



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA – DFAL

WIZIA WANE DE ANDRADE DIAS

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E
SOLUÇÃO ORAL DE PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA
REDE PÚBLICA DE SAÚDE DOS MUNICÍPIOS DE
LAGARTO E ARACAJU- SE**

PROJETO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Lagarto-SE,

abril 2018

WIZIA WANE DE ANDRADE DIAS

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE
PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DOS
MUNICÍPIOS DE LAGARTO E ARACAJU-SE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal de Sergipe, Campus Professor Antônio Garcia Filho, como exigência para a obtenção do Diploma de Graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Msc. Marília dos Santos Bezerra

Co-orientador: Prof^o. Dr. Claudio Moreira de Lima

Lagarto- SE

Abril, 2018

WIZIA WANE DE ANDRADE DIAS

**CONTROLE DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS E SOLUÇÃO ORAL DE
PARACETAMOL DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DOS
MUNICÍPIOS DE LAGARTO E ARACAJU-SE.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Sergipe, Campus Professor Antônio
Garcia Filho, como exigência para a
obtenção do Diploma de Graduação em
Farmácia.

Orientador (a): Prof.ª Msc. Marília dos
Santos Bezerra

Co-orientador: prof.º Dr. Cláudio Moreira
de Lima

Aprovado em: 27 / 04 / 2018

Bruno dos Santos Lima

Msc. Bruno do Santos Lima

Gabriela das Graças Gomes Trindade

Msc. Gabriela das Graças Gomes Trindade

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|---|
| AINE | Anti-Inflamatório Não-esteroidal |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BPFM | Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos |
| CAF | Central de Abastecimento Farmacêutico |
| CHIK | Chikungunya |
| CLAE | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| DEN | Dengue |
| DP | Desvio Padrão |
| ETCO | Ética Concorrencial |
| NMDA | <i>N-Metil-d-aspartato</i> |
| PGE2 | Prostaglandina |
| POV | Povoado |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RENAME | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais |
| SE | Semana Epidemiológica |
| SINAN-NET | Sistema de Notificação Compulsória |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| UBS | Unidade Básica de Saúde |
| ZIKA | Zika |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 6 |
| 1.1 Situação epidemiológica da dengue, febre de chikungunya e zika no Estado de Sergipe | 6 |
| 1.2 Paracetamol | 7 |
| 1.3 Formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) e líquidas (solução oral) | 8 |
| 1.4 Aquisição de medicamentos no SUS x qualidade | 9 |
| 2 OBJETIVOS | 13 |
| 2.1 Objetivo geral | 13 |
| 2.2 Objetivos específicos | 13 |
| 3 MANUSCRITO/ ARTIGO CIENTÍFICO | 14 |
| 3.2 Controle de qualidade da solução oral de paracetamol | 21 |
| 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS | 24 |
| 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 25 |
| ANEXO | 28 |

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Situação epidemiológica da dengue, febre de chikungunya e zika no Estado de Sergipe

Dentre as três arboviroses de maior importância epidemiológica destacam-se: dengue (DEN), febre de chikungunya (CHIK) e zika vírus (ZIKA). As arboviroses são discernidas por grupo de doenças virais transmitidas por vetores artrópodes (MANIERO et al.,2016). A ocorrência e disseminação dessas doenças tem sido elevada em todo território brasileiro. No que diz respeito a DEN, a gravidade e o número de óbitos é preocupante, visto que foram confirmados no ano de 2016, 92 óbitos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) pressupõe que 2,5 bilhões de pessoas, o que correspondem a 2/5 da população mundial, estão propensas a adquirir dengue, e a cada ano acontecem cerca de 50 milhões de casos (MANIERO et al.,2016; BRASIL, 2016; BRASIL, 2017).

De acordo com os dados epidemiológicos, a epidemia de 2008 foi de maior relevância para o estado de Sergipe, sendo caracterizada como a maior epidemia do país, uma vez que, foram confirmados 25.076 casos da doença e 56 óbitos. Conforme mostra a análise da incidência de casos prováveis (número de casos por 100 mil/habitantes) em 2015, Lagarto foi uma das regiões mais atingidas, na qual foram registrados 584,16 casos, correspondendo junto com as demais cidades atingidas a 70% dos casos em Sergipe. Em 2016, a região de Aracaju apresentou incidência de 73 casos por 100 mil habitantes, aparecendo em terceiro lugar (BRASIL, 2016; BRASIL, 2016).

Com relação à febre CHIK, a incidência da doença no estado é alta desde 2015, apresentando 2.376 casos prováveis e incidência de 105,93 esse número continuou intenso desde o primeiro bimestre de 2016, exibindo 1.798 casos, e com incidência de 80,16. Já em 2016, foram registrados 220 casos prováveis de ZIKA, com incidência de 9,8 por 100 mil habitantes. Sendo notificados também nesse mesmo ano 201 casos de microcefalia associada ao vírus ZIKA (BRASIL, 2016; BRASIL, 2016). Como não existe um tratamento antiviral exclusivo para as arboviroses, o tratamento farmacológico para alívio dos sintomas, como dores e febre, consiste na utilização de anti-inflamatórios não esteroidais, a exemplo do paracetamol (MANIERO et al.,2016).

1.2 Paracetamol

O paracetamol apresenta as seguintes características físico-químicas: pó branco e cristalino inodoro, com leve sabor amargo; é pouco solúvel em água fria e éter; solúvel em água quente, metanol, etanol, dicloreto e acetato de etila, insolúvel em pentano e benzeno. Apresenta fórmula molecular $C_8H_9NO_2$ (Fig. 01), ponto de fusão entre 168-172 °C, peso molecular 151,16 g/mol, pH entre 5,3 e 6,5 e pka entre 9,0 e 9,5. Quando puro e seco, o paracetamol é estável a temperaturas inferiores a 45 °C (MARTINELLO, 2005; SOUZA, 2010).

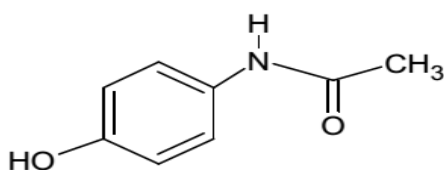


Figura 1: Estrutura química do paracetamol (N-(4-hidroxifenil)etanamida).

Peso molecular: 151,16 g/mol fórmula molecular $C_8H_9NO_2$.

Fonte: ACD/Chem Sketch

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrintestinal, atinge o pico plasmático após 40 a 60 minutos, quando a formulação é sólida, e 30 minutos para formulações líquidas. Apresenta boa disponibilidade (cerca de 60% a 95%). A via hepática é a principal via de metabolização e acontece por meio de três diferentes mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (40% a 60%), sulfatação (20% a 46%) (mais comum em crianças) e oxidação (5% a 15%) (SEBBEN et al., 2010; LOPES & MATHEUS, 2012).

O paracetamol exerce atividade antipirética devido a capacidade de bloquear a formação e liberação de prostaglandinas E no sistema nervoso central (SNC). Essas prostaglandinas são produzidas por pirógenos endógenos no momento febril. Esse fármaco também inibe a ação desses pirógenos nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) do hipotálamo, causando vasodilatação periférica, sudorese e dissipação de calor (CASTRO, 2014).

O paracetamol é o analgésico e antipirético mais utilizado, principalmente, em crianças e mulheres grávidas. Na gravidez, ele é recomendado por não apresentar riscos teratogênicos, podendo ser administrado de forma segura durante a amamentação (SANTOS et al., 2009). A solução oral de paracetamol é a mais adequada para crianças de até 5 anos por

reduzir os sintomas de resfriado e atenuar alguns sintomas como: dores de cabeça, febre e dor de dente (PEÑA et al.,2013). Carvalho e colaboradores (2008) constataram, através de um estudo sobre uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos, que um dos antitérmicos mais utilizado com ou sem prescrição médica, foi o paracetamol.

A venda desse medicamento é livre, podendo ser encontrado no comércio na forma de cápsulas, drágeas, pastilhas, xaropes, efervescentes, comprimidos e solução para administração em gotas. Diante das formas farmacêuticas encontradas para o paracetamol, os comprimidos e a solução oral são mais comercializados devido a facilidade na administração (SEBBEN et.,al 2010).

