



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA**

CLERISTON FEITOSA LIMA

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE
PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO
MUNICÍPIO DE FORTALEZA - CE**

**FORTALEZA
2021**

CLERISTON FEITOSA LIMA

CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE
PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO
MUNICÍPIO DE FORTALEZA - CE

Artigo de conclusão de curso apresentado para a disciplina: Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para aprovação na disciplina, sob a orientação da profa. Dra. Beatriz Pinheiro Bezerra.

FORTALEZA
2021

CLERISTON FEITOSA LIMA

CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE
PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO
MUNICÍPIO DE FORTALEZA - CE

Artigo TCC apresentado no dia 17 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Beatriz Pinheiro Bezerra
Orientadora – Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

Prof. Me. Dino Cesar da Silva Clemente
Membro – Laboratório de Neuropsicofarmacologia – UFC

Prof. Dra. Julia Aparecida Lourenço de Souza
Membro – Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE FORTALEZA - CE

Cleriston Feitosa Lima¹

Beatriz Pinheiro Bezerra²

RESUMO

O paracetamol é um medicamento utilizado em larga escala no mundo, devido ao fácil acesso e a sua vasta utilidade para diversas condições de saúde que envolvem febre e/ou dor. O que pouco se sabe é que o uso indiscriminado do medicamento pode levar a intoxicações, hepatite medicamentosa e morte. O medicamento é distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma gratuita, este faz aquisição de medicamentos por processos licitatórios, do tipo menor preço, fato que aumenta a importância do controle de qualidade para garantir uma boa aquisição dos produtos. Portanto o trabalho teve como objetivo realizar testes de controle de qualidade preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6^o Ed. em amostras de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de Fortaleza - CE, bem como comparar a qualidade destes com a do medicamento de referência, tendo em vista a alta demanda do medicamento na pandemia por COVID-19 e uso após vacinação. Para isso foram feitos testes de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração para comprimidos e, avaliação do aspecto, determinação de volume médio, densidade, pH e gotejamento para solução oral. As amostras de comprimidos demonstraram conformidade com as especificações farmacopeicas, contudo duas amostras de solução oral, distribuídas pelo sistema público, apresentaram inconformidades nos testes de gotejamento e volume médio. Os resultados não são conclusivos, pois necessitam ser repetidos e analisados em conjunto com os demais testes descritos da Farmacopeia, mas demonstram a necessidade iminente da otimização do processo de aquisição, intensificação do controle de qualidade e fiscalização mais rigorosa por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de forma que as boas práticas de fabricação dos medicamentos sejam cumpridas, resultando na preservação da segurança e eficácia dos mesmos.

Palavras-chave: Controle de qualidade, paracetamol, comprimidos, solução oral

¹Graduando do curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO – UNIFAMETRO.

E-mail: cleriston.lima@aluno.unifametro.edu.br

²Graduada em Farmácia pela UFC, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UFC. Docente do curso de Farmácia Centro Universitário FAMETRO – UNIFAMETRO.

E-mail: beatriz.bezerra@professor.unifametro.edu.br

QUALITY CONTROL OF TABLETS AND ORAL PARACETAMOL SOLUTION DISTRIBUTED IN THE PUBLIC HEALTH NETWORK OF THE MUNICIPALITY OF FORTALEZA - CE

ABSTRACT

Paracetamol is a medicine used on a large scale in the world, due to its easy access and its vast utility for several health conditions that involve fever and/or pain. What little is known is that the indiscriminate use of medication can lead to intoxication, drug hepatitis and death. The drug is distributed by the Unified Health System (SUS) free of charge, which purchases drugs through bidding processes, the lowest price, a fact that increases the importance of quality control to ensure a good purchase of products. Therefore, the study aimed to carry out quality control tests recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6th Ed. on samples of tablets and oral solution of paracetamol distributed in the public network of Fortaleza - CE, as well as to compare the quality of these with that of the reference drug, in view of the high demand for the drug in the COVID-19 pandemic and its use after vaccination. For this, tests were carried out on average weight, friability, hardness and disintegration for tablets, and evaluation of appearance, determination of average volume, density, pH and dripping for oral solution. The pill samples showed compliance with the pharmacopoeial specifications, however two samples of oral solution, distributed by the public system, showed non-compliance in the drip and mean volume tests. The results are not conclusive, as they need to be repeated and analyzed in conjunction with the other tests described in the Pharmacopoeia, but they demonstrate the imminent need to optimize the acquisition process, intensify quality control and more rigorous inspection by the National Surveillance Agency Sanitary (ANVISA), so that good drug manufacturing practices are complied with, resulting in the preservation of drug safety and efficacy.

Key words: Quality control, paracetamol, tablets, oral solution

1. INTRODUÇÃO

O Paracetamol também conhecido como Acetaminofeno, é um medicamento isento de prescrição médica (MIP) que se apresenta na forma sólida (comprimido, drágeas, cápsulas, pós e pastilhas), ou líquida (gotas, solução e xarope), sozinho ou em associação. O medicamento tem ação antipirética resultante da atuação sobre o centro regulador da temperatura no hipotálamo e promove o alívio da dor pelo bloqueio periférico da geração do impulso da dor (TERRES, 2015).

Os comprimidos e a solução oral são as formas farmacêuticas mais procuradas, os comprimidos apresentam menor custo e maior estabilidade se comparado às outras formas farmacêuticas. Para que estes sejam aprovados devem apresentar conformidade com testes de controle de qualidade que verifiquem condições químicas, físicas e microbiológicas (BRASIL, 2019a; TORRES *et al.*, 2019).

Muito utilizado em tratamentos infantis, a solução oral apresenta uma absorção mais rápida e biodisponibilidade maior que as formas sólidas. Porém, por se tratar de uma solução, tem menor estabilidade física e microbiológica e por ser administrada em gotas, há um risco maior de erros de dosagem. Para avaliar a sua qualidade também são realizados testes que verificam as condições químicas, físicas e microbiológicas (BRASIL, 2019a; TESCAROLLO, 2020).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF) as vendas de Paracetamol de janeiro a março de 2020 foram 77% maiores que no mesmo período do ano anterior, o aumento se deve ao medicamento ser utilizado no tratamento sintomático do Covid-19. A elevação dessa demanda preocupa, pois sua toxicidade é uma das causas mais comuns de envenenamento em todo o mundo, isso acontece devido à utilização em doses acima do recomendado, ou seja, o uso incorreto não intencional bem como a ingestão intencional que podem resultar em toxicidade hepática, que é a principal causa de insuficiência hepática aguda (IHA) nos Estados Unidos e na Europa (TITTARELLI *et al.*, 2017).

O Paracetamol é um medicamento muito utilizado pela população brasileira, sendo ofertado na rede básica de saúde nas apresentações farmacêuticas em comprimidos de 500 mg e em solução oral de 200 mg/mL, que estão incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o medicamento também é comercializado em outras apresentações como em comprimidos de 750 mg, xaropes de 100, 40 e 32 mg/mL e em supositórios de 125, 250 e 500 mg (BRASIL, 2019b).

