



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE – UAS

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS ANTI-INFLAMATÓRIOS MAIS  
COMERCIALIZADOS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

VIVIANNE SOUTO DE ARAÚJO

CUITÉ, PB

2014

VIVIANNE SOUTO DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS ANTI-INFLAMATÓRIOS MAIS  
COMERCIALIZADOS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto

CUITÉ - PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A663a Araújo, Vivianne Souto de.

Avaliação da qualidade de comprimidos anti-inflamatórios mais comercializados no município de Cuité - PB. / Vivianne Souto de Araújo – Cuité: CES, 2014.

75 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto.

1. Medicamento - Nimesulida. 2. Anti-inflamatório. 3. Medicamento – controle de qualidade. I. Título.

CDU 615.4

VIVIANNE SOUTO DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS ANTI-INFLAMATÓRIOS MAIS  
COMERCIALIZADOS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia, como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovado em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto  
(Orientador UAE/CES/UFCG)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joana Maria de Farias Barros  
(Examinador UAE/CES/UFCG)

---

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano  
(Examinador UAS/CES/UFCG)

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha maior incentivadora, ao meu porto seguro nas horas difíceis, a minha melhor amiga, ao maior exemplo de força e dedicação que já tive na vida, àquela que esteve comigo em todos os momentos dessa jornada. À você minha mãe, obrigada por todo apoio e mesmo com todas as dificuldades, nunca ter me deixado desistir. Amo você flor o meu dia.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido o dom da vida, por enviar seus anjos de luz em momentos difíceis e por me dar forças pra concluir essa etapa tão importante da minha vida.

A minha mãe Maria da Guia, muito obrigada pelo seu apoio, incentivo de sempre seguir em frente na conquista dos meus sonhos. Obrigada pelo carinho e amor incondicional e pela confiança em mim depositada nesse caminho tão longo e difícil. Obrigado por sua paciência, por aceitar e compreender minhas escolhas e acima de tudo, obrigada por acreditar em mim e nesse sonho quando nem eu mais acreditava. Agradeço a ti por tudo que sou hoje, profissionalmente e moralmente.

Aos meus anjos de luz, meu pai Pedro e meu primo Junior, que onde quer que estejam, sabem que iluminaram muito o meu caminho ao longo dessa jornada. Muito obrigada por estarem comigo, pela calma e pela paz que vocês me trouxeram. Saudades eternas.

Ao meu irmão Rodrigo, pelo companheirismo e por sua amizade sincera. Obrigado pelos momentos de amor silencioso que você sempre me proporcionou.

Ao meu namorado, companheiro, amigo, amor, Felipe. Obrigado por ser tão presente nos meus dias (bons e ruins), pelas palavras de apoio, pelas risadas que você me tirava nos dias difíceis, me ajudando e me acalmando sempre, pela força e paciência eterna comigo. Sem dúvida você tem uma grande participação nessa conquista.

Á toda minha família. Minha vó, Biu, por ser exemplo de mulher guerreira pra mim, e todo carinho e amor que só ela sabe me dar. Aos meus tios e tias, obrigado pelos bons momentos, conselhos e valor. Agradecimento todo especial às minhas tias Luzia e Dorotéia, por acreditarem e mim e me ajudarem desde o começo a conquistar esse sonho.

Á todos os meus primos e primas, que sempre me faziam enxergar que tudo iria valer à pena um dia. Agradeço pelos bons momentos, pelas risadas, pelos conselhos e por todo incentivo. Todos vocês são exemplos de profissionalismo a ser seguido.

Áos meus amigos que estiveram comigo desde o começo, Nayara, Rafaella, Tallita, Laryssa, Nahara, Edézio e Rodrigo, obrigado por me proporcionarem momentos de imensa alegria e renovação, me fazendo esquecer as dificuldades da vida. Por não me abandonarem mesmo com toda a distância, e por compreenderem minhas escolhas nesse caminho.

Aos meus companheiros de apartamento, quarto, residência e curso, Rodrigo, Roseany, Graco, Rayssa, Thiago, Iohrana, Nizabete, Larisse e Natália. Agradeço por dividirem comigo os melhores anos da minha vida, pelos conselhos, puxões de orelha, pelos momentos maravilhosos de convivência e aprendizado com cada um de vocês. Espero um dia poder reencontrá-los um dia e relembrar nossos momentos com muita felicidade e saudade no coração.

A todos os meus colegas de treino da academia Real Fight de Jiu-jitsu e Check mat

Campina Grande, em especial aos mestres Italo Ratão, Rulio Arede e Diniz Júnior, por todos os ensinamentos que me passaram nos treinos. Levarei comigo cada grito de incentivo, cada abraço e cada finalização pra o resto da vida, Oss.