1.3 Formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) e líquidas (solução oral)

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, podendo ser fabricados e vendidos em diversos formatos. São obtidos através da compressão de substâncias ativas e excipientes como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes. Essa forma farmacêutica possui vantagens, tais como: ser administrado em dose única e exata do princípio ativo, apresentam alta precisão na dose e facilidade na administração (PEIXOTO et al., 2005).

Existem vários testes que podem ser realizados para avaliar a qualidade dos comprimidos. Dentre esses testes, pode-se destacar: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução e doseamento. O teste de peso médio é útil para avaliar a uniformidade de peso, pois caso o peso dos comprimidos não esteja correto, a concentração do princípio ativo sofrerá alteração. Através do teste de friabilidade é possível averiguar a resistência dos comprimidos, a abrasão visto que, se essa não for adequada pode levar a perda do princípio ativo, prejudicando a eficácia do tratamento. O teste de desintegração é realizado com o intuito de analisar o tempo necessário para desintegração dos comprimidos. Caso os comprimidos, não se desintegram no tempo especificado, podem ocorrer problemas na absorção e biodisponibilidade, afetando diretamente o efeito terapêutico do fármaco. Enquanto que o teste de dissolução é aplicado para determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio. O teste de doseamento é efetuado para verificar se a dose do medicamento está de acordo com o indicado pelo fabricante, pois alterações nas dosagens corretas do fármaco podem levar a falhas terapêuticas ou até mesmo a efeitos tóxicos (BRASIL, 2010; OLIVEIRA & CAMPOS, 2014; LOVATO & COMARELLA 2015).

Entre as formas farmacêuticas, as mais empregadas para terapia analgésica e antitérmica, são as soluções para administração em gotas. A principal vantagem dessa forma farmacêutica é a maior homogeneidade da dose terapêutica e maior biodisponibilidade quando comparada as formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos. Como o princípio ativo encontra-se dissolvido no solvente, a absorção pelo trato gastrointestinal acontecerá mais rapidamente. Porém, as formas farmacêuticas líquidas têm recebido maior atenção no que se refere a sua estabilidade. Dados clínicos revelam a contaminação microbiológica desses produtos, ocasionando em redução da estabilidade físico-química e microbiológica (SANTOS et al., 2009; BAUMER et al., 2011). Fatores como a área produtiva, água, matéria prima, os materiais de embalagens ou até mesmo o pessoal podem influenciar na qualidade microbiológica do produto final (RAMOS, 2010).

Os testes aplicados para avaliar a qualidade das formas farmacêuticas líquidas são úteis para verificar o grau de pureza das substâncias ou a potência do produto, avaliando também a segurança, eficácia, estabilidade. Para verificar a qualidade dessas formas farmacêuticas, são realizados alguns testes como determinação de pH, densidade, volume médio e doseamento. A análise de pH é importante para que se tenha uma administração segura do medicamento, pois variações podem alterar a estabilidade da forma farmacêutica, podendo afetar a solubilidade e modificar a farmacocinética. Os testes de doseamento destinam-se a mensurar o teor de princípio ativo nos medicamentos, determinando a concentração dos elementos essenciais na amostra. Já as análises que avaliam os aspectos visuais estão correlacionadas com a estabilidade física e aceitabilidade pelo paciente no momento da administração. Finalmente, a determinação do volume é útil para supervisionar a eficiência do envase, bem como o modo como são armazenados e estocados (GIL, 2007).

1.4 Aquisição de medicamentos no SUS x qualidade.

São várias as formas farmacêuticas protocoladas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e distribuídas nos serviços públicos de saúde. Destacando-se, os comprimidos e as soluções orais (BRASIL, 2014). Os municípios utilizam a RENAME para selecionar os medicamentos conforme suas prioridades e necessidades. Essa relação apresenta os medicamentos classificados como básicos e fundamentais para satisfazer as necessidades de saúde da população. Dessa forma, os medicamentos são classificados como

insumos importantes de saúde e a utilização dos mesmos torna-se útil para cessar a progressão das enfermidades, assim como pode reduzir os sinais e sintomas, ou até mesmo melhorar a qualidade de vida (LOMBARDO & ESERIAN, 2017).

Os medicamentos disponibilizados no sistema público são obtidos por meio de processo licitatório, do tipo pregão, com dispensa de licitação ou inexigibilidade de licitação. A diferença entre cada modalidade está basicamente no valor de compra de cada produto (BIANCHIN et al., 2012). Além disso, a aquisição de medicamentos no setor público baseia-se na questão custo-qualidade. Esse fato é bastante preocupante, pois medicamentos que possuem menor custo podem, por vezes, apresentar qualidade não confiável. A qualidade dos medicamentos, por conseguinte, é definida como um conjunto de características e propriedades que o tornam adequado para satisfazer às necessidades da população, sendo uma ferramenta imprescindível para certificar que o medicamento é seguro e eficaz (SCHROEDER, 2016). A distribuição de medicamentos com desvio de qualidade, além de gerar riscos para a saúde dos pacientes, podem gerar mais gastos para o sistema público de saúde, visto que não atingindo os resultados esperados, esses pacientes tendem a entrar em novos ciclos necessitando de novas consultas, exames e novos regimes terapêuticos. Ao utilizar um medicamento, espera-se que esse apresente ação farmacológica preservada bem como perfil toxicológico seguro (LOMBARDO & ESERIAN, 2017).

A qualidade dos medicamentos obtidos no setor público pode ser monitorada por testes de controle de qualidade (SCHROEDER, 2016). Este é definido como um conjunto de operações, tais como: programação, coordenação e execução, com finalidade de verificar e garantir a qualidade dos produtos. Em se tratando de medicamentos, o objetivo do controle é averiguar se o produto está de acordo com parâmetros de qualidade preconizados pela Farmacopeia, (PEIXOTO et al., 2005; ROCHA & GALENDE, 2014; LOVATO & COMARELA, 2015).

De acordo com Bianchin e colaboradores (2012), ainda são escassas as divulgações dos resultados de trabalhos científicos sobre o monitoramento da qualidade de medicamentos fornecidos pelo SUS. Além disso os índices de reprovação desses medicamentos são elevados, principalmente devido à uma quantidade de princípio ativo inferior ao limite de aceitação recomendado. 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 com o propósito de reduzir os gastos (BIANCHIN et al., 2012).

Ainda em conformidade com as informações do site do Instituto Brasileiro de Ética Concorrencial (ETCO), um terço dos medicamentos comercializados no Brasil são falsos, segundo informações fornecidas pela OMS (SCARPA, 2012). Os medicamentos são submetidos a análise fiscal quando há riscos para a saúde da população podendo ser coletados pela vigilância local. Está no que lhe concerne, relata à vigilância estadual, a qual passará as informações à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SOUZA, 2010).

A qualidade dos medicamentos tem sido tema de debate e estudo, tendo em vista que o mercado nacional dispõe de ampla variedade de medicamentos. Inúmeros estudos relatam problemas no que diz respeito, principalmente aos ensaios de desintegração, dureza, friabilidade e peso médio. Consequentemente a eficácia terapêutica do medicamento pode ser prejudicada quando há qualquer alteração em um desses parâmetros (MESSA et al., 2014). Dentre os trabalhos publicados encontra-se o de Linsbinski e colaboradores (2008), o mesmo constatou que uma de suas amostras apresentou alta friabilidade, e a quantidade de fármaco estava acima do limite permitido. Bianchin e colaboradores (2012) constatou o mesmo problema em duas das suas amostras analisadas. Logo comprimidos que possuem friabilidade elevada podem perder quantidades significativas de princípio ativo, devido as quebras ou rachaduras durante o processo de transporte ou armazenamento, consequentemente a eficácia terapêutica será prejudicada.

Mello e colaboradores (2006) ao realizar o controle de qualidade físico-químico de medicamentos similares de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, constatou alterações quanto a aparência e odor dos comprimidos, em que os mesmos apresentaram em sua superfície quantidade elevada de cristais, e também forte odor de ácido acético em uma das amostras analisadas. O autor atribuiu essa alteração a hidrólise do princípio ativo devido ao material da embalagem que era permeável a umidade.