Segundo Silva e colaboradores (2015) o produto tem qualidade quando possui um conjunto de características que se deseja para o produto acabado e atualmente existem técnicas que possibilitam a prevenção de possíveis defeitos antes da comercialização do item. Dessa forma o controle de qualidade possui métodos indispensáveis à manutenção da qualidade ideal de uso dos produtos. Segurança, qualidade e eficácia são características indispensáveis ao medicamento, tendo em vista que a falta destes atributos pode causar sérios problemas para a saúde do paciente, logo é de extrema importância a monitoração da qualidade de produtos farmacêuticos disponíveis no mercado (SILVA *et al.*, 2017).

Colombo e colaboradores (2016) levantaram um questionamento sobre a confiabilidade de genéricos e similares, segundo os autores há uma enorme preocupação por parte de profissionais da área da saúde, principalmente em torno dos medicamentos de uso contínuo distribuídos pelo Sistema Único de Saúde, de que a eficácia terapêutica de medicamentos genéricos e similares não seja a mesma do medicamento de referência.

Alguns trabalhos científicos mostraram resultados que obtiveram índices de reprovação em relação ao monitoramento da qualidade de medicamentos fornecidos pelo SUS. Esses autores atribuem essa falha à utilização de matéria prima de qualidade ruim, que pode levar a degradação dos ativos, ou uso intencional de concentrações inadequadas visando à redução de gastos. Tendo em vista que os medicamentos distribuídos no SUS geralmente são adquiridos via licitação (pregão eletrônico), vencendo o fornecedor com menor preço, o processo de aquisição implica em um risco de que qualidade dos produtos não seja priorizada (BIANCHIN *et al.*, 2012; LOVATO; COMARELLA, 2015).

Acrescido a isto, de acordo com a OMS, uma parte dos medicamentos que circulam em países de baixa e média renda, apresentam desvios negativos em sua qualidade ou são falsificados, o problema de saúde pública é pouco publicado na literatura científica, é divulgado principalmente em jornais e mídias online, ficando explícita a necessidade de estudos em torno do tema, através do monitoramento da qualidade, favorecendo a elucidação sobre a relação do fato com a baixa qualidade de medicamentos (MONTEIRO, *et al.*, 2020).

Diante dos fatos expostos, o presente trabalho teve como objetivo verificar a qualidade dos comprimidos e solução oral de Paracetamol distribuídos no estado do Ceará pela rede pública de saúde do município de Fortaleza, tendo em vista a vasta utilização do medicamento no tratamento sintomático em inúmeras enfermidades, além de ser um medicamento de venda livre e de alto potencial de toxicidade hepática discutido na literatura. Dessa forma, foram

realizadas análises de controle de qualidade por meio de métodos gerais para avaliar se as amostras atenderam as especificações estabelecidas na monografia do medicamento contida na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

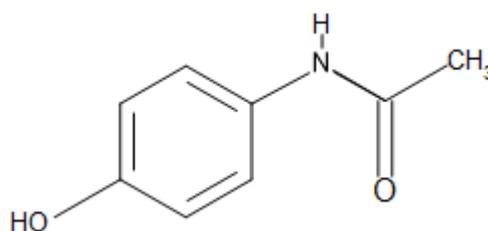
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Paracetamol

A história do Paracetamol começa em 1886, quando pesquisadores que testavam naftaleno como possível vermífugo, relataram a diminuição da febre em um dos pacientes em que foi testada. Porém, a amostra que pensavam ser de naftaleno havia sido rotulada errada, ao ser analisada descobriram que o conteúdo na verdade era Acetanilida, que por ser um poderoso antipirético, passou a ser vendida com nome comercial de “Antifebrin”. Após a realização de um esquema de modificação estrutural da Acetanilida, a empresa Bayer desenvolveu a Fenacetina, menos tóxica que a versão anterior e que chegou a ser utilizada por 90 anos até ser descoberto que a substância poderia causar câncer e danos renais com uso prolongado. Em 1948, os cientistas Brodie e Axelrod descobriram que o Paracetamol era principal metabólito responsável pela ação analgésica da Acetanilida e da Fenacetina. Assim, em meados de 1950 a companhia Sterling-Winthrop lançou o Paracetamol no mercado que se mantém até hoje (BARRETO, 2017).

De acordo com Farmacopeia Brasileira (2019), o Paracetamol apresenta o nome químico N-(4-Hidroxifenil)acetamida, fórmula molecular $C_8H_9NO_2$ (Figura 1), peso molecular de 151,17 g/mol, ponto de fusão entre 168-172 °C, pH entre 5,3 e 6,5. Apresenta características físicas de um pó branco cristalino, pouco solúvel em água a temperatura ambiente, já em água fervente sua solubilidade melhora, é solúvel em hidróxido de sódio M e facilmente solubilizado em álcool etílico. Sem água a substância contém, no mínimo, 98,0% e no máximo 101,0% de $C_8H_9NO_2$.

Figura 1: Fórmula Estrutural do Paracetamol



Fonte: Elaborado pelo autor em BIOVIA Draw.

O Paracetamol é o antipirético mais utilizado dentre os outros, especialmente por crianças e gestantes, pois em doses recomendadas, não oferece risco de uso durante a amamentação e nem é teratogênico durante a gravidez, sua solução oral é a forma mais utilizada e apropriada para uso em crianças dentre os demais antitérmicos (PEREIRA, 2018).

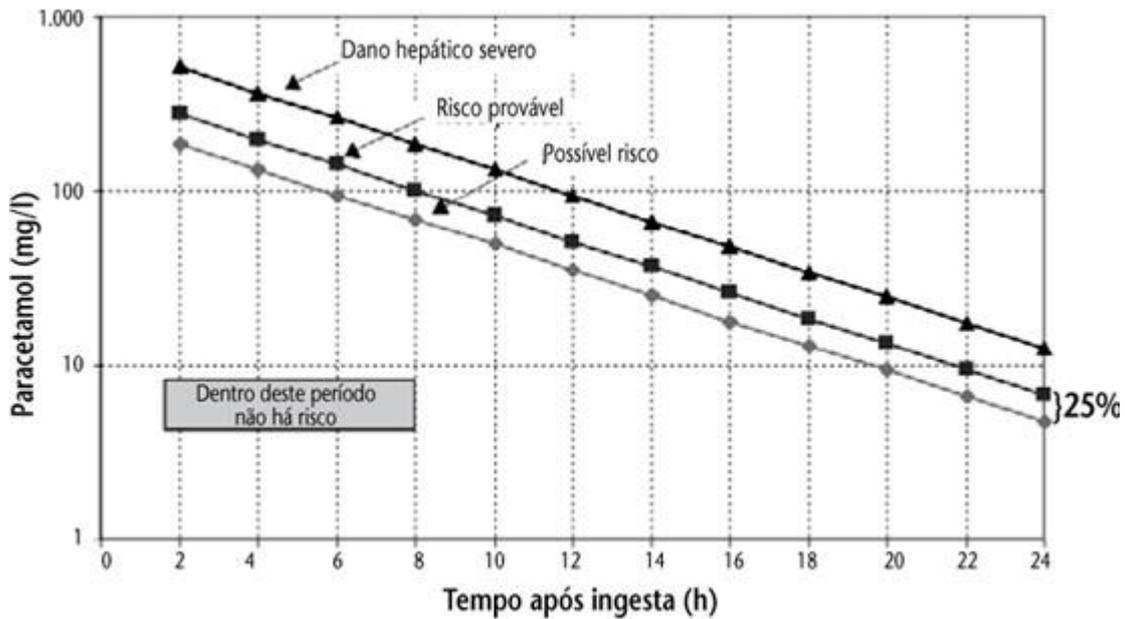
O medicamento atinge o pico plasmático após 30 a 60 minutos. Apresenta boa disponibilidade com tempo de meia vida em torno de 2 horas. Sua absorção é melhor no intestino delgado onde ocorre por difusão passiva, já no estômago a absorção é muito baixa, ocorrendo esvaziamento gástrico a maior parte do fármaco segue para o duodeno. A via hepática é a principal via de metabolização que acontece por meio de três diferentes mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (principal via em adultos), sulfatação (principal via em crianças) e oxidação (BORGES *et al.*, 2018).