Ao meu orientador, Professor Maciano pelos ensinamentos apoio e disponibilidade para desenvolvimento deste trabalho.

Á todos os professores do curso de bacharelado em farmácia da UFCG que com seus ensinamentos contribuíram para minha formação pessoal. Agradecimento especial ao professor Wellington Adriano, por sua atenção, ensinamentos para a concretização deste trabalho.

Á todos os profissionais da Redepharma, Laboratório Nossa Senhora das Mercês e Pharmapele, por todos os ensinamentos adquiridos nos estágios.

E a todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para realização desse trabalho.

*“Ao infinito e além!”*

*Buzz Lightyear*

## RESUMO

Atualmente, umas das classes de fármacos mais utilizados pela população brasileira são os anti-inflamatórios. A nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide, com propriedades analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias, sendo muito consumido devido apresentar menos incidência de efeitos colaterais. Para a produção desses medicamentos são exigidos pelos órgãos responsáveis alguns critérios mínimos de fabricação que se seguidos asseguram-lhes uma qualidade adequada, no entanto as informações divulgadas sobre essa produção ainda deixam dúvidas para o paciente quanto a veracidade dessa qualidade, sendo assim o controle de qualidade consiste em um conjunto de operações que permitem verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopéia. O presente trabalho teve como objetivo selecionar o anti-inflamatório mais comercializado no município de Cuité-PB, e avaliar a qualidade físico-química desses comprimidos provenientes de diferentes laboratórios farmacêuticos. Foram realizadas análises de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária e doseamento. Os testes foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010. Os resultados obtidos indicaram que as amostras do Genérico 1 se apresentaram fora de conformidade quanto ao teste de dureza, obtendo dureza média de 28,45 N e as amostras do Genérico 1 e Similar se apresentaram fora dos limites estabelecidos para o teste de friabilidade. No restante das avaliações, todas as amostras foram aprovadas, atendendo aos parâmetros de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, apresentando propriedades que os qualificaram como produtos adequados para o consumo.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatório, Nimesulida, Controle de qualidade, Comprimido, genérico e similar.

## ABSTRACT

Currently, one of the classes of drugs most used by the Brazilian population are anti-inflammatory. Nimesulide is a nonsteroidal anti-inflammatory drug with analgesic, antitermicas and anti-inflammatory properties, with much less consumed due present incidence of side effects. For the production of these drugs are required by the agencies responsible for manufacturing some minimum criteria that followed them ensure adequate quality, however the information disclosed on this production still leave doubts as to the veracity of this patient quality, thus the control quality consists of a set of operations that allow you to check if the product is in conformity with the specifications laid down by the Pharmacopoeia. The present work aimed to select the most marketed anti-inflammatory in the municipality of Cuité-PB, and evaluate the physical and chemical quality of these tablets from different pharmaceutical companies. Analysis of average weight, hardness, friability, disintegration and uniformity of dosage unit assay was performed. The tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition, 2010. These results indicated that the samples of the generic 1 were outside the conformity of the hardness tester, obtaining an average hardness of 28.45 N and samples of 1 Generic Similar and were outside of limits for friability test. In the rest of the reviews all samples were approved, meeting the quality parameters required by the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition, with properties that qualify them as suitable for consumption.

**Keywords:** Anti-inflammatory, nimesulide, Quality Control, tablete, generic, similar

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1- Esquema simplificado do processo inflamatório .....  | 5  |
| FIGURA 2 - Cascata do ácido araquidônico .....   | 6  |
| FIGURA 3 - Estrutura do Cortisol, cortisona e os glicocorticoides mais prescritos na prática clínica .....                                     | 8  |
| FIGURA 4 - <i>Salix alba</i> e o ácido acetilsalicílico .....  | 10 |
| FIGURA 5 - Estrutura Química de alguns AINE'S .....  | 11 |
| FIGURA 6 - Mecanismo de Ação dos AINE'S .....  | 12 |
| FIGURA 7 - Diagrama esquemático comparando os sítios de ligação das enzimas COX-1 e COX-2.....   | 12 |
| FIGURA 8 - Estrutura química de AINES não seletivos .....  | 14 |
| FIGURA 9 - Estrutura química celoxibe e rofecoxibe .....   | 14 |
| FIGURA 10 - Estrutura química da Nimesulida .....  | 15 |
| FIGURA 11 - Resultado da pesquisa sobre o anti-inflamatório mais comercializado na cidade de Cuité- PB .....                                   | 31 |
| FIGURA 12 - Forma de aquisição do medicamento anti-inflamatório .....  | 32 |
| FIGURA 13 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Similar 1 (S1).....              | 34 |
| FIGURA 14 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Similar 2 (S2) .....             | 35 |
| FIGURA 15 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Genérico 1 (G1) .....            | 35 |
| FIGURA 16 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Genérico 2 (G2) .....            | 36 |
| FIGURA 17 - Representação gráfica do ensaio de dureza nos comprimidos de Nimesulida 100 mg: similar 1, similar 2, genérico 1, genérico 2 ..... | 38 |
| FIGURA 18 - Comprimidos da marca G1 que se apresentaram quebrados após o test friabilidade .....   | 40 |
| FIGURA 19 - Representação gráfica da curva padrão de nimesulida obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV a 392 nm .....          | 43 |