Frequentemente, as mídias vêm divulgando suspensões e apreensões de medicamentos irregulares, por intermédio da ANVISA. Em 2016, por meio da resolução 376/2016, a ANVISA suspendeu a distribuição, comercialização e uso do medicamento antiparasitário Albendazol 400 mg, lote 14g79r, fabricado pela empresa Prati Donaduzzi[®]. Este lote obteve resultados insatisfatórios nos testes de dissolução (BRASIL, 2016). Recentemente, no dia 05 de julho de 2017, a ANVISA identificou que o lote 16H12 do medicamento Paracetamol 500 mg, também da empresa Prati Donaduzzi[®], apresentou problemas quanto ao aspecto, sendo suspensa a distribuição e comercialização desse lote (BRASIL, 2017). Há pouco tempo, através da resolução 464, de 20 de fevereiro de 2017, foi interditado em todo território nacional a

comercialização do lote 8417A do medicamento Tylemax[®] (Paracetamol), solução oral, 200 mg/ml, fabricado por Natulab[®] Laboratórios, pois apresentou resultado insatisfatório no ensaio de doseamento de princípio ativo (BRASIL, 2017).

O monitoramento da qualidade de medicamentos, através dos testes de controle de qualidade, visa anteceder possíveis riscos para a saúde dos usuários, e através dos resultados obtidos é possível qualificar os fornecedores de interesse do SUS (LOMBARDO & ESERIAN, 2017). Diante do exposto, o presente trabalho tem como justificativa verificar a qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju- SE, tendo em vista o aumento da demanda deste ativo em virtude de ser o tratamento de escolha em caso de suspeita de dengue, *chicungunya* e *zika*, doenças cujo número de caso têm aumentado drasticamente em Sergipe.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de comprimidos e, respectivamente da solução oral de paracetamol distribuído na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Avaliar o peso médio, friabilidade, dureza, dissolução, desintegração e o teor de princípio ativo dos comprimidos de paracetamol;
- ✓ Verificar o teor de princípio ativo e determinar o pH de paracetamol solução oral.

3 MANUSCRITO/ ARTIGO CIENTÍFICO

Controle de qualidade dos comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE

Control quality of tablet and oral solution of paracetamol distributed in the public health network of the municipalities of Lagarto and Aracaju- se.

W.W.A. Dias ^{1*}; Y.M.B.G. Carvalho²; B.S. Lima.²; A.A.S. Araújo²; C.M. Lima¹,
M.S.Bezerra^{1,2}

¹*Departamento de Farmácia, Laboratório de ensaios farmacêutico e toxicidade, Universidade Federal de Sergipe / 49100-000, São Cristóvão – SE, Brasil*

²*Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe / Campus Professor Antônio Garcia Filho, 49400-000, Lagarto -SE, Brasil*

*wiziadias@gmail.com

Os medicamentos distribuídos na rede pública são obtidos por meio de processos licitatórios, do tipo menor preço, e isso é preocupante, pois os fornecedores escolhidos no momento da licitação podem ofertar medicamentos com qualidade duvidosa. Dessa forma é importante realizar o controle de qualidade, cuja finalidade é averiguar se o produto está dentro dos parâmetros preconizados segundo a Farmacopeia, visando garantir a qualidade dos medicamentos visto que sua ausência pode suscitar sérios problemas para saúde dos pacientes. Diante disso, o presente trabalho objetivou verificar a qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE, tendo em vista o aumento da demanda deste ativo em virtude de ser o tratamento de escolha em casos de suspeita de dengue, chicungunya e zika. A qualidade desses medicamentos foi verificada através de testes descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, sendo estes, a determinação do peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, teste de dissolução e doseamento para comprimidos e, doseamento do princípio ativo e pH para solução oral. Todas as amostras foram aprovadas para todos os testes realizados, estando de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira. Portanto, isso demonstra que os medicamentos distribuídos nos municípios de Lagarto e Aracaju possuem qualidade satisfatória de acordo com os parâmetros preconizados pela ANVISA e as boas práticas de fabricação dos medicamentos estão sendo cumpridas.

Palavras-chave: controle de qualidade, paracetamol, arboviroses

The medicines distributed in the public network are obtained through bidding processes, the lowest price type this is worrying, since the suppliers chosen at the time of the bidding process can offer doubtful quality drugs. Therefore it is important to carry out the quality control, whose purpose is to determine if the product is within the recommended parameters, according to the Pharmacopoeia prescribed level, aiming to assurance the quality of the medicines since its absence can cause serious problems for the patients' health. The objective of the present study was to verify the quality of tablets and oral solution of paracetamol distributed in the public health network of the Municipalities of Lagarto and Aracaju-SE, and to aiming, increase the demand for this asset because it is the treatment of choice in cases of suspicion of dengue, chicungunya and zika. The quality of these drugs was verified by tests registered in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition, being these the determination of the average weight, hardness, friability, disintegration time, dissolution test, assay of active principle and pH level. All the samples were approved for the tests performed, being in accordance with the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia. Therefore, this shows that the medicines distributed in the municipalities of Lagarto and Aracaju have satisfactory quality according to the parameters recommended by ANVISA and the good practices of manufacture of the medicines are being fulfilled.

Keywords: quality control, paracetamol, arbovirosys

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, até 2013 apenas a dengue, que é uma arbovirose transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, era conhecida. Porém, desde 2014, a *Chikungunya* e *Zika* passaram a ser também disseminadas. Todas essas doenças são transmitidas pelo mesmo vetor e, apesar disto, mostram diferenças entre si. A dengue apresenta quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4; já a febre *Chikungunya* é transmitida por um vírus denominado de CHIKV, enquanto que a *Zika* pelo vírus ZIKV [1].

Nas três últimas décadas, o Brasil tem registrado epidemias de dengue e segundo dados epidemiológico, o estado de Sergipe tem registros desde o ano de 2002. Foram notificados no ano de 2015, 8.569 casos da doença no estado. Quanto à febre causada pelo *Zika* vírus, até o dia 08 de janeiro de 2016 foram coletadas 498 amostras de casos suspeitos, os quais foram enviados para o laboratório de referência nacional (LACEN). Em 2015 foram coletadas, até o dia 28 de dezembro, 2619 amostras de casos suspeitos de *Chikungunya* [2] [3].

Os principais sintomas destas 3 doenças são febre alta e dores por todo o corpo [1]. Para alívio destes sintomas, em casos de suspeita da dengue, *Chikungunya* e *Zika*, tem sido recomendado a utilização do fármaco paracetamol [4]. Este é um analgésico-antipirético que atua sobre o centro regulador da temperatura no hipotálamo [5].

O paracetamol é um medicamento de venda livre disponível em diversas formas farmacêuticas tais como: cápsulas, drágeas, xaropes, comprimidos e solução oral. Os comprimidos apresentam vantagem em relação as outras formas farmacêuticas, porque apresentam menor custo e maior estabilidade. No que diz respeito a algumas propriedades, os comprimidos precisam apresentar estabilidade física e química, desintegra-se no tempo recomendado, serem pouco friáveis e isentos de defeitos como falhas e fissuras [6].

Já as soluções para administração em gotas apresentam como vantagens a fácil deglutição e maior biodisponibilidade quando comparada as formas farmacêuticas sólidas [7]. Porém, a estabilidade física e química de um fármaco é sempre menor quando em solução, além de existir um maior risco de erro na administração do medicamento [8].

O paracetamol encontra-se listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo ofertado na rede básica municipal de saúde na dose de 500 mg para comprimidos e 200 mg/ml para solução oral [9] [10]. Os medicamentos distribuídos na rede pública são obtidos, por meio de processos licitatórios, do tipo menor preço. Esse fato é preocupante, pois os fornecedores escolhidos no momento da licitação, podem ofertar medicamentos de qualidade duvidosa [11].