Apesar de ser considerado seguro, o Paracetamol é um dos principais causadores de insuficiência hepática aguda, principalmente em crianças. O fato pode ser explicado por o medicamento ser isento de prescrição, de fácil aquisição, por pouco conhecimento sobre os riscos de uso, que por muitas vezes é administrado em doses acima do recomendado, o que sugere que o controle de qualidade do medicamento pode ser uma ferramenta de prevenção de intoxicações (MÜHLBAUER, 2016).

Recentemente, em maio de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) divulgou alerta sobre os riscos do uso indiscriminado de paracetamol, em todas as suas apresentações. Segundo a agência reguladora, isso pode levar a eventos adversos graves, incluindo hepatite medicamentosa e morte. O paracetamol vem sendo utilizado para aliviar sintomas de eventos adversos pós-vacinais na imunização do COVID-19, como febre e dores de cabeça. Entretanto, a utilização incorreta pode causar eventos adversos graves, com desfecho fatal quando o uso é prolongado ou acima da dose máxima diária.

Sebben e colaboradores (2010) há 11 anos, já mostravam dados que revelavam o número crescente de intoxicações por Paracetamol, seu estudo abordou sobre a análise da concentração sérica de paracetamol na avaliação do risco de hepatotoxicidade e dano hepático utilizando o nomograma de Rumack-Matthew, que indica a administração do antídoto n-acetilcisteína, segundo a concentração plasmática de paracetamol relacionada com o intervalo transcorrido desde a ingestão do medicamento até a coleta do sangue.

Figura 2: Ilustração do Nomograma de Rumack-Matthew.



Fonte: SEBBEN *et al.*, 2010.

2.1.1 Paracetamol comprimidos

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas de formato variável, geralmente são obtidos pela compressão do fármaco junto com adjuvantes específicos (excipientes) no maquinário adequado. Essa apresentação farmacêutica apresenta muitas vantagens tanto para a indústria quanto para o paciente, tais como simplicidade e economia na preparação, estabilidade físico-química, precisão de dosagem, fácil administração e manuseio. Os testes contidos na Farmacopeia para avaliar a qualidade dos comprimidos de Paracetamol são: teste de identificação, avaliação das características (determinação de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e uniformidade de doses unitárias), teste de dissolução, ensaios de pureza, testes de segurança biológica (contagem do número total de micro-organismos mesófilos e pesquisa de micro-organismos patogênicos), doseamento de teor de princípio ativo, rotulagem, embalagem e armazenamento (BRASIL, 2019a; KRAUSER *et al.*, 2020).

Para realizar o teste de identificação sugere-se comparar o comportamento da SQR (substância química de referência) Paracetamol com a amostra teste que pode ser realizado observando a quantidade de luz absorvida na espectrofotometria ou cromatografia. Na avaliação das características é determinado o peso médio onde é possível avaliar a uniformidade de peso de cada comprimido, o teste de friabilidade avalia a resistência do comprimido a impactos, no teste de desintegração é verificado o tempo necessário para

desintegração do comprimido, já o teste de dureza determina a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Para verificar se a concentração do medicamento está correta fazemos o doseamento de teor do princípio ativo, enquanto que no teste de uniformidades de doses unitárias é feito doseamento do princípio ativo por dose. O teste de dissolução avalia a quantidade de princípio ativo que será dissolvida no estômago. Nos ensaios de pureza são avaliadas as quantidades aceitáveis de impurezas como metais pesados, cloretos, sulfatos e ferro. E existem ainda testes de segurança microbiológica onde são realizadas análises que verificam a presença de fungos e bactérias e posterior identificação destes. Na rotulagem, observa-se a conformidade com a legislação vigente, já a embalagem e armazenamento deverá conservar o medicamento ao abrigo da luz (BRASIL, 2019a; BARRETO, 2017).

2.1.2 Paracetamol gotas (Solução oral)

A outra forma muito utilizada é a solução oral para administração em gotas. Essa forma farmacêutica tem maior homogeneidade na dose, melhor biodisponibilidade e absorção mais rápida que as formas sólidas. Porém estas têm menor estabilidade físico-química e maior suscetibilidade à contaminação microbiológica que pode ser induzida pela água, matéria prima, material das embalagens e até mesmo na manipulação pessoal. Desta forma os testes de controle de qualidade dessas formas verificam o grau de pureza das substâncias ou a potência do produto, avaliando também a segurança, eficácia, estabilidade. Nas análises são feitos testes de identificação, avaliação das características (determinação de volume, teste de gotejamento e pH), ensaios de pureza, testes de segurança biológica (contagem do número total de micro-organismos mesófilos e pesquisa de micro-organismos patogênicos), doseamento, rotulagem, embalagem e armazenamento (BRASIL, 2019a; TESCAROLLO, 2020).

Alterações no pH podem afetar a estabilidade da solução e conseqüentemente solubilidade e farmacocinética, através do teste de determinação de pH é possível avaliar a estabilidade da solução. O teste de gotejamento é destinado a determinar a quantidade de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota que são acondicionadas em frascos com dispositivo dosador integrado de forma a uniformizar as doses. Já o doseamento quantifica o teor de princípio ativo na solução, determinando a concentração do conteúdo da amostra. Nas análises de aspectos visuais são observadas as características físicas da solução que pode dar indícios sobre sua estabilidade e aceitação pelo paciente durante o uso. A determinação do

volume avalia eficiência do envase e conformidade com quantidade de conteúdo declarado condições de acondicionamento e estocagem (BRASIL, 2019a; DIAS, 2018).

2.2 Aquisições de medicamentos na rede pública

No serviço público, as aquisições aos produtos farmacêuticos podem ser realizadas por meio de licitação. Onde esta deverá obedecer a critérios técnicos e legais. O que diferencia as modalidades de licitação é o preço estimado de compras. Os processos de regulamentação farmacêutica estabelecidos pela ANVISA colaboram para o acesso a serviços de saúde pública de qualidade, por meio de conformidade sobre padrões de qualidade, segurança e efetividade dos medicamentos (BIANCHIN *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, frequentemente foram realizadas suspensões e apreensões de medicamentos reprovados em testes de controle de qualidade no Brasil por intermédio da ANVISA. A autarquia suspendeu a distribuição, comercialização e uso do medicamento Albendazol 400mg lote nº 14G79R, fabricado em 08/2014, válido até 08/2016, fabricado pela empresa Prati Donaduzzi & Cia Ltda. O lote demonstrou resultados insatisfatórios no ensaio de dissolução (BRASIL, 2016). No ano seguinte o lote 16H12 do medicamento Paracetamol 500mg da mesma empresa também foi suspenso em razão do produto apresentar resultado insatisfatório para o ensaio de aspecto (BRASIL, 2017a). Ainda em 2017 mais um lote de Paracetamol apresentou resultado insatisfatório no ensaio de doseamento de princípio ativo, o lote 8417A do medicamento TYLEMAX (Paracetamol), solução oral, 200 mg/mL da empresa Natulab Laboratório S/A foi interdito como medida cautelar (BRASIL, 2017b).

