H. Fatores que influenciam os usuários na aquisição de medicamentos manipulados em farmácia no município de Pelotas-RS. *Infarma - Ciências Farmacêuticas* [Internet]. 2012 Dec 13; [Citado em 2020 May 20]; 23(3/4): 44-47. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=46>.

4. Bonfilio, Rudy & Luz Emerick, Guilherme & Netto Júnior, Antônio & Salgado, Herida. Farmácia Magistral: Sua Importância e seu Perfil de Qualidade. Revista Baiana de Saúde Pública. 2010; 34(3): 653-664.
5. Mariana Linhares Pereira e Mariana Martins Gonzaga do Nascimento. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. Estudo Clássicos em Debate. Divinópolis/MG. Universidade Federal de São João del-Rei (CCO-UFSJ). Rev. Bras. Farm. 92(4): 245-252, 2011.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.
7. Renata Helena RM. Avaliação do Controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Dissertação [Mestrado Profissional em Vigilância da Saúde]- Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
8. Moreno Ricardo Alberto, Moreno Doris Hupfeld, Soares Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 1999 [citado em 2020 de maio 20]; 21(1): 24-40. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500006.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria nº344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre as substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União de 31 de dezembro de 1998, Seção 1.

10. Cloridrato de Amitriptilina [Bula]. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A
11. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH;2012.
12. Elisabeth A.S. Gianotto ,Hodnei T. Machado, Bruna Miglioranza e Marlene M. Fregonezi-Nery.ArtigoQualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. .Lat. Am.J. Pharm. 2008;27(5):727-33.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Farmacopéia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.
14. Karin Scheshowitsch, Aline Pereira, Ariane Cruz, Marcos AntonioSegatto SILVA & Hellen Karine Stulzer.Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissoluçãode Cápsulas Manipuladas de Piroxicam.Lat. Am.J. Pharm. 2007;26(5):645-51.
15. Jayane Vieira Lourenço¹, Janádia Paula Castro da Silva , Antônia Kelly Martins Sousa, Felipe Pereira Fernandes. AVALIAÇÃO DE FRIABILIDADE, PESO MÉDIO, DUREZA E DESINTEGRAÇÃO DE MEDICAMENTO REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR. Aracati – CE. 2019; (6):118-129
16. Maria Amélia S. Defáveri , Luciane VirneLaporta , Marcos Roberto dos Santos, Rosimar Leitenberg da Silveir , Marta Palma Alves e Alexandre Machado Rubim.Avaliação da Qualidade das Cápsulas deCloridrato de Sibutramina Manipuladas em Farmácias. Ciência da Saúde, Santa Maria. 2012; 13(1):71-83.
17. Leda Maria Linsbinski, Carlo Ralph de Muis e Silvia Regina Pengo Machado. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Ver Brav Farm.2008;89(03):214-219.

FIGURAS

Figura 1: Determinação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina 25mg manipuladas.

| Farmácia | A | B | C | D |
|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Nº | Massa (mg) | Massa (mg) | Massa (mg) | Massa (mg) |
| 1 | 149 | 82 | 150 | 162 |
| 2 | 156 | 76 | 138 | 151 |
| 3 | 124 | 83 | 137 | 174 |
| 4 | 154 | 79 | 122 | 165 |
| 5 | 155 | 74 | 120 | 158 |
| 6 | 156 | 82 | 110 | 173 |
| 7 | 131 | 77 | 128 | 153 |
| 8 | 148 | 70 | 106 | 168 |
| 9 | 151 | 79 | 116 | 163 |
| 10 | 147 | 79 | 123 | 150 |
| 11 | 137 | 83 | 136 | 163 |
| 12 | 139 | 84 | 117 | 147 |
| 13 | 156 | 77 | 141 | 163 |
| 14 | 142 | 78 | 122 | 152 |
| 15 | 153 | 76 | 110 | 160 |
| 16 | 141 | 85 | 131 | 163 |
| 17 | 140 | 81 | 131 | 177 |
| 18 | 154 | 85 | 117 | 171 |
| 19 | 157 | 83 | 140 | 163 |
| 20 | 134 | 81 | 116 | 158 |
| Peso Médio | 146,20±6,6 | 79,7±4,94 | 125,55±9,60 | 161,7±5,17 |
| (mg)± CV% | | | | |
| Limite de Variação | (160,8 - 131,6) | (87,7 - 71,73) | (138,0 - 113,0) | (177,9 - 145,5) |
| Máximo | 157 | 85 | 150** | 177 |
| Mínimo | 124* | 70* | 106* | 147 |
| Desvio Padrão | 9,67 | 3,93 | 12,06 | 8,35 |

| | | | | |
|------------|----------|----------|-----------|----------|
| Resultados | Aprovado | Aprovado | Reprovado | Aprovado |
|------------|----------|----------|-----------|----------|

*Fora do limite inferior; ** Fora do limite superior.

Figura 2: Teor da Amitriptilina 25 mg verificado nas cápsulas

| Farmácia | A | B | C | D |
|---------------|----------------|----------------|--------------|---------------|
| N | Teor (%) | Teor (%) | Teor (%) | Teor (%) |
| 1 | 92,36 | 131,45* | 94,01 | 105,69 |
| 2 | 90,90 | 97,63 | 102,28 | 97,92 |
| 3 | 122,35* | 92,17 | 102,28 | 103,70 |
| Média ± CV% | 101,871 ± 7,42 | 107,081 ± 9,87 | 99,52 ± 4,79 | 102,43 ± 3,94 |
| Desvio Padrão | 17,75 | 21,27 | 4,77 | 4,03 |
| Resultado | Reprovado | Reprovado | Aprovado | Aprovado |

*Resultados fora de especificação

Figura 3: Determinação do teste de desintegração.

| Farmácia | A | B | C | D |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tempo de desintegração (Máximo 15 min) | 04 minutos e 40 segundos | 05 minutos e 37 segundos | 05 minutos e 15 segundos | 04 minutos e 53 segundos |