Para verificar se os medicamentos são eficazes, existem parâmetros que precisam ser avaliados para cada forma farmacêutica, com o objetivo de nortear o controle de qualidade de medicamentos de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição [12]. De acordo com Peixoto e colaboradores (2005), o controle de qualidade corresponde ao conjunto de operações (programação, coordenação e execução) cuja finalidade é averiguar se os produtos estão dentro dos parâmetros de qualidade preconizados segundo a farmacopeia, visando sempre garantir a pureza, eficácia e qualidade dos medicamentos visto que sua ausência pode suscitar sérios problemas para a saúde dos pacientes.

Tendo em vista o risco de comprometimento da saúde dos pacientes, é de suma importância realizar o monitoramento da qualidade dos medicamentos após a sua comercialização, visto que cerca de 20% dos medicamentos comercializados no mundo chegam aos mercados farmacêuticos com qualidade duvidosa. Esse fato pode ocasionar danos à saúde dos pacientes ou até mesmo a morte [13]. O monitoramento da qualidade dos medicamentos adquiridos no setor público pode ser realizado através de testes de controle de qualidade, antecedendo o risco da utilização e possíveis danos aos pacientes.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo verificar a qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos no estado de Sergipe na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju, tendo em vista o aumento da demanda deste fármaco em virtude de ser o tratamento de escolha em caso de suspeita de dengue, *chikungunya* e *zika*, doenças cujo

número de casos têm aumentado drasticamente em Sergipe. Dessa forma, foram realizadas análises por meio de métodos gerais para avaliar se as amostras dessas especialidades farmacêuticas atenderam as especificações estabelecidas na monografia dos medicamentos contida na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

2. MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de paracetamol solução oral 200 mg/ml pertencentes a dois lotes: 16295 (Laboratório Sobral) e 8447^a (Natulab[®]), foram coletadas em seis Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Lagarto – SE: UBS Dr. Davi Marcos de Lima, Posto do leite, UBS José Antônio Maroto, Posto de saúde do povoado Jenipapo, UBS Colônia 13 e Central de abastecimento farmacêutico (CAF), no período de junho de 2016 a junho de 2017. Vale salientar que não foram executados todos os testes preconizados pela Farmacopeia brasileira 5ª Ed. devido à baixa disponibilidade desta forma farmacêutica nestas unidades.

Os comprimidos de paracetamol 500 mg (Prati Donaduzzi[®]), pertencentes a três lotes, foram doados pelo núcleo de distribuição da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Aracaju – SE, de três lotes diferentes 16G349 (A), 16G753 (B) e 16G230 (C).

Todos os ensaios foram realizados no laboratório de Ensaios Farmacêutico e Toxicidade (LeFT) da Universidade Federal de Sergipe (Campus de São Cristóvão) localizado no departamento de farmácia. Os ensaios foram realizados em triplicata (n=3) e de acordo com as metodologias preconizadas na Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. (2010) [14].

2.1 Controle de qualidade dos comprimidos de paracetamol

2.1.1 Determinação do peso médio

Utilizando balança analítica (shimadzu[®] modelo ATX 224), foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada lote, e determinou-se o peso médio, de acordo com a equação: $pm = \text{peso total} : 20$. A literatura determina que 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.

2.1.2 Determinação da friabilidade

Para determinar a friabilidade, 20 comprimidos de paracetamol foram pesados e introduzidos individualmente no cilindro de acrílico do friabilômetro Nova Ética[®] modelo 300. Os comprimidos foram retirados após 100 rotações efetuadas num período de 4 minutos a 25 rpm. Após remover os resíduos de pós da superfície dos comprimidos, os mesmos foram pesados novamente. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. Consideraram-se aceitáveis, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª Ed os comprimidos com uma perda igual ou inferior 1,5% do seu peso.

2.1.3 Determinação da dureza

Esse teste foi realizado através de um aparelho denominado durômetro de bancada, de marca Nova Ética[®] 298ATTS, o qual mediu a força necessária para esmagar cada um dos 10 comprimidos de paracetamol individualmente. O valor médio foi obtido através da média das 10 determinações.

Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª Ed, nenhuma unidade pode apresentar dureza inferior a 30 N [14].

2.1.4 Teste de desintegração

Na desintegração dos comprimidos de paracetamol utilizou-se um desintegrador de marca Nova Ética® 301-6, com água destilada como líquido de imersão, mantida a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Os 6 comprimidos de paracetamol foram introduzidos em cada um dos tubos da cesta, e adicionou-se, em seguida, um disco em cada tubo. A cesta foi introduzida e retirada do líquido de imersão repetidas vezes, até que os comprimidos se desintegrassem, conforme descrito na literatura. O tempo limite é de não mais que 30 minutos para total desintegração das amostras [14].

2.1.5 Ensaio de dissolução

Na dissolução dos comprimidos de paracetamol, utilizou-se um aparelho dissolutor, de marca Nova Ética® 299-6TS, onde foram adicionados nas cubas 900 ml de tampão fosfato (pH 5,8) como meio de dissolução. A temperatura do meio foi mantida a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando-se pás como dispositivo de agitação a 50 rpm. Adicionou-se um comprimido de paracetamol em cada recipiente, iniciando-se a agitação do meio, e depois de decorridos 30 minutos foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução. Após a filtração e diluição dessas alíquotas determinou-se a quantidade de paracetamol dissolvido, empregando a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) a um comprimento de onda de 243 nm. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª Ed, o valor aceitável é de não menos que 80% da quantidade declarada de Paracetamol precisa estar dissolvida no meio em 30 minutos.

2.1.6 Doseamento de princípio ativo dos comprimidos de paracetamol

Foram triturados 20 comprimidos de paracetamol para preparo da solução amostra, a seguir pesou-se 10 mg e diluiu-se com metanol no balão volumétrico de 100 ml. Em seguida transferiu-se 1 ml dessa solução para balão de 10 ml, onde foram filtradas utilizando filtros de membranas, e diluídas de modo em que se obteve uma concentração final de 10 µg/mL. A solução padrão foi preparada conforme descrito anteriormente, pesando 10 mg de paracetamol substância química de referência, diluindo de modo em que se obteve concentração final de 10 µg/ml.

Utilizou-se o método de CLAE, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. O cromatógrafo utilizado foi provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 300 mm e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada à grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fase móvel constituída de mistura de água e metanol (75:25). O fluxo da fase móvel foi de 1,5 mL/minuto. E por fim injetou-se, separadamente, 10 µL das soluções padrão e amostra, registrando os cromatogramas e medindo a área média dos picos. O teor de Paracetamol na amostra foi calculado a partir das respostas obtidas para a solução padrão e solução amostra. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª Ed, deverá ter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de Paracetamol.

2.2 Controle de qualidade de paracetamol solução oral

2.2.1 Doseamento de paracetamol solução oral.

Para preparo da solução-amostra, transferiu-se 200 mg de paracetamol solução oral para balão volumétrico de 200 mL, diluindo com metanol água (25:75). Em seguida foi transferido 1 mL dessa

solução para balão volumétrico de 100 mL e diluiu-se com metanol. A seguir essa solução ficou em banho ultrassom durante 5 minutos, sendo posteriormente filtrada utilizando filtros de membrana. A solução padrão foi preparada conforme descrito anteriormente utilizando 10 mg do paracetamol puro.

Utilizou-se o CLAE como descreve a farmacopeia, utilizado cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 µm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada à grupo octadecilsilano (5µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da Fase móvel de 1,0 mL/minuto. Fase móvel: mistura de água e metanol (75:25). Foi injetado separadamente, 10 µL da solução padrão e da solução amostra, registrando os cromatogramas e medindo as áreas sob os picos. A Farmacopeia preconiza que deverá conter, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de C₈H₉NO₂ [14].