Outro fato que torna a situação mais preocupante é a suposição da OMS de que até 30% dos medicamentos vendidos na Ásia, África e na América Latina são falsificados. Esses medicamentos podem não conter princípio ativo, conter um princípio ativo diferente daquele informado no rótulo, conter em sua fórmula substâncias tóxicas, apresentar concentração ou dosagem incorreta, entre outras situações que podem causar danos à saúde (JUNIOR, *et al.*, 2019).

Nos anos 1990 o SUS foi vítima de sua própria fragilidade onde hospitais públicos e privados, contratados ou conveniados, adquiriram medicamentos falsificados ou adulterados de empresas produtoras ou atacadistas ilegais ou fraudulentas. Com a criação da ANVISA e do SNVS (Sistema Nacional de Vigilância Sanitária) e com o apoio aos órgãos estaduais e municipais foram observadas melhorias na estrutura e funcionamento do sistema, bem como

no reconhecimento da área enquanto tema emergente na pesquisa e no ensino em Saúde Coletiva, porém diversos problemas ainda dificultam estruturação concreta do SNVS (SILVA, *et al.*, 2018).

Ações de fiscalização conjunta entre a ANVISA e a Polícia Federal entre os anos de 2007 a 2011 revelaram um significativo aumento do crime de falsificação de medicamentos em várias partes do território nacional. O número de medicamentos falsificados encaminhados à perícia aumentou mais de 200,0% entre janeiro de 2007 a dezembro de 2009. E posteriormente, até setembro de 2010 esse aumento foi superior a 100,0% (PONTE; GONÇALVES, 2018).

A problemática também envolve a conformidade entre a qualidade de medicamentos de referência comparados a genéricos e similares já que existe uma busca do governo pela contenção de custos nos orçamentos crescentes da saúde, o SUS (Sistema Único de Saúde) é um importante comprador de genéricos e similares (COLOMBO, *et al.*, 2016).

As diferenças entre estes medicamentos é que os medicamentos de referência são fármacos inovadores, cuja eficiência, garantia e qualidade foi comprovada cientificamente no ato do registro. Em geral estão sendo comercializados há bastante tempo e apresenta nome comercial conhecido na sua embalagem. Já os genéricos possuem princípio ativo, dosagem, apresentação, posologia e qualidade iguais ao de referência, apresentam a tarja amarela contendo a letra “G” e nome do princípio ativo na sua embalagem. Os similares têm o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, modo de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentam prazo de validade, embalagem, rotulagem, tamanho e forma dos produtos diferentes do de referência, nem todos têm comprovação de bioequivalência com o de referência, a ANVISA dispõe de uma lista atualizada com os medicamentos similares que passaram por testes de bioequivalência, apenas estes podem ser intercambiáveis com o medicamento de referência (XAVIER, *et al.*, 2019).

Figura 3: Comparação do medicamento de referência ao genérico e ao similar.

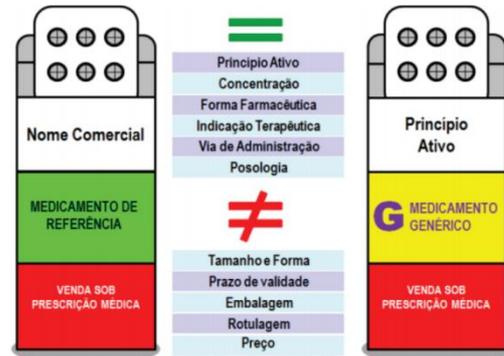
Comparações

Similar x Referência



Fonte: <http://medicamentogenerico.com.br>

Referência x Genérico



Fonte: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170596>

Fonte: Compilação do autor.

Portanto o presente trabalho tem como objetivo verificar a qualidade do Paracetamol em comprimidos e solução oral distribuídos na rede pública de saúde do município de Fortaleza - CE em comparação com o medicamento de referência. O estudo se justifica tendo em vista a alta demanda de uso do medicamento em função da pandemia por Covid-19, o fácil acesso ao medicamento, o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos, além do mesmo integrar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) na atenção básica à saúde.

3. METODOLOGIA

O estudo é uma pesquisa de finalidade básica estratégica, com objetivos descritivo e exploratório, realizado com abordagem quantitativa, com método hipotético-dedutivo e executado por meio de levantamento bibliográfico e experimental. Primeiramente, foi realizada uma pesquisa teórica sobre o perfil do controle de qualidade físico-químico do Paracetamol onde a Farmacopeia Brasileira e trabalhos acadêmicos foram utilizados para o desenvolvimento da bibliografia.

As amostras de Paracetamol foram adquiridas, por doação, em Postos de Saúde da Família (PSF) e Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) de Fortaleza - CE no período de julho de 2020 a Maio de 2021, por motivos éticos, as unidades de coleta não foram mencionadas neste trabalho. Amostras do mesmo fabricante também foram adquiridas para análise de lote completo, uma vez que a alta demanda da pandemia por Covid-19, não permitiu a retirada de amostras suficientes para os testes, e por os medicamentos serem adquiridos não foi necessário passar por comitê de ética.

Foram analisadas e comparadas ao medicamento de referência as amostras de solução oral 200 mg/mL pertencentes a dois lotes: 8992, do medicamento similar Tylemax fabricado pelo laboratório Natulab®, e PC20C063, do medicamento genérico fabricado por a indústria farmacêutica Farmace® e de comprimidos genéricos de 500 mg da indústria Prati Donaduzzi®, pertencentes a dois lotes diferentes, 200171 e 20B020. As amostras do medicamento de referência Tylenol gotas® 200 mg/mL lote: AN9370 e Tylenol® comprimidos 500 mg lote: AN8591, ambos fabricados pela companhia farmacêutica Janssen-Cilag, foram adquiridas em farmácia comercial. Os ensaios foram realizados de acordo com as metodologias preconizadas na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019).

Vale salientar que não foram executados todos os testes preconizados pela Farmacopeia brasileira 6ª Ed. e alguns foram feitos com quantidades inferiores devido à baixa disponibilidade desta forma farmacêutica nestas unidades em função da pandemia. Todos os ensaios foram realizados no laboratório de Técnicas Farmacêuticas da Unifametro (Campus Conselheiro Estelita) localizado em Fortaleza - CE.