## LISTADE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Amostras de comprimidos utilizadas na pesquisa .....                                   | 24 |
| Tabela 2: Resultados dos testes de peso médio aplicados a comprimidos de Nimesulida 100 mg ..... | 34 |
| Tabela 3: Resultados do ensaio de dureza aplicados a comprimidos de Nimesulida 100 mg..          | 38 |
| Tabela 4: Resultados do Ensaio de Friabilidade para os comprimidos de Nimesulida 100 mg .....    | 39 |
| Tabela 5: Resultados do Ensaio de Desintegração para os comprimidos de Nimesulida 100 mg .....   | 41 |
| Tabela 6: Resultados do ensaio de teor dos comprimidos de Nimesulida 100 mg .....                | 44 |
| Tabela 7: Resultado do ensaio de uniformidade de dose de comprimidos de Nimesulida 100 mg .....  | 44 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1: Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINES ..... | 13 |
|--|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AINE's – Anti-inflamatórios não esteroidais

BPF – Boas Práticas de Fabricação

BR – Brasil

COX – Cicloxigenase

CYP450 – Citocromo P450

g – Gramas

G1 – Genérico 1

G2 – Genérico 2

GITE – Grupo e Indicações Terapêuticas Especificadas

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICTQ – Instituto de Ciência Tecnologia e Qualidade

LTB<sub>4</sub> – Leucotrieno B<sub>4</sub>

M – Molar

mg – Miligramas

ml – Mililitro

mod. – Modelo

nm – Nanômetros

NMS – Nimesulida

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PG – Prostaglandina

m/v – massa/Volume

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada.

rpm – Rotações por minuto

S1 – Similar 1

S2 – Similar 2

SQR – Substância Química de Referência

TXA<sub>2</sub> – Tromboxano A<sub>2</sub>

UV – Ultravioleta visível

v/v – Volume/volume

µg – Microgramas

## LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

°C - Graus Celcius

> - Maior que

< - Menor que

≥ - Maior ou igual

® - Marca Registrada

± - Mais ou Menos

NaOH - Hidróxido de Sódio

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S – Nimesulida

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                | <b>19</b> |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                 | <b>21</b> |
| 2.1 - Objetivo geral .....                                | 21        |
| 2.2 - Objetivos específicos .....                         | 21        |
| <b>3. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                       | <b>22</b> |
| 3.1 O processo inflamatório .....                         | 22        |
| 3.1.2 – Mediadores do processo inflamatório .....         | 22        |
| 3.2 – Anti-inflamatórios .....                            | 25        |
| 3.2.1 – Glicocorticóides .....                            | 25        |
| 3.2.2 – Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) ..... | 27        |
| 3.2.2.1 – Mecanismo de Ação dos AINES.....                | 28        |
| 3.2.3 - Inibidores seletivos da COX-2.....                | 31        |
| envolvidas na citoproteção gástrica (RANG, 2007).....     | 31        |
| 3.3 - Nimesulida .....                                    | 32        |
| 3.3.1 - Formas Farmacêuticas .....                        | 33        |
| 3.3.2- Propriedade Físico-química .....                   | 33        |
| 3.3.3 - Farmacocinética .....                             | 34        |
| 3.3.4 – Posologia.....                                    | 34        |
| 3.3.5 - Efeitos indesejáveis e reações adversas .....     | 34        |
| 3.3.6 – Interações .....                                  | 35        |
| 3.4 - Medicamento de Referência, Genérico e Similar ..... | 35        |
| 3.4.1 - Medicamento de Referência .....                   | 36        |
| 3.4.2 - Medicamento Genérico.....                         | 36        |
| 3.4.3 - Medicamento Similar.....                          | 36        |
| 3.5 - Forma Farmacêutica Comprimido .....                 | 36        |
| 3.6 - Controle de qualidade e Garantia de Qualidade.....  | 38        |
| 3.7 - Ensaio oficial para comprimidos .....               | 39        |
| 3.7.1 - Determinação do Peso Médio: .....                 | 39        |
| 3.7.2 - Friabilidade: .....                               | 40        |
| 3.7.3- Teste de desintegração: .....                      | 40        |
| 3.7.4- Teste de dureza: .....                             | 40        |
| 3.7.5 - Uniformidade de dose unitária:.....               | 40        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.7.6 Doseamento:.....   | 41        |
| <b>4.0 – MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>   | <b>42</b> |
| 4.1 - Aplicação de questionário para o desenvolvimento das atividades de pesquisa..... | 42        |
| 4.2 Equipamentos.....  | 43        |
| 4.3 - Vidrarias.....   | 43        |
| 4.4 – Reagentes .....  | 43        |
| 4.5 – Acessórios .....   | 44        |
| 4.6 – Determinação do peso médio .....   | 44        |
| 4.7 – Teste de dureza.....   | 44        |
| 4.8 – Teste de Friabilidade .....  | 45        |
| 4.9 – Teste de Desintegração.....  | 45        |
| 5.0 – Doseamento.....  | 45        |
| 5.1 – Uniformidade da dose unitária .....  | 46        |
| <b>6.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>  | <b>47</b> |
| 6.1 – Resultados da pesquisa.....  | 47        |
| 6.2 – Determinações do peso médio.....   | 51        |
| 6.3 – Avaliação da Dureza .....  | 54        |
| 6.4 – Avaliação da Friabilidade.....   | 57        |
| 6.5 – Avaliação do tempo de desintegração .....  | 59        |
| 6.6 – Avaliação do teste de Doseamento.....  | 60        |
| 6.7 – Uniformidade de dose unitária .....  | 62        |
| <b>7.0 – CONCLUSÃO.....</b>  | <b>64</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>65</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>  | <b>73</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A garantia da qualidade do medicamento e a manutenção do mesmo no prazo de validade estabelecido estão intimamente ligadas à proteção e à promoção da saúde individual e coletiva (CORRÊA, 2003).