2.2.2 Determinação do pH das amostras de solução oral de paracetamol

A determinação do pH foi realizada utilizando-se pHmetro, de marca (pH Tek-PHS 3B), o mesmo previamente calibrado com tampão a pH 4 e 7, introduzindo-se o eletrodo em uma alíquota de 20 mL padrão. As amostras foram diluídas em água destilada, posteriormente submetida a ação de banho ultrassom por 10 minutos. As análises foram realizadas em triplicata (n=3) e conforme preconiza a farmacopeia o pH deve ficar entre 3,8 a 6,5 [14].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Controle de qualidade dos comprimidos de paracetamol

No processo de fabricação industrial, logo após a produção dos lotes de medicamentos, é indispensável a realização de alguns ensaios para verificar se estão de acordo com as especificações estabelecidas pela ANVISA. Dessa forma, é importante realizar o controle de qualidade para liberação e comercialização desse lote. A determinação de algumas características físicas dos comprimidos, tais como, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e dissolução é uma etapa fundamental desse controle [15]. Estudos relatam problemas no que diz respeito principalmente a esses ensaios. Conseqüentemente, a eficácia terapêutica do medicamento pode ser prejudicada quando há qualquer alteração em um desses parâmetros [16]. Dentre esses estudos encontra-se o de Linsbinski e colaboradores (2008), o mesmo constatou que uma de suas amostras apresentou alta friabilidade, e a quantidade de fármaco estava acima do limite permitido. Bianchin e colaboradores (2012) constatou o mesmo problema em duas das suas amostras analisadas, Abido e Knorst (2014), ao avaliar a qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil, encontrou desintegração e friabilidade insatisfatória [11][17][18].

Na Tabela 1, encontram-se os resultados das avaliações do peso médio, friabilidade, desintegração e dureza dos comprimidos.

Tabela 1: Resultados do peso médio, friabilidade, desintegração e dureza dos comprimidos de paracetamol

| Lote | PM (mg) D.P(%) | FR (%) | DZ (N) D.P | DS (S) |
|------|----------------|--------|---------------|--------|
| A | 537 ± 0,0001 | 1,3% | 158,5 ± 11,56 | 60 |
| B | 532 ± 0,006 | 1,3% | 140 ± 3,46 | 160 |
| C | 532 ± 0,001 | 1,3% | 150,83 ± 1,73 | 160 |

Descrição: peso médio (PM), friabilidade (FR), dureza (DZ), desintegração (DS), Segundos (S).

A partir dos valores obtidos para os pesos individuais encontrados e do cálculo do peso médio, foi determinado o limite de variação para cada lote analisado. Conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, os comprimidos acima de 250 mg podem apresentar variação individual de peso das unidades de ± 5,0%. De acordo com os resultados observados na Tabela 1, todas as amostras obedeceram, às especificações para este parâmetro. Em um trabalho realizado por Messa e

colaboradores (2014) ao avaliar a qualidade de hidroclorotiazida comercializados na cidade de Dourados-MS, os resultados encontrados foram semelhantes a estes obtidos no presente estudo, os mesmos se mantiveram dentro dos limites aceitáveis segundo as especificações da Farmacopeia [16].

No teste para determinar a friabilidade dos comprimidos de paracetamol, houve perda de 1,3% de massa para todos os lotes como pode ser visualizado na Tabela 1. Todas as amostras foram aprovadas e esses valores estão dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, em que o limite aceitável é igual ou inferior até 1,5%. Resultados similares a esses foram encontrados por Rocha e colaboradores (2015) ao realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil em que todas as amostras apresentaram perda de 1,24% do seu peso inicial, atendendo as especificações farmacopeicas [19].

O teste de friabilidade é importante para avaliar a resistência dos comprimidos a abrasão quando são expostos a choques mecânicos que podem acontecer no processo de fabricação e durante o armazenamento, transporte, distribuição ou a forma como os pacientes manuseiam esses medicamentos. A alta friabilidade bem como alterações na aparência, e no peso médio comprometem a eficácia terapêutica do medicamento, devido a perda do princípio ativo [11].

Para verificar a resistência dos comprimidos de paracetamol, foi determinada a dureza em dez comprimidos de cada lote em Newton (unidade de força). Todas as amostras foram aprovadas segundo esse critério, tendo em vista que todos os comprimidos foram rompidos com dureza superior a 30 N que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos como recomenda a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. A constatação de dureza abaixo do recomendado pode afetar a desintegração, perfil de dissolução e consequentemente a biodisponibilidade do ativo [19].

Na determinação do teste de desintegração como apresentado na Tabela 1, todos os comprimidos se desintegraram completamente antes de 30 minutos, que é o tempo máximo recomendado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Através desses resultados sugere-se que o fármaco em questão após administrado se desintegra em partículas menores, consequentemente apresentará rápida dissolução e absorção, tornando-se disponível para exercer sua ação farmacológica. Esses resultados encontram-se de acordo com trabalho realizado por Peixoto e colaboradores (2005) ao avaliar a qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana – Bahia, em que a desintegração dos comprimidos foi completa para todas as amostras dentro de 29 segundos [6].

A Tabela 2 apresenta os resultados de teor e dissolução dos comprimidos de paracetamol.

Tabela 2: Resultados obtidos na avaliação do teor e dissolução dos comprimidos de paracetamol 500 mg

| Lotes | Teor (%) | Dissolução (%) |
|--------------|-----------------|-----------------------|
| A | 99 | 86 |
| B | 98 | 87 |
| C | 100 | 83 |

No doseamento de princípio ativo determinou-se a concentração de paracetamol presentes nas amostras preparadas. Através de cálculos e análise dos cromatogramas (Figura 1), determinou-se a área das amostras e do padrão e calculou-se o teor de paracetamol nos comprimidos analisados. O teor encontrado foi de no mínimo 98%, e máximo 100%. Esses resultados encontram-se em concordância com a farmacopeia, a qual recomenda que o teor para paracetamol em comprimidos é de 95 a 105%. Esses valores demonstram que a quantidade de princípio ativo condiz com a quantidade declarada no rótulo, pelo fabricante que é de 500 mg. Resultados semelhantes a esse estudo foram encontrados por Souza (2010) ao avaliar o princípio ativo paracetamol no laboratório central de saúde pública do estado de Santa Catarina, uma vez que os resultados ficaram dentro do recomendado pela literatura [20]. Nota-se a importância desse teste, pois, através do mesmo pode-se constatar se as formas farmacêuticas possuem a mesma concentração de princípio ativo indicada pelo fabricante na fórmula. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo maior que a concentração declarada pode ocasionar em intoxicações para o paciente. No entanto, o

medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da quantidade declarada, resultará em falha terapêutica, afetando o quadro clínico do usuário do medicamento [21].

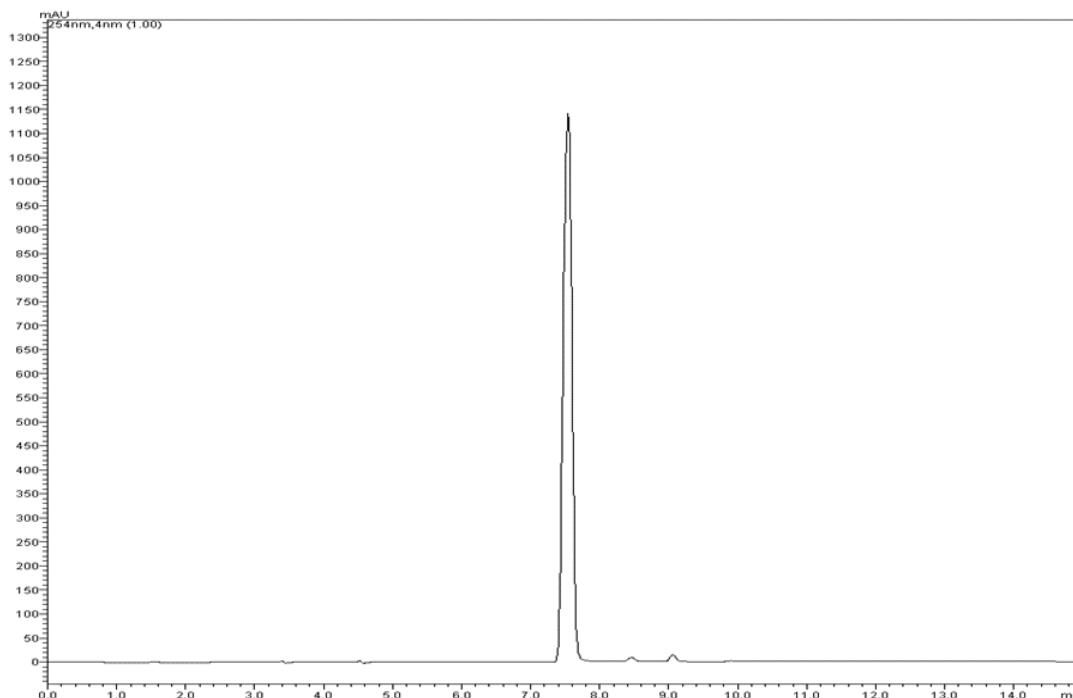


Figura 1 - Cromatograma do padrão de paracetamol. Tempo de retenção: 7,6. Comprimento de onda: 254nm

Os resultados obtidos para o ensaio de dissolução como mostra na Tabela 2, demonstram que a quantidade de paracetamol dissolvida foi de 83%, 86% e 87 %. De acordo com o procedimento metodológico, o valor mínimo aceitável de paracetamol dissolvido é de 80% em 30 minutos. Portanto os comprimidos analisados encontram-se em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira.