3.1 Controle de qualidade dos comprimidos de paracetamol

3.1.1 Determinação do peso médio

Utilizando balança analítica da marca Bel Engineering® e modelo M214A, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada lote, e determinou-se o peso médio, de acordo com a equação: $pm = \frac{\text{peso total}}{20}$, com os valores obtidos, foram calculados o coeficiente de variação ou Desvio Padrão Relativo (DPR %) das médias. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6º Ed. não mais do que duas das vinte unidades pesadas podem ter valores superiores ou inferiores a faixa de variação aceitável que é de $\pm 5\%$ (para comprimidos acima de 250 mg) e nenhuma unidade poderá ter o dobro dos valores da faixa de variação.

3.1.2 Determinação da friabilidade

Para determinar a friabilidade, 10 comprimidos de paracetamol foram pesados e introduzidos individualmente no cilindro de acrílico do friabilômetro Ethiktechnology® modelo 300. Após o equipamento efetuar 100 rotações durante 4 minutos a velocidade de 25 rotações por minuto, os comprimidos foram retirados, em seguida foi feita a limpeza do pó residual na superfície dos comprimidos e realizada uma nova pesagem. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. são aprovados os comprimidos com uma perda igual ou inferior 1,5% do seu peso, o teste se aplica unicamente a comprimidos não revestidos.

3.1.3 Determinação da dureza

O teste de dureza foi realizado utilizando durômetro digital modelo 298 DGP de marca Ethiktechnology®, primeiramente a escala do tipo de força do aparelho foi ajustada para Newtons, após isso foram inseridos os comprimidos de paracetamol individualmente e anotada a força necessária para esmagar cada comprimido e calculado a média dos valores para cada amostra e DPR %. Conforme a Farmacopeia 6ª Ed. nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 30N.

3.1.4 Teste de desintegração

O teste de desintegração foi feito por meio da utilização de um aparelho desintegrador modelo 301 AC da marca Ethiktechnology®, com água destilada como líquido de imersão,

mantida a 37°C. Os comprimidos de paracetamol foram introduzidos nos tubos da cesta, após isso foi adicionado um disco em cada tubo. De acordo com a Farmacopéia 6° Ed. a cesta deve ser introduzida e retirada do líquido de imersão repetidas vezes, até a desintegração do comprimido, que deverá ocorrer em no máximo 30 minutos.

3.2 Controle de qualidade de paracetamol solução oral

3.2.1 Aspecto

As amostras foram homogeneizadas, um volume aproximado de 50 mL de solução foi transferido para um béquer onde o aspecto de cada amostra foi observado. Trata-se de um teste de caráter informativo no qual a solução deve apresentar-se límpida, transparente, isenta de partículas visíveis.

3.2.2 Determinação de volume

Para o teste foram utilizadas uma balança analítica marca Bel Engineering®, modelo M214A, e uma estufa marca Odontobras, modelo 1.3. Foram separadas 10 unidades de solução oral de paracetamol, pesados individualmente os frascos cheios, após o conteúdo ser retirado, os frascos e tampas foram lavados com água destilada e, em seguida com álcool etílico. Os frascos foram colocados na estufa até secar completamente, após isso, foram pesados vazios, a diferença entre as duas pesagens representou o peso do conteúdo. Para calcular os volumes foi utilizada a equação: $v = \frac{m}{p}$, em que “v” representa o volume do conteúdo, “m” o peso e “p” a densidade da massa. Após obter o volume de cada unidade, foi calculado o volume médio das amostras através da expressão: $vm = \frac{\text{volume total}}{10}$. Segundo a Farmacopeia 6° Ed. o volume individual de nenhuma unidade pode ser inferior a 95% ou superior a 110% do volume declarado, bem como o volume médio não pode ser inferior ao volume declarado.

3.2.3 Teste de gotejamento

O gotejamento foi feito com frasco invertido, conforme instruções declaradas pelo fabricante, favorecendo ao fluxo por gravidade sem qualquer tipo de pressão adicional. Foram separadas 10 unidades de cada amostra em ambiente com temperatura controlada 20-22°C.

Foi determinada a massa correspondente a 1 mL, conforme declarado pelo fabricante, para testar amostras que não haviam essa declaração, foram utilizadas 20 gotas. Em seguida foi calculado o número de gotas por mililitro para cada unidade testada (N_t) segundo a equação:

$$N_t = \frac{(N_1 \times p)}{m_i}$$

Onde, " N_t " representa o número de gotas por mililitro para cada unidade testada, " N_1 " o número de gotas declaradas por mL ou 20 gotas se não declarado, " p " densidade de massa do produto em g/mL, e " m_i " a massa, em g, correspondente ao número de gotas utilizado no teste. De acordo com a Farmacopeia 6° Ed. cada unidade testada deve estar situada entre 85,0% e 115,0% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo (DPR) não é maior que 6,0%.

3.2.4 Determinação do pH das amostras de solução oral de paracetamol

Para determinar o pH das amostras foi utilizado um pHmetro digital de bancada modelo PHS-3E e marca Phtek. Inicialmente o eletrodo foi lavado com água destilada e enxugado com papel apropriado, foi feita a calibração do aparelho com tampão a pH 4 e 7, introduzindo-se o eletrodo em uma alíquota de 20 mL padrão. A Farmacopeia 6° Ed. descreve que o pH deve ser determinado na solução saturada, ou seja, diretamente na amostra, em três leituras sucessivas, onde o pH deve ficar entre 3,8 e 6,5 e não deve variar mais do que 0,05. Após cada leitura o eletrodo é lavado e conservado em KCL (cloreto de potássio).

3.2.5 Avaliação de densidade

Para realização de alguns dos testes se faz necessário saber a densidade do produto. Para tal foi utilizado um picnômetro de 50 mL com termômetro e uma balança de precisão modelo Mark 1300 da marca Bel Engineering®. Inicialmente o picnômetro vazio foi pesado, e em seguida a amostra foi colocada no picnômetro até a sua capacidade volumétrica máxima, após isso, verificamos o peso do picnômetro cheio a 20°C, a diferença entre as duas pesagens representou a massa do líquido. A densidade de cada amostra foi obtida através da equação:

$$d = \frac{m}{v}$$

Onde, " m " representa a massa, " d " a densidade e " v " o volume.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Testes de controle de qualidade com o paracetamol

A garantia da qualidade é uma ferramenta muito importante para qualificar fornecedores e monitorar o processo de compra dos medicamentos, a falta de qualidade destes pode implicar em sérias complicações à condição de saúde do paciente, e seu caráter vai além do comercial, pois envolve aspectos legais, éticos e morais (LOMBARDO; ESERIAN, 2017).

No entanto, no Brasil existem vários trabalhos publicados onde se observou que algumas amostras foram reprovadas em testes de controle de qualidade como friabilidade, peso médio e teor, inconformidades como estas podem comprometer a eficácia e segurança do medicamento (GOMES *et al.*, 2020).

Dentre os trabalhos publicados, vale destacar os que utilizaram amostras distribuídas por órgãos públicos como o de Macêdo (2015), o mesmo constatou que suas amostras estavam fora dos padrões estabelecidos nos testes de friabilidade e teor. Os testes de Hackenhaar (2016) demonstraram inconformidades na avaliação da uniformidade de doses unitárias apresentando uma variabilidade significativa entre as doses, comprometendo a uniformidade destas.

4.1.2 Teste para comprimidos

Tabela 1: Peso médio (PM), friabilidade (FR), dureza (DZ) e desintegração (DS).