O controle de qualidade de medicamentos é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória. Consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. Sendo assim, a avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança e eficácia terapêutica (PEIXOTO et al., 2005)

Comprimido é uma forma farmacêutica que apresenta consistência sólida sendo obtida pelo processo de compressão de substâncias medicamentosas e seus excipientes. Por apresentarem vantagens como menor custo em relação às outras formas farmacêuticas orais, administração de dose única exata do fármaco, maior conservação e maior estabilidade, esta forma farmacêutica é considerada como uma das mais utilizadas pela população. O processo produtivo para a fabricação de comprimidos é complexo e possui muitas variáveis, podendo ocorrer desvios que podem impactar na qualidade do produto. Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). Sendo assim, considera-se importante a integração do setor de controle de qualidade de medicamentos na indústria com o setor de produção, a fim de garantir dispensação e comercialização de um medicamento de qualidade com resposta terapêutica adequada, visto que, medicamentos com baixa qualidade podem comprometer a eficácia terapêutica e segurança de terapias em pacientes enfermos (ROCHA, 2013).

De acordo com dados da OMS, o Brasil está entre os cinco maiores consumidores mundiais de medicamentos (COSTA, 2005) e segundo pesquisa divulgada na revista Guia de Farmácia, intitulada como “Consumo Regular” (Novembro 2013), realizada pelo ICTQ – Pós Graduação para Farmacêuticos em parceria com o Data-Folha, os Anti-inflamatórios se encontram entre as três classes de fármacos mais consumidos no Brasil.

Segundo a RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 (republicada em 6 de janeiro de 2004), que estabelece quais medicamentos são considerados isentos de prescrição através da lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), alguns anti-inflamatórios podem ser adquiridos sem a apresentação de receita médica, e mesmo que a maioria dos fármacos desta classe sejam medicamentos de tarja vermelha, ou seja, só podem ser adquiridos mediante apresentação de receita, o fato da mesma não necessitar ficar retida na farmácia, torna o acesso muito fácil ao medicamento. Tendo em vista o seu fácil acesso e preço baixo, os anti-inflamatórios representam uma das classes de medicamentos mais consumidas no Mundo, sendo estimada sua utilização por mais de 30 milhões de pessoas diariamente (LUZ, 2006).

Os AINE's (Anti-inflamatórios não-esteroidais) apresentam amplo espectro de ação terapêutica, tendo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. (KUMMER; COELHO, 2002). São geralmente utilizados para reduzir a dor e inflamação resultante de diversos tipos de lesões. A maioria dos AINE's tem eficácia anti-inflamatória similar, exercendo seus efeitos através da inibição da enzima cicloxigenase (COX), resultando em formação diminuída dos precursores de prostaglandinas e tromboxanos (WANNAMACHER; FERREIRA, 2004).