A determinação do tempo de dissolução é de extrema importância, pois os fármacos precisam se dissolver nos fluidos biológicos para que ocorra a absorção e conseqüentemente, exerça sua ação farmacológica. Características da formulação ou da própria forma farmacêutica podem influenciar na velocidade e extensão da dissolução dos fármacos, tais como: tamanho das partículas, quantidades e características dos agentes agregantes, lubrificantes, tempo de mistura, uniformidade e umidade dos pós e grânulos [15].

Nota-se que o lote C apresentou menor porcentagem de princípio ativo dissolvido e o lote B obteve porcentagem maior, como pode ser visualizado na figura 2. Resultados semelhantes a esses foram encontrados por Bueno CS e colaboradores (2010) [15], pois todas as amostras foram aprovadas nesse aspecto, porém assim como nessa pesquisa algumas apresentaram variações nas porcentagens de dissolução. Os autores atribuíram essa diferença, talvez aos adjuvantes utilizados na formulação ou as técnicas industriais.

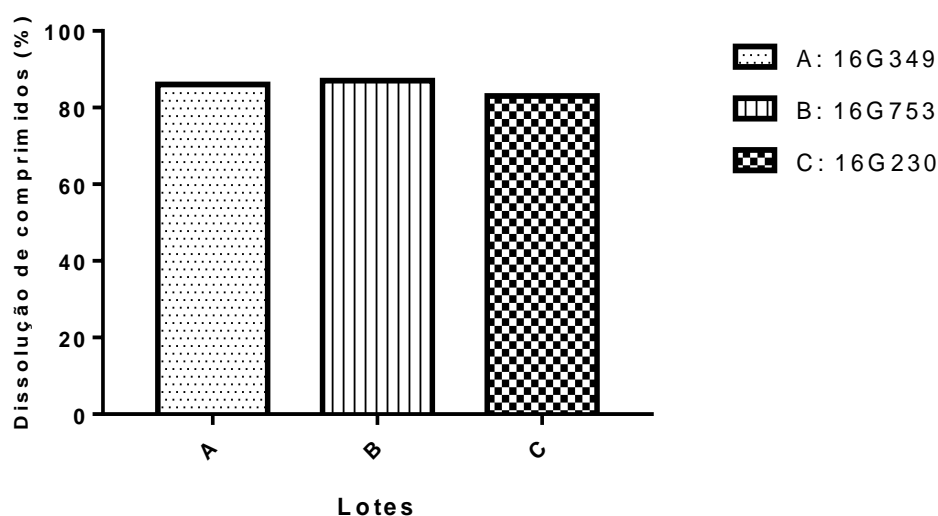


Figura 2: porcentagem de paracetamol dissolvido em 30 minutos.

3.2 Controle de qualidade da solução oral de paracetamol

As formas farmacêuticas líquidas são mais utilizadas para terapia analgésica e antipirética. Isso ocorre devido à facilidade de administração, principalmente em pacientes pediátricos que possuem dificuldades em deglutir [9]. A principal vantagem dessa forma farmacêutica é a maior homogeneidade da dose terapêutica e maior biodisponibilidade quando comparada as formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos. Pois como o princípio ativo encontra-se dissolvido no solvente, a absorção pelo trato gastrointestinal acontecerá mais rapidamente [10].

Tabela 3: determinação do teor, e pH de paracetamol solução oral

| Unidades básicas de saúde | Teor (%) ± | D.P | pH |
|---------------------------|------------|------|------|
| CAF | 96 | 0,46 | 4,59 |
| Povoado jenipapo | 97 | 3,27 | 4,58 |
| Davi Marcos | 99 | 1,85 | 4,44 |
| Colônia 13 | 100 | 0,76 | 4,5 |
| Posto do leite | 100 | 0,23 | 4,3 |
| José Antônio Maroto | 100 | 0,74 | 4,62 |

*Central de abastecimento farmacêutico (CAF), desvio padrão (D.P).

Na Tabela 3 estão descritos os resultados para o teor de paracetamol solução oral, esses resultados sugerem que todas as amostras foram aprovadas, tendo em vista que o teor encontrado nas análises ficou entre 96 e 100% como pode ser visualizado na figura 3, e esses valores estão dentro dos parâmetros preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que é de 90 a 110%. Sendo assim, a quantidade de princípio ativo está em concordância com a dosagem declarada no rótulo, sendo essa de 200mg/mL. Esses dados indicam que a indústria seguiu os critérios de boas práticas de fabricação de medicamentos, e sugerindo que a forma como estão sendo transportados e armazenados no município encontram-se adequados, visto que não houve perda de princípio ativo. Resultados semelhantes ao encontrado nesse estudo foram descritos por Silva e colaboradores (2013) que avaliaram a qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol solução oral, e as amostras analisadas apresentaram como resultados 102,15% e 104,22% de paracetamol, sendo, portanto aprovadas como preconizados pela farmacopeia [22].

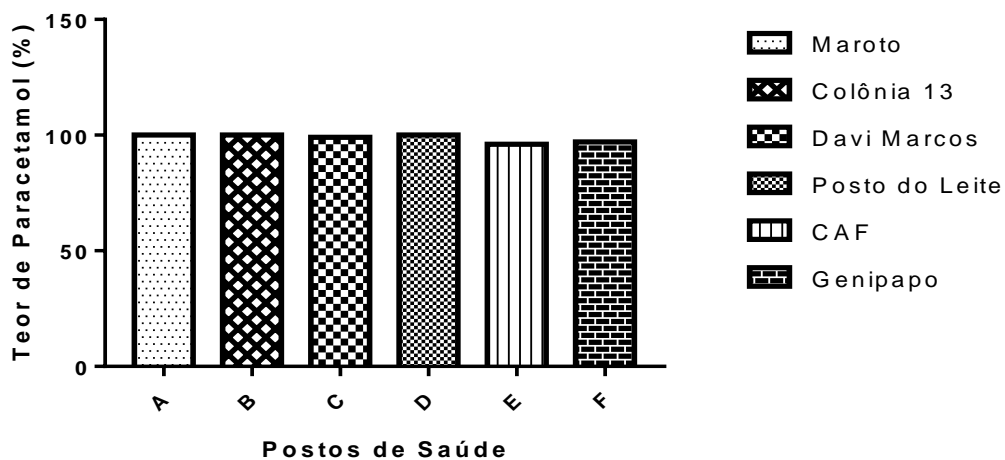


Figura 3: teor de paracetamol solução oral presente nas amostras coletada nas seis Unidades Básicas de Saúde (UBS).

Os resultados obtidos, conforme podem ser visualizados na Tabela 3, demonstraram valores de pH dentro dos limites preconizados, onde pH de paracetamol em solução oral pode estar de 3,8 a 6,5. Isso significa que as amostras estão dentro dos parâmetros de qualidade. Os dados corroboram com os demais resultados da pesquisa que demonstraram a qualidade do medicamento fornecido a população, e que provavelmente o processo de armazenamento e transporte destes medicamentos não afetou a qualidade do produto. Souza (2010) ao avaliar o princípio ativo paracetamol no laboratório central de saúde pública do estado de Santa Catarina e Silva et al., (2013) através da comprovação da qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol oral comercializado no último ano de validade também encontraram resultados próximos aos apresentados nessa pesquisa em que todas as amostras apresentaram valores de pH dentro dos parâmetros exigidos pelo compêndio oficial brasileiro [20] [22].