Resultados dos Testes para Comprimidos de Paracetamol							
Medicamento	Lote	PM (mg)	DPR (%)	FR (%)	DZ (N)	DPR (%)	DS (S)
Referência	AN8591	619,8 ± 0,0049		0,03%	105,66 ± 2,12		420
Genérico	200171	541,5 ± 0,0043		0,53%	163,66 ± 29,34		300
Genérico	20B020	539,1 ± 0,0036		0,36%	132,16 ± 22,98		300

Fonte: Dados da pesquisa

Durante o processo de compressão, os comprimidos passam por ajuste de peso, a fórmula do medicamento e sua forma farmacêutica precisam estar proporcionais ao peso individual, essa proporção irá influenciar concentração de princípios ativos em cada unidade (ANDRADE, 2019).

Após coleta dos valores de pesos individuais de cada amostra e cálculo do peso médio, foi observado o limite de variação para cada amostra testada. A Farmacopeia 6° Ed. preconiza

que comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, superiores a 250 mg, podem variar em até $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, onde podem ser toleradas até 2 unidades fora dos limites, porém, nenhuma poderá ficar acima ou abaixo do dobro das porcentagens de limite de variação. Os resultados da Tabela 1 demonstram que todas as amostras testadas estão em conformidade com este parâmetro.

Observa-se que o medicamento de referência Tylenol®, possui o maior peso médio comparado aos outros dois medicamentos, provavelmente por este ser revestido e apresentar maior volume de excipientes. O desvio padrão relativo dos pesos dos comprimidos analisados apresentaram valores iguais ou menores que 0,0049%, que demonstra homogeneidade nos processos de compressão dos comprimidos. Estes resultados vão de encontro aos de Martinez e colaboradores (2020), que ao avaliar a qualidade comprimidos de hidroclorotiazida obtidos no Sistema Único de Saúde de Londrina – PR chegaram a resultados semelhantes, que se encontram dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia 6° Ed.

O ensaio de friabilidade e dureza permitem avaliar os comprimidos quanto à resistência ao atrito mecânico com garantia de que este permaneça íntegro e intacto durante processos como acondicionamento, emblistagem e transporte (FISCHER; JAHN, 2020).

O teste de friabilidade demonstrou que a maior perda entre as amostras testadas foi de 0,5284%, estando, portanto, todas as amostras aprovadas por se apresentarem dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopeia 6° Ed., em que permite perda igual ou inferior a 1,5%. Resultados similares a esses foram encontrados por Jesus e colaboradores (2020) por meio de ensaios físico-químicos comprimidos de nimesulida com β -ciclodextrina (Maxsulid®) e sem β -ciclodextrina (Nisulid®) em Sergipe, em seus testes a perda maior foi de 1,37%, resultados que aprovam a qualidade para o teste.

Conforme a Farmacopeia o teste de dureza é de caráter informativo, neste a força necessária para romper o comprimido deve ser superior a 30 Newtons (N), portanto conforme a tabela 1, todas as amostras foram aprovadas no ensaio. Da mesma forma, a dureza também foi aprovada no trabalho de Silva e colaboradores (2020) que testou amostras de Atenolol 25 mg adquiridas em diferentes estabelecimentos comerciais da cidade de Maringá, no Paraná, no teste todos os comprimidos se romperam com uma força superior a 30 N, que é a força mínima necessária para o rompimento de um comprimido não revestido.

Ao ser engolido, o comprimido passa por atritos devido aos movimentos realizados no trajeto boca, estômago e intestino, o desintegrador, simula o processo, mergulhando o

comprimido em líquido e realizando movimentos ascendentes e descendentes (BERTOL, *et al.*, 2020). No teste de desintegração também foi observada a conformidade com as especificações da Farmacopeia 6^o Ed., esta infere que, para aprovação, os comprimidos deveriam se desintegrar completamente antes de 30 minutos, como pode ser observado na tabela 1, todas as amostras se desintegraram dentro deste limite, portanto estão em conformidade com esse parâmetro. Em uma análise semelhante, o trabalho de Pereira e colaboradores (2020) revelou resultado como este, a hidroclorotiazida 25 mg adquirida em farmácia comercial na cidade de Maringá-PR também desintegrou em menos de 30 minutos no teste, estando dentro dos parâmetros da Farmacopeia.

4.1.2 Controle de qualidade da solução oral de paracetamol

Tabela 2: Volume médio em porcentagem (VM), pH, densidade e média do número de gotas por mililitros em cada unidade testada (Nt)

Resultados dos Testes - Solução oral de Paracetamol					
Medicamento	Aspecto	VM (%) DPR (%)	pH DPR (%)	Densidade (g/mL)	Nt (média em gotas/mL) DPR (%)
Tylenol (Referência)	Límpido, amarelo escuro, transparente e isento de partículas.	101,8 ± 0,06	6,5 ± 0,07	1,1628	16,11 ± 0,93
Paracetamol Farmace (Genérico)	Límpido, amarelo ligeiramente escuro, transparente e isento de partículas.	98,7 ± 0,27	6,2 ± 0,03	1,1419	14,87 ± 0,69
Tylemax Natulab (Similar)	Límpido, amarelo claro, transparente e isento de partículas.	102,6 ± 0,09	5,6 ± 0,09	1,1607	25,04 ± 0,88

Fonte: dados da pesquisa.

Apesar de não haver especificação Farmacopeica para este parâmetro, através da avaliação do aspecto físico de uma solução oral é possível observar se existem contaminações visíveis a olho nu que podem indicar falhas no processo de produção. As amostras analisadas apresentaram homogeneidade, ausência de partículas estranhas e coloração característica, como mostra a tabela 2.

De acordo com Farmacopeia 6^o Ed. o teste de determinação de volume é requerido para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única. Na análise, apenas o Paracetamol genérico produzido na Farmace® não demonstrou conformidade com as especificações Farmacopeicas, este apresentou volume médio inferior ao declarado e uma das unidades com 93,80% do volume declarado. O volume médio não deve ser inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas deve ser inferior a 95,0% do volume declarado.

Através da determinação da densidade pode-se verificar se a amostra atende aos critérios especificados pelo fabricante e assim avaliar possíveis adulterações do produto. As amostras permaneceram com densidade na faixa de 1,1419g/mL a 1,1628g/mL. O parâmetro é considerado informativo, pois a Farmacopeia Brasileira não traz especificações a seu respeito.

O teste de pH é um importante fator para certificar a qualidade da solução, pois o parâmetro está diretamente relacionado à estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo, a falta de estabilidade do fármaco pode induzir a sua decomposição, reduzindo a eficácia e segurança do tratamento (FONSECA; MAGALHÃES; MESQUITA, 2020). No teste todas as amostras demonstraram conformidade com a Farmacopeia Brasileira 6^o Ed., a qual estabelece que soluções de Paracetamol devam ser formuladas na faixa de pH de 3,8 a 6,5.

Segundo a Farmacopeia 6^o Ed. o teste de gotejamento determina a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado. É necessário conhecer o número declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota.