Os AINE's na forma farmacêutica comprimido são medicamentos de alto consumo, visto que sua compra não exige a retenção de prescrição médica. Esta forma farmacêutica pode sofrer variações que comprometem a qualidade do medicamento, sendo assim, este estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa dos principais anti-inflamatórios mais vendidos nas farmácias de Cuité-PB e partir disso escolher o mais utilizado pela população da cidade e submetê-lo a análise, baseado em normas preconizadas pela farmacopeia. Para isso foi desenvolvido e aplicado um questionário nas farmácias do município e a partir dele foi selecionado o anti-inflamatório nimisulida, que foi submetido às análises descritas no corpo deste trabalho.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 - Objetivo geral**

Selecionar o anti-inflamatório mais comercializado no município de Cuité –PB , e a partir de testes físico-químicos de controle de qualidade, avaliar e comparar a qualidade desses comprimidos de diferentes marcas, genéricos e similares.

### **2.2 - Objetivos específicos**

- Elaborar e aplicar um questionário nas farmácias na cidade de Cuité-PB, a fim de selecionar o fármaco o anti-inflamatório mais utilizado pela população da Cidade;
- Verificar os parâmetros físico-químicos para controle de qualidade de comprimidos: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de dose unitária;
- Avaliar os resultados dos testes segundo parâmetros farmacopéicos.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 O processo inflamatório

A inflamação envolvida em diversas patologias é uma resposta do organismo frente a uma infecção ou uma injúria tecidual. Apresenta-se como um mecanismo de defesa do organismo cujo objetivo é a eliminação da causa inicial da lesão celular provocada por patógenos ou por agente físicos. Compreende basicamente dois mecanismos de defesa: uma resposta inespecífica (resposta inata), responsável pelas características da região inflamada (vermelhidão, edema, calor, dor e perda de função) e uma resposta imunológica, na qual há produção de anticorpos específicos contra um determinado agente agressor (COUTINHO et al., 2009).

O processo inflamatório pode ser dividido em três etapas (Figura 1):

- *Fase aguda*: Resposta inicial e transitória, caracterizada por uma vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar em resposta a liberação de prostaglandinas e citocinas. A vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo próximo ao foco inflamatório para melhorar o acesso das células inflamatórias à região e tentar diminuir a inflamação. Estes fenômenos que geram dor, calor, rubor e vermelhidão no local inflamado.
- *Fase subaguda*: Resposta imune em que ocorre infiltração dos leucócitos e macrófagos, que através de quimiotaxia, migram para a região inflamada.
- *Fase crônica proliferativa*: Ocorre degeneração do tecido e fibrose por incapacidade do organismo de reverter o quadro inflamatório. (MURI et al., 2009; NETTO, 2011).

#### 3.1.2 – Mediadores do processo inflamatório

O processo inflamatório ocorre como resposta do tecido à lesão celular, podendo manifestar-se a partir de qualquer agente lesivo como físico (queimaduras, radiação, trauma), biológico (microorganismo, reações imunológicas) ou químico (substância cáustica) (CARVALHO; LEMÔNICA, 2000).

A exposição das células aos patógenos provocam a produção e liberação de vários mediadores químicos, como histamina, metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fator de ativação plaquetária, óxido nítrico, entre outros (RANG, 2007).

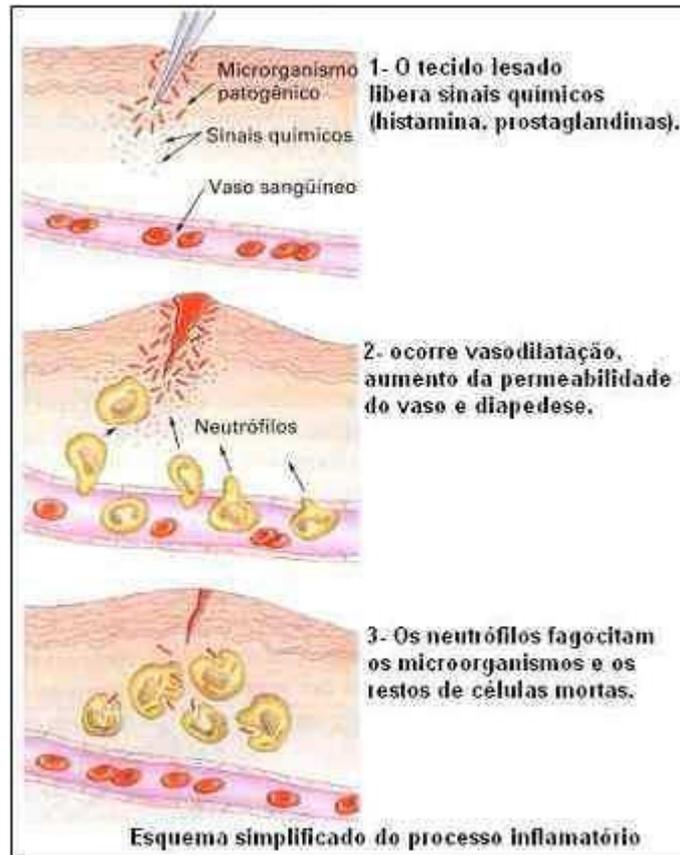


Figura.1: Esquema simplificado do processo inflamatório. Fonte:

<http://patofisio.wordpress.com/2010/04/20/inflamacao/>

Quando ocorre uma lesão na membrana celular, que é constituída fundamentalmente por fosfolipídios, a enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas é ativada, levando à degradação dos fosfolipídios e resultando na produção de ácido araquidônico. (COTRAN, 2000). O ácido araquidônico livre pode ser metabolizado por duas vias enzimáticas distintas: A via das cicloxigenases (COX), desencadeando a biossíntese das prostaglandinas e dos tromboxanos (prostanóides) e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos, lipoxinas e outros compostos (CARVALHO et al., 2004).

Na produção das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, a COX converte por oxigenação, o ácido araquidônico em dois componentes instáveis: a prostaglandina G2 e a prostaglandina H2. Essas prostaglandinas são posteriormente transformadas por isomerases em prostaciclina, em tromboxano A2, e em prostaglandinas D2, E2 e F2 $\alpha$ . A prostaglandina E2 é importante por sua ação pirogênica e no aumento da sensibilidade à dor. O ácido araquidônico também leva à produção de leucotrienos, via enzima lipooxigenase (Figura 2) (HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006).

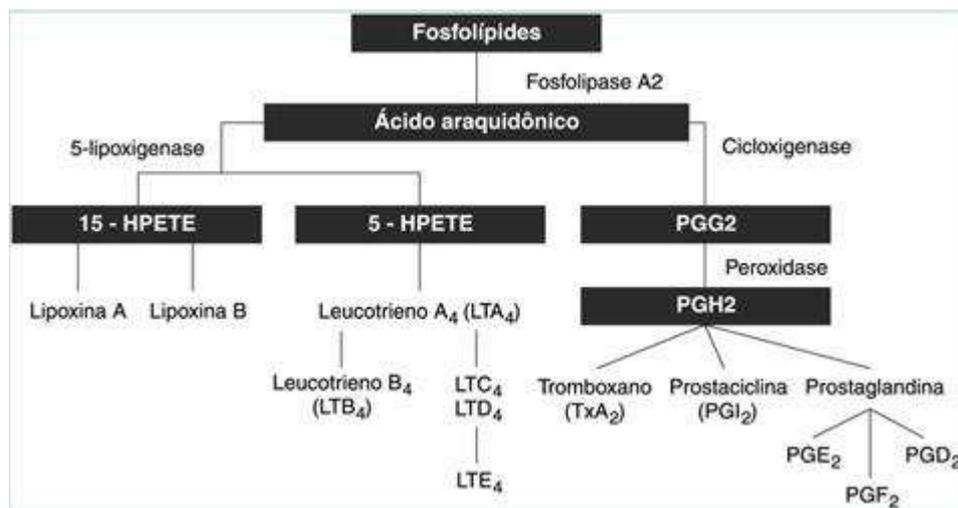


Figura 2: Cascata do ácido araquidônico. Fonte:

[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3043](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3043)

A PGI<sub>2</sub> possui ação vasodilatadora, podendo causar importante hipotensão arterial. É sintetizado no endotélio vascular e controla a adesão das células ao endotélio e a agregação plaquetária, contribuindo como mecanismo antitrombogênico da parede vascular intacta. Já o TXA<sub>2</sub> apresenta potente atividade vasoconstrictora, além de potencializar os efeitos quimiotáticos e aumentar a permeabilidade de outros mediadores. As prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> $\alpha$  são inibidoras da agregação plaquetária, também são vasodilatadoras, além de exacerbarem o edema. Além disso, as prostaglandinas também estão envolvidas na patogenia da dor e da febre durante a inflamação (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

Por sua vez, LTB<sub>4</sub> é o principal leucotrieno envolvido no processo inflamatório, e exerce potente atividade quimiotática para leucócitos, eosinófilos e monócitos, promovendo a migração destes tipos celulares para o local afetado (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

As prostaglandinas I<sub>2</sub> e E<sub>2</sub> atuam no trato gastrointestinal, fornecendo citoproteção para mucosa gástrica, inibem a secreção ácida, aumentam o fluxo sanguíneo local, promovem

a produção de muco, aumentam a síntese de glutatión (e conseqüentemente a capacidade de eliminar radicais livres) e aumentam a síntese de bicarbonato para as camadas superficiais de mucosa gástrica. No sistema cardiovascular, podem apresentar vários efeitos hemodinâmicos, como a ação vasodilatadora. Promovem também o relaxamento do músculo liso. As prostaglandinas têm ainda efeitos fisiopatológicos, como eritema e aumento do fluxo sanguíneo local, hiperalgesia por provável sensibilização de receptores da dor e elevação da temperatura corpórea no hipotálamo por estímulo de citocinas. Quando sua produção é aumentada, ocorre maior sensibilidade à dor e à febre e incremento da resposta inflamatória. (HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006).