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que as amostras analisadas estão dentro dos parâmetros preconizados pelo compêndio oficial brasileiro, sugerindo que os produtos distribuídos no município de Lagarto e da secretaria municipal de saúde de Aracaju –SE possuem qualidade satisfatória, bem como, estão sendo armazenados de maneira adequada, beneficiando os usuários desse serviço, tendo em vista que estão utilizando medicamentos com qualidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Chaves MRO, Bernardo AS, Bernardo CD, Filho JFD, Paula HSC, Passos XS. Dengue, Chikungunya e Zika: A nova realidade brasileira. Newslab. 2015;132, 12-24.
- 2-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Governo de Sergipe. Secretaria do estado da saúde. Arboviroses em Sergipe: Monitoramento e avaliação bimensal. Informe epidemiológico. ano. II, n.II. abr 2016.19 p
- 3-Brasil. Ministério da saúde. Atualização da situação epidemiológica da dengue chikungunya e dos casos de microcefalia relacionada ao vírus zika em Sergipe. Secretaria de Estado da Saúde. Informe epidemiológico semanal Nº06, 08 de jan 2016.
- 4- Maniero VC, Santos OM, Ribeiro RL. et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. Almanaque multidisciplinar de pesquisa. Ano III, v.1, 2016.p.118-139.
- 5-Peña CM. G, Porto YMO, Izquierdo, SS. Control de la calidad y estudio de estabilidad del paracetamol gotas orales 100 mg/ml. Rev Cubana Farmácia.2013;47(1):17-28.
- 6-Peixoto MM, Júnior AFS, Santos CAA, Júnior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. Infarma. 2005;16 (13): 69-73.
- 7- Santos GN, Aragão CCV, Furlan, C.M. estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no Sistema Único de Saúde – SUS. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. 2009 out/dez: VII;(22): 15-22.
- 8- Baumer JD, Retzlaff FM, Krug S, Zétola M, Bazzo GC. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. Farmácia & Ciência. 2011 ago./nov;,(2): 10-22
- 9-BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 9ªed. Brasília, DF, 2014. 227.
- 10-Schroeder D. Avaliação da qualidade de medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos dispensados na farmácia municipal de Santa Cruz do Sul – Rs. 2016. 21p. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul. 32.
- 11- Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Guerreiro ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. Revista de ciências e saúde coletiva. 2012;17 (2):491-498.
- 12- Lovato HL, Comarella L. Qualidade de comprimidos distribuídos no Sistema Único de Saúde no Brasil: uma breve revisão. Visão Acadêmica, Curitiba.2015 Jan. – Mar; 16(1).39-152.
- 13- Junior PMD; A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a Vigilância sanitária e a Política nacional de medicamentos. [Dissertação]. Rio de Janeiro: 2007. 128
- 14- Farmacopéia Brasileira. 5º. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 1448.
- 15- Bueno CS, Weber D, Moreira AC. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. Rev. Bras. Farm.2010; 91(3): 126-32.
- 16- Messa RV, Farinelli BCF, Menegati, CF. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados - MS. Interbio. 2014; 8(1):71-78
- 17- Linsbinski LM, Muis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Revista Brasileira de Farmácia, 2008; 89(3), p.214-219.
- 18- Abido A, Knorst MT. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. Rev. Bras. Farm, 2014.95 (1): p.529 – 600.
- 19- Rocha ACC, Silva ER, Braga RR. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propanolol dispensados pelo programa Farmácia popular do Brasil. Perspectivas da Ciência e Tecnologia. 2015; 7 (1): 46-54.
- 20- Souza AS. avaliação do princípio ativo paracetamol no laboratório central de saúde pública do Estado de Santa Catarina no período de 2004 a 2005 [Monografia] (especialista em Saúde pública). Escola de Saúde Pública Profº Mestre Osvaldo de Oliveira Maciel. Florianópolis. 2010. 38.
- 21- Lanna E.G, Leão G.R;Siqueira R.A, Soares A.F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. Revista científica da FAMINAS. 2013; 9 (3): 22.
- 22-Silva MS, Rangel FEP, Paz SL, Borges MM, Landim LP. Comprovação da qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol oral comercializado no último ano de validade. in: V semana de iniciação científica da faculdade de Juazeiro do Norte, nº V, 2013, Juazeiro do Norte/Ce. FJN, 23-25 out 2013.p4.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este trabalho teve a finalidade de levantar dados sobre a qualidade de paracetamol dispensados na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju no que se refere as propriedades físicas e químicas, verificando se esses medicamentos estavam dentro dos parâmetros recomendados, segundo a ANVISA para que o efeito terapêutico seja alcançado. Dessa forma foi possível informar a população sobre a qualidade desse medicamento, tendo em vista que sua ausência pode ser prejudicial para a saúde dos usuários. Os resultados obtidos demonstraram que os comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde desses municípios estão de acordo com a ANVISA e dentro dos parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, ou seja, apresentaram características que os qualificam como um produto adequado para o consumo, beneficiando dessa forma os usuários desse serviço, tendo em vista que estão utilizando medicamentos com qualidade, e que não trará riscos para sua saúde. Podendo presumir que a indústria seguiu corretamente as boas práticas de fabricação e que estes medicamentos estão sendo mantidos e armazenados de maneira adequada nos municípios, visto que não houve alteração em nenhum dos parâmetros analisados.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIDO, A.; KNORST, M.T. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, n.95 (1): p.529 – 600, 2014.
- BAUMER, J. D; RETZLAFF, F. A; KRUG, S. et al. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. **Farmácia & Ciência**, v.2, p.10-22, 201.
- BIANCHIN, M. D; BLATT, C. R; SOARES A. S, et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Revista de ciências e saúde coletiva**,17 (2): p.491-498, 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº49/2010. Métodos gerais e textos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder executivo, Brasília, DF, 2010.
- BRASIL. Ministério da saúde. Atualização da situação epidemiológica da dengue chikungunya e dos casos de microcefalia relacionada ao vírus zika em Sergipe. Secretaria de Estado da Saúde. Informe epidemiológico semanal nº06, 12p. 2016.
- BRASIL. Ministério da saúde. Governo de Sergipe. Secretaria do estado da saúde. Arboviroses em Sergipe: Monitoramento e avaliação bimensal. Informe epidemiológico. Ano. II, n.II, 19p, 2016.
- BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 9. ed. Brasília, DF, 227p, 2014.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 4. Boletim Epidemiológico, v. 48, n.5, p-9, 2017.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 4. Boletim Epidemiológico, v48, n.3, p.11, 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, 2017.
- 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- 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, 2017.
- BUENO, C.S, WEBER, D, MOREIRA, A.C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Rev. Bras. Farm.** 91(3): 126-32, 2010.

CARVALHO, D. C; TREVISOL, F. S; MENEGALI, B. T. *et al.* Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. **Ver. Paul Pediatr**, v.26, n.3, p.238-244,2008.

CASTRO, P.L.P. Farmacocinética do paracetamol. 84f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014.

CHAVES, M.R.O; BERNARDO, A.S; BERNARDO, C.D; FILHO, J.F.D; PAULA, H.S.C; PASSOS, X.S. **Dengue, Chikungunya e Zika: A nova realidade brasileira**. Newslab, 132, 12-242, 2015.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485p.

JUNIOR, P.M.D; A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro, 2007.

LANNA, E.G.; LEÃO, G.R.; SIQUEIRA, R.A.; SOARES, A.F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista científica da FAMINAS**, n.9(3); p.22, 2013.

LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Ver. Bras. Farm.**, n.89(3), p.214-219, 2008.

LOMBARDO, M & ESERIAN, J. K. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. **Rev. Adm. Saúde**, v.17, n.67, p.1-14, 2017.

LOPES, J & MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, v. 93(4): p.411-414, 2012.