No ensaio, somente a amostra do medicamento similar Tylemax demonstrou não conformidade de acordo com a determinação do número de gotas por mililitro, onde todas as unidades testadas do medicamento obtiveram quantidades superiores ao limite máximo de 115%. Contudo, apesar da inconformidade apresentada, o teste mostra-se inconclusivo, pois,

para casos que apresentem resultados como estes se recomenda a repetição do teste com mais 20 unidades da amostra. Costa e Lopes (2016) encontraram resultados semelhantes em seu trabalho que testou a qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/mL comercializados em Gurupi – TO, algumas unidades de uma de suas amostras demonstraram quantidade inferior ao limite mínimo de 85%, as autoras inferem que a inconformidade com o teste compromete a posologia e pode gerar prejuízos na terapêutica.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho objetivou avaliar a qualidade de comprimidos e solução oral de Paracetamol, além de realizar a comparação da qualidade dos medicamentos distribuídos por órgãos públicos ao medicamento de referência. A partir dos resultados obtidos foi possível concluir que as amostras de comprimidos obtiveram resultados satisfatórios nos testes avaliados, contudo duas amostras de solução oral, distribuídas por órgãos públicos apresentaram inconformidades em testes de gotejamento e volume médio. Embora seja necessário complementar os estudos com a repetição de tais testes, além de acrescentar outros não realizados como a avaliação da pureza, teor e análise microbiológica, existe a necessidade de uma atenção especial para aperfeiçoar o controle de qualidade nas indústrias assim como da utilização da ferramenta no processo de aquisição de medicamentos por órgãos públicos, sugere-se a otimização do processo de aquisição, intensificação do controle de qualidade e fiscalização mais rigorosa por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de forma que as boas práticas de fabricação dos medicamentos sejam cumpridas, resultando na preservação da segurança e eficácia dos mesmos. Pois apesar dos medicamentos passarem por testes de controle de qualidade nas indústrias, pesquisas vêm relatando diversos problemas em relação à qualidade dos mesmos, ao ponto de interferir na eficácia ou até mesmo provocar danos à saúde.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, V. F.; PEREIRA, D. B. S.; MELO, C. C. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. **Brazilian Journal of health and Pharmacy**, Montes Claros-MG, v. 1, n. 2, p. 33-39, 26 abr. 2019. Disponível em: <<http://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/76>>. Acesso em 11 jun. 2021.

ANVISA (Brasil). ANVISA ALERTA PARA OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DE PARACETAMOL. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**, [s. l.], 27 maio 2021. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=anvisa-alerta-para-os-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=6276768&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content>. Acesso em 11 jun. 2021.

BERTOL, C. D.; DE FREITAS, A. R.; ZANANDREA, T.; ARESI, N.; ANZOLIN, A. P.; ROSSATO-GRANDO, L. G. MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CINARIZINA COMO PROPOSTA DE MONOGRAFIA FARMACOPEICA. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S. l.], v. 17, n. 1, 2020. DOI: 10.5216/ref.v17.49377. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/49377>>. Acesso em 10 jun. 2021.

BARRETO, L. C. B. **CONTROLE DE QUALIDADE DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DO PARACETAMOL**. Orientador: Antônio J. dos Santos Júnior. 2017. 46 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Engenharia Química) - UNIFOR – MG, FORMIGA – MG, 2017. Disponível em: <<https://repositorioinstitucional.uniformg.edu.br:21074/xmlui/handle/123456789/525>>. Acesso em 8 out. 2020.

BIANCHIN, M. D. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 491-498, fev. 2012. Disponível em

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000200022&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 09 out. 2020.

BORGES, R. S. *et al.* AVANÇOS QUÍMICOS NO PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS DO PARACETAMOL. **Química Nova**, Belém, PA, v. 41, n. 10, p. 1167-1177, 3 set. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170282>>. Acesso em 25 out. 2020.

BRASIL. Resolução nº- 376, de 15 de fevereiro de 2016. Diário oficial da união. Dispõe sobre a suspensão da distribuição, comercialização do lote nº 16H12A do medicamento Albendazol 400mg. p.29, 2016.

BRASIL. Resolução nº- 1.777, de 30 de junho de 2017. Diário oficial da união. Dispõe sobre a suspensão da distribuição, comercialização do lote nº 14G79R do medicamento genérico paracetamol 500 mg comprimidos. p.28, 2017a.

BRASIL. Resolução nº- 464, de 20 de fevereiro de 2017. Diário oficial da união. Dispõe sobre a interdição cautelar do lote nº 8417^a do medicamento Tylemax (Paracetamol), p.1, 2017b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. v. 2, 6^a. ed. Ministério da Saúde. Brasília: Anvisa, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**, Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. p. 160.

COLOMBO, K. R. *et al.* TESTES FÍSICO-QUÍMICOS EM COMPRIMIDOS DISTRIBUÍDOS NA SAÚDE PÚBLICA. **Revista Thêma et Scientia**, Cascavel - PR, v. 6, ed. 2, p. 152-163, 2016. Disponível em: <<http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/372>>. Acesso em 21 mar. 2021.

DIAS, W. W. A. **CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DOS MUNICÍPIOS DE LAGARTO E ARACAJU- SE**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, [S. l.], 2018. Disponível em: <<https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/8877>>. Acesso em 9 out. 2020.

GOMES, N. D. B. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 7, p. 172-182, 2020. Disponível em: <https://www.academia.edu/44726032/Avalia%C3%A7%C3%A3o_da_qualidade_f%C3%AAsico_qu%C3%ADmica_de_comprimidos_de_hidroclorotiazida_estudo_comparativo_entre_medicamentos_de_refer%C3%A2ncia_gen%C3%A9rico_e_similar>. Acesso em 21 mar. 2021.

HACKENHAAR, D. M. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS HIPOGLICEMIANTE DISPENSADOS NA FARMÁCIA MUNICIPAL DE SANTA CRUZ DO SUL - RS**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Santa Cruz do Sul, [S. l.], 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11624/1449>>. Acesso em 9 out. 2020.

Krauser, D. C. *et al.* **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA PÚBLICA DO NOROESTE DO RIO GRANDE DO SUL**. **Revista Contexto & Saúde**, v. 20, n. 38, p. 94-100, 30 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/9352>>. Acesso em 09 out. 2020.

JESUS, M. O. *et al.* **ESTUDO COMPARATIVO DO CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS COMPLEXADOS E NÃO COMPLEXADOS DE NIMESULIDA COM B-CICLODEXTRINA**. **Infarma - Pharmaceutical Sciences**, [SI], v. 32, n. 4, pág. 353-365, dec. 2020. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2738>>. Acesso em 10 de junho de 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e4.a2020.pp353-365>.

JÚNIOR, O. A. S. *et al.* **FALSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: A IMPORTÂNCIA DA RASTREABILIDADE NO CONTROLE**. **Anais dos Cursos de Pós-Graduação Lato Sensu UniEVANGÉLICA**, [s. l.], v. 3, ed. 1, p. 221-233, 2019. <Disponível em: <http://anais.unievangelica.edu.br/index.php/latosensu/article/view/4522>>. Acesso em 21 mar. 2021.

LEVANTAMENTO mostra como o medo da Covid-19 impactou venda de medicamentos: NOTÍCIAS DO CFF. *In: Comunicação do CFF*. [S. l.], 30 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5747>>. Acesso em 6 maio 2021.

LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Revista de Administração em Saúde**, São Paulo - SP, v. 17, n. 67, p. 14-28, 24 maio 2017. DOI <http://dx.doi.org/10.23973/ras.67.28>. Disponível em: <<https://cqh.org.br/ojs-2.4.8/index.php/ras/article/view/28>>. Acesso em 11 jun. 2021.

LOPES, J. C.; COSTA, T. M. Controle de qualidade de soluções orais de dipirona sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. **Revista Amazônia Science & Health**, Gurupi - TO, v. 4, n. 4, p. 3-11, 29 dez. 2016. DOI 10.18606/2318-1419/amazonia.sci.health.v4n4p3-11. Disponível em: <<http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/1362>>. Acesso em 11 jun. 2021.

LOVATO, H. L; COMARELLA, L. **QUALITY OF PILLS SUPPLIED IN PUBLIC HEALTH SYSTEM IN BRAZIL: A SHORT REVIEW**. **Visão Acadêmica**. v. 16, n.1, pg. 139-152, 2015. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/40089>>. Acesso em 9 out. 2020.

MACÊDO, I. S. V. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE ENALAPRIL DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA BÁSICA DO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**. 2015. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - UFCG, Campina Grande - PB, 2015. Disponível em:

<<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/9087>>. Acesso em 9 out. 2020.

MARTINEZ, R. M. *et al.* Controle de qualidade e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, [S.l.], v. 36, n. 71, p. 25-39, dez. 2020. ISSN 2596-2809. Disponível em:

<<http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistatest/article/view/961>>. Acesso em 10 jun. 2021.

MONTEIRO, M. A. *et al.* Vigilância Sanitária de Produtos e Falsificações no Combate à Covid-19: Cloroquina e Demais Produtos. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba - PR, v. 3, ed. 4, p. 8357-8370, 2020. DOI 10.34119/bjhrv3n4-090. Disponível em:

<<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/13308>>. Acesso em 21 mar. 2021.

MÜHLBAUER, M. PARACETAMOL, UM AINE PARTICULAR. **Ciência Atual**, Rio de Janeiro - RJ, v. 7, n. 1, p. 02-10, 31 maio 2016. Disponível em:

<<http://www.cnad.edu.br/revista-ciencia-atual/index.php/cafsj/article/view/133>>. Acesso em 3 jun. 2021.

PEREIRA, F. S. *et al.* ANÁLISE DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS E SIMILARES DE HIDROCLOROTIAZIDA. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba-PR, v. 6, n. 6, p. 38499-38512, 23 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-408>. Disponível em:

<<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/12110>>. Acesso em 11 jun. 2021.

PEREIRA, M. A. M. Mecanismo de Hepatotoxicidade do Paracetamol. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, [S. l.], p. 6-62, 1 mar. 2018. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/114357/2/278761.pdf>>. Acesso em 3 jun. 2021.

PONTE, A. C.; GONÇALVES, F. M. A FALSIFICAÇÃO, CORRUPÇÃO, ADULTERAÇÃO OU ALTERAÇÃO DE MEDICAMENTOS. UM PROBLEMA GLOBAL. O QUE O BRASIL TEM FEITO PARA A PREVENÇÃO E COMBATE. **REVISTA JURÍDICA ESMP-SP**, [s. l.], v. 14, ed. 2, p. 77-98, 2018. Disponível em:

<https://es.mpsp.mp.br/revista_esmp/index.php/RJESMPSP/article/view/385>. Acesso em 21 mar. 2021.

FISCHER, F. R.; BORTOLI JAHN, G. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO MEFENÂMICO: MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA, SIMILAR E GENÉRICO. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 14, 2020. Disponível em: <<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/s/article/view/99>>. Acesso em 11 jun. 2021.

SANTOS, H. C. *et al.* Verificação da equivalência farmacêutica de comprimidos de referência, genéricos e similares de antihipertensivos distribuídos pela rede pública de

saúde. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba - PR, p. 11350 - 11363, 10 mar. 2020.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/340516962_Verificacao_da_equivalencia_farmaceutica_de_comprimidos_de_referencia_genericos_e_similares_de_antihipertensivos_distribuidos_pela_rede_publica_de_saude>. Acesso em 22 nov. 2020.

SEBBEN, V. C. *et al.* Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**

Laboratorial, Porto Alegre - RS, v. 46, n. 2, p. 143-148, 22 fev. 2010. DOI

<https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000200012>. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/BnccpWhNZLG8xDYPFbJzk8v/?lang=pt>>. Acesso em 11 jun. 2021.

SILVA, G. A. R. Verificação da Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Referência, Genéricos e Similares de Atenolol. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba-PR, v. 6, n. 11, p. 88934-88949, 17 nov. 2020. DOI 10.34117/bjdv6n11-349. Disponível em:

<<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/19995>>. Acesso em 4 jun. 2021.

SILVA, J. A. A. *et al.* SUS 30 anos: Vigilância Sanitária. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, pág. 1953-1961, junho de 2018. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000601953&lng=en&nrm=iso>. acesso em 21 de março de 2021.

<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018236.04972018>.

SILVA, C. B. *et al.* Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro - RJ, v. 25, n. 3, p. 362-370, 10 jul. 2017. DOI

<https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030075>. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt>>. Acesso em 3 jun. 2021.

SILVA, G. A. *et al.* DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PARACETAMOL EM MEDICAMENTOS GENÉRICOS PELA TÉCNICA DE ESPECTROFOTOMETRIA UV. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, Anápolis - GO, v. 4, n. 2, p. 133-140, 22 out. 2015. Disponível em:

<<http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3351>>. Acesso em 8 nov. 2020.

TESCAROLLO, I. L. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE PARACETAMOL. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 1, p. 28-36, 25 mar. 2020. Disponível em: <<https://ensaiospioneiros.usf.edu.br/ensaios/article/view/189>>. Acesso em 09 out. 2020.

TERRES, D. R. POTENCIAL TOXICOLÓGICO DE MEDICAMENTO DE VENDA LIVRE: ÊNFASE NO PARACETAMOL. **FACIDER Revista Científica**, [S. l.], v. 1, n. 8, p. 1-15, 1 fev. 2015. Disponível em:

<<http://revista.seicesuol.edu.br/index.php/facider/article/view/135>>. Acesso em 3 jun. 2021.

TITTARELLI, R. *et al.* Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** , [S. l.], v. 1, p. 95-101, 21 mar. 2017. DOI 28379590. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379590/>>. Acesso em: 6 maio 2021.

TORRES, L. *et al.* HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL E FATORES PREDISPOANTES. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 17, n. 1, p. 93-99, 1 abr. 2019. Disponível em: <<https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/141#:~:text=Alguns%20fatores%20podem%20predispor%20uma,genes%2C%20idade%2C%20entre%20outros>>. Acesso em 8 out. 2020.

XAVIER, J. L. S. *et al.* CONHECIMENTO E UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, SIMILARES E DE REFERÊNCIA POR PACIENTES EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE MONTES CLAROS-MG. **Revista UNINGÁ**, Maringá - PR, v. 56, ed. 1, p. 197-204, 2019. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2578/1896>>. Acesso em 21 mar. 2021.