Além dos metabólitos do ácido araquidônico, outros mediadores químicos importantes são óxido nítrico e as citocinas. O óxido nítrico (NO), produzido principalmente pelas células endoteliais do tecido lesionado, possui potente ação vasodilatadora, acarretando em um aumento da permeabilidade vascular. Já as citocinas são liberadas por macrófagos ativados, favorecendo a aderência leucocitária ao endotélio, aumentam a síntese de prostaciclina, e desencadeiam uma cascata de citocinas secundárias (COUTINHO et al., 2009).

Embora o processo inflamatório constitua uma reação fisiopatológica de defesa e reparação, se não houver um controle do mesmo, podem surgir danos irreversíveis, como a degeneração e necrose do tecido. Situações clínicas ou patológicas que desencadeiam reações inflamatórias inespecíficas, gerando processos dolorosos, necessitam da administração de anti-inflamatórios, a fim de modular o desenvolvimento da reação inflamatória e amenizar os sintomas. (HAHN, 2006).

### **3.2 – Anti-inflamatórios**

Os fármacos anti-inflamatórios são capazes de interferir no processo reacional de defesa do organismo, minimizando os danos e proporcionando maior conforto ao paciente. Atualmente, os principais agentes anti-inflamatórios são representados pelos glicocorticoides e pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) (COUTINHO et al., 2009).

#### **3.2.1 – Glicocorticóides**

Os glicocorticoides são hormônios esteroides, produzidos no córtex da glândula adrenal, que afetam o metabolismo dos carboidratos e reduzem a resposta inflamatória.

(GOODMAN; GILMAN, 2003).

Os anti-inflamatórios esteroidais (glicocorticoides sintéticos) desenvolvidos pela indústria farmacêutica possuem estrutura química muito semelhante a dos naturais (Figura 3) e são utilizados na terapêutica com várias finalidades, dentre elas: terapia de reposição hormonal (em casos de problemas no córtex supra-renal), terapias de imunossupressão, terapias antialérgicas e anti-inflamatórias. (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005).

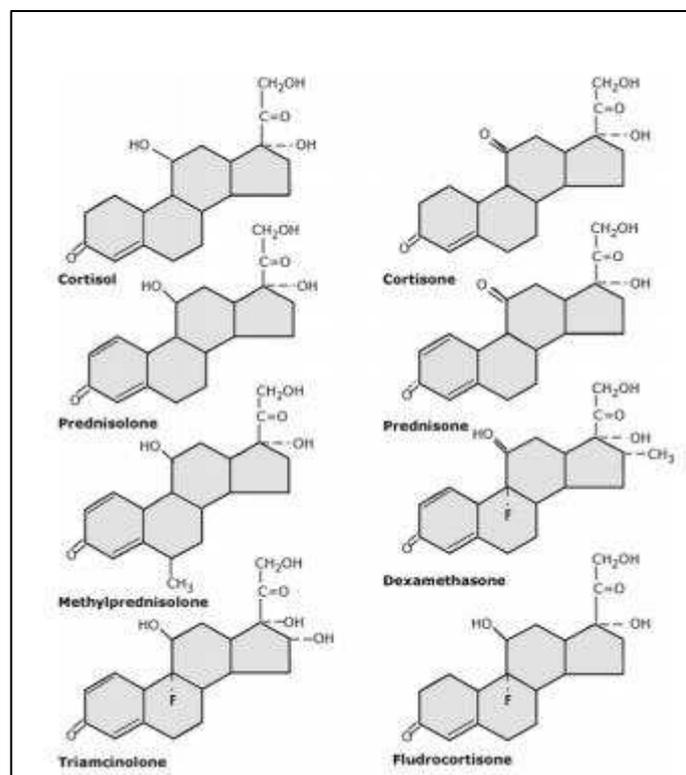


Figura 3: Estrutura do Cortisol, cortisona e os glicocorticoides mais prescritos na prática clínica.