LOVATO, H. L & COMARELLA, L. Qualidade de comprimidos distribuídos no sistema único de saúde no brasil: uma breve revisão. **Visão Acadêmica**, v. 16, n.1, p.39-152, 2015.

MANIERO, V. C; SANTOS, O. M; RIBEIRO, R. L. *et al.* Dengue, chikungunya e zika vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. Almanaque multidisciplinar de pesquisa. Ano III, v. 1, p.118-139, 2016.

MARTINELLO, T. Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estático de mistura. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MESSA, R.V., FARINELLI, B.C.F.; MENEGATI, C,F. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de dourados - MS. **Interbio.**, v.8(1); p71-78, 2014.

OLIVEIRA, V. C. B & CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 11, p.56-64, 2014.

PEIXOTO, M. M; JÚNIOR, A. F. S; SANTOS, C. A. A *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v.16, n.13-14, p.69-73, 2005.

PEÑA, C. M. G; PORTO, Y. M. O; IZQUIERDO, S. S. Control de la calidad y estudio de estabilidad del paracetamol gotas orales 100 mg/ml. **Ver. Cubana Farm**, v.47, n.1 p.17-28, 2013.

RAMOS, S.V.V. Validação da metodologia analítica aplicada ao controle da qualidade microbiológica de formas farmacêuticas líquidas e determinação da eficácia dos conservantes. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010

ROCHA, A.C.C.; SILVA, E.R.; BRAGA, R.R. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**. N.7(1); p.46-54, 2015.

ROCHA, T. G & GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v.20, n.2, p.97-103, 2014.

SANTOS, G. N; ARAGÃO, C. C. V; FURLAN, C. M. estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no sistema único de saúde – sus. **Rev. Bras. de Ciências da Saúde**, ano VII, n. 22, p.15-22, 2009.

SCARPA, D.N. Análise dos aspectos jurídicos da fraude a medicamentos, bem como estudo do tratamento dado pelo ordenamento jurídico. 2012. Disponível em: <http://www.egov.ufsc.br/portal/conteudo/fraude-em-medicamentos>. Acesso em: 07/07/2017.

SCHROEDER, D. Avaliação da qualidade de medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos dispensados na farmácia municipal de Santa Cruz do Sul–Rs. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2016.

SEBBEN, C. V; LUGOCH, W. R; SCHLINKER, S. C. *et al* Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 46, n. 2, p.143-148, 2010.

SILVA, M.S.; RANGEL, F.E.P.; PAZ, S.L.; BORGES, M.M.; LANDIM, L.P. Comprovação da qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol oral comercializado no último ano de validade. In: V semana de iniciação científica da faculdade de Juazeiro do Norte, nº V, Juazeiro do Norte/Ce. FJN, 23-25, p.4; 2013.

SOUZA, A.S. Avaliação do princípio ativo paracetamol no laboratório central de saúde pública do Estado de Santa Catarina no período de 2004 a 2005. Monografia (Especialização em saúde pública) – Escola de especialização em saúde pública prof^o Mestre Osvaldo de Oliveira Maciel, Florianópolis, 2010.

ANEXO

Anexo 1- Normas da revista para submissão de artigos.



Scientia plena

1. Título do trabalho: usar fonte Times New Roman, tamanho 17, centralizado e utilizar maiúscula apenas na primeira letra da sentença.
2. Title in English: usar fonte Times New Roman, tamanho 11, centralizado
3. X. X. Sobrenome^{1*}; X. X. Sobrenome² : usar essa formatação para apresentar os autores. Usar fonte Times New Roman, tamanho 13, centralizado.
4. ¹Nome do Departamento/Laboratório/Setor, Nome da Instituição, CEP, Cidade-Estado, País: usar um número para cada endereço. Não precisa numerar em caso de endereço único. Usar fonte Times New Roman, tamanho 9, centralizado e itálico.
5. *emaildoautorcorrespondente@xxxx.xxx
(Recebido em dia de mes de ano; aceito em dia de mes de ano): usar fonte Times New Roman, tamanho 9, centralizado e itálico
- 6-Resumo: usar fonte Times New Roman Resumo, tamanho 10e não pode ultrapassar 250 palavras.
- 7-Palavras-chave: Usar fonte Times New Roman, tamanho 8. Indicar até 3 palavras-chave.

1. INTRODUÇÃO

Os subtítulos devem ser numerados sequencialmente em algarismo arábico, em caixa alta, negrito e fonte Times New Roman, tamanho 11. Espaçamento de 22 pontos antes e 11 pontos depois.

Na seção de Introdução do artigo, o autor deve descrever o estado-da-arte do problema, além de justificar e apresentar os objetivos do seu trabalho. Neste modelo, que está formatado seguindo o modelo adotado pela revista, aproveitaremos esta seção para apresentar algumas informações sobre a submissão de artigos à Scientia Plena. A Scientia Plena é uma publicação científica mensal e aceita manuscritos originais e inéditos, redigidos em português, inglês ou espanhol. Artigos de revisão não são aceitos para publicação. Trabalhos que utilizaram seres humanos como objeto de estudo ou experimentação animal devem indicar no texto o número da aprovação pelos respectivos Comitês de Ética. O trabalho não deverá estar sendo avaliado simultaneamente por outra revista e todos os autores devem estar cientes da submissão.

O trabalho deve ser submetido pelo sistema eletrônico da revista em formato “.doc”, com tabelas e figuras incluídas no corpo do texto. Todo o corpo do texto deve ser redigido em Times New Roman, tamanho 11, justificado e com espaçamento simples. As margens das páginas devem ser de 2,5 cm (superior e inferior) e 3,0 cm (esquerda e direita). Todos os parágrafos devem apresentar tabulação de 0,5 cm e as tabelas e figuras devem ser citadas por extenso no corpo do texto (ex: Figura 1; Tabela 1). Ao longo do texto deve ser utilizado o sistema internacional de unidades (SI) para indicação de medidas.

Para citação das referências, utilizar o Estilo Vancouver, com a numeração entre colchetes e alinhada ao texto. Exemplos: “... para determinados valores [1]...”; “...Segundo Meneton et al. (2005) [2]...”; “...estudos de raios de tórax [3]...”; “... o tamanho da amostra [4]...”; “... o uso de drogas para alívio da dor [5, 6]...”.A lista de referências deve ser apresentada ao final do texto, em seção específica. Não usar notas de rodapé.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia deve ser descrita com as informações necessárias para permitir a repetição do estudo por outro pesquisador.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados e Discussão podem ser apresentados em conjunto ou em subtítulos separados. Tabelas e figuras devem ser centralizadas, com legenda objetiva e autoexplicativa. Tabelas não devem apresentar linhas verticais secundárias. Devem-se evitar tabelas e/ou figuras com poucas informações, que podem ser facilmente substituídas por texto corrido.



A legenda da figura deve ser abaixo da ilustração, centralizada, em itálico e usando Times New Roman tamanho 10

A legenda da tabela deve ser acima da tabela, centralizada, em itálico e usando Times New Roman tamanho 10

| Título | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Título | Coluna 1 | Coluna 2 | Coluna 3 |
| Linha 1 | XXX | XXX | XXX |
| Linha 2 | XXX | XXX | XXX |
| Linha 3 | XXX | XXX | XXX |
| Linha 4 | XXX | XXX | XXX |

2. CONCLUSÃO

Uma conclusão deve ser apresentada com as principais contribuições do estudo.

3. AGRADECIMENTOS

Apresentar os agradecimentos pertinentes, se houver.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Usar fonte Times New Roman, tamanho 10, alinhamento justificado. Toda referência que possua DOI deverá conter o respectivo número apresentado ao final da referência.

Exemplos de artigos

1. Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6, doi:10.1001/archneur.62.1.112.

2. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* 2005 Apr;85(2):679-715, doi: 10.1152/physrev.00056.2003

Capítulo de livro

3. Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005. 194 p.

Dissertações e teses

4. Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86, doi: 10.1016/B978-0-12-384864-2.00025-1

Artigos publicados em anais de eventos científicos

5. Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery [dissertation]. Buffalo (NY): State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.
6. Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.