Fonte: RAMANHOLI; SALGADO, 2007

Porém, os fármacos glicocorticóides, de uma maneira geral, apresentam vários efeitos adversos, pois interferem no metabolismo geral do organismo. Sendo assim, sua toxicidade associada a tratamentos em terapias crônicas acabou por limitar o seu uso, fazendo com que os anti-inflamatórios não esteroidais assumissem o papel de principal fármaco no tratamento a longo prazo de doenças articulares. (WAGNER; KHANNA; FURST, 2005).

### 3.2.2 – Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's)

Os AINE's estão entre as classes terapêuticas mais consumidas no mundo (LUZ, 2006). Apresentam amplo espectro de ação terapêutica, tendo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. (KUMMER; COELHO, 2002). São geralmente utilizados para reduzir a dor e inflamação resultante de diversos tipos de lesões. A maioria dos AINE's tem eficácia anti-inflamatória similar, exercendo seus efeitos através da inibição da enzima cicloxigenase (COX), resultando em formação diminuída dos precursores de prostaglandinas e tromboxanos (WANNAMACHER; FERREIRA, 2004).

Os AINE's compõem um grupo heterogêneo de compostos, formados por um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados e se ligam, significativamente, à albumina plasmática (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

O anti-inflamatório não esteroidal mais antigo é a Aspirina® (ácido acetilsalicílico), um derivado do ácido salicílico. O AAS, sintetizado a partir de 1897 pela Bayer, é um derivado da salicina, obtida originalmente das cascas do tronco do salgueiro (*Salix alba*, Salicaceae) (Figura 4). (VIEGAS; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Após a introdução do ácido acetilsalicílico como anti-inflamatório no mercado farmacêutico, as indústrias passaram a pesquisar novas substâncias com menores efeitos adversos, pois o uso da Aspirina® vinha causando diversos problemas gastrointestinais. Começaram então a surgir os anti-inflamatórios não salicilatos, porém estes ainda apresentavam graves efeitos adversos. Só em 1960, com a pesquisa e síntese de novos fármacos acídicos ou não, passaram-se a produzir medicamentos com maior eficácia e menor número de efeitos indesejáveis, principalmente, gastrintestinal, como: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindac, nimessulida, fentiazac e muitos outros (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

Atualmente, além da Aspirina®, existem mais de 50 AINE's diferentes no mercado farmacêutico. Esses fármacos constituem um grupo de compostos muito heterogêneos com várias estruturas químicas, podendo ser distribuídos em diversas classes (RANG, 2007) (Figura 5).

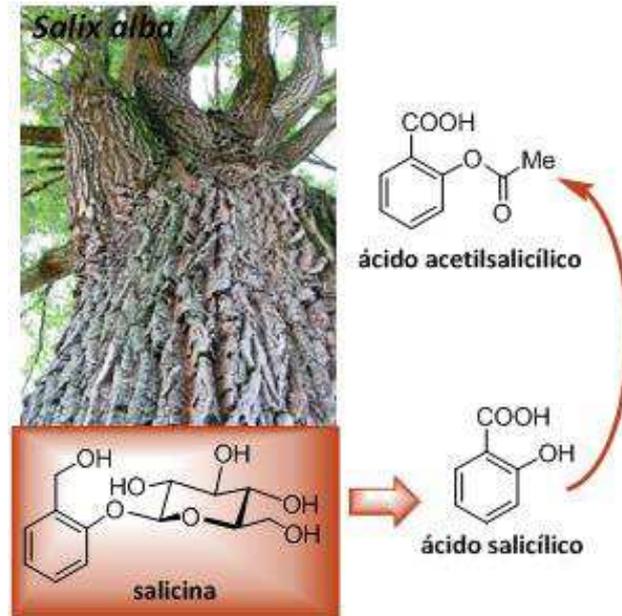


Figura 4: *Salix alba* e o ácido acetilsalicílico. Fonte: COUTINHO, 2009

Todos os AINE's possuem três principais efeitos terapêuticos:

- *Efeito anti-inflamatório*: modificação da reação inflamatória.
- *Efeito analgésico*: redução de certos tipos de dor (especialmente a inflamatória).
- *Efeito antipirético*: redução da temperatura corporal patologicamente elevada (febre) (RANG, 2007).

### 3.2.2.1 – Mecanismo de Ação dos AINES

Atualmente, sabe-se que a enzima cicloxigenase possui três isoformas, COX-1, COX-2, COX-3, porém ainda não se está seguro de que a COX-3 realmente ocorra no homem em forma funcional. Mesmo apresentando 60% de homologia na sua sequência de aminoácidos e catalisem a mesma reação, a COX-1 e a COX-2 possuem importantes diferenças (RANG, 2007). A isoforma COX-1 está presente na maioria dos tecidos, incluindo paqueta e estômago, por isso é denominada enzima constitutiva e esta associada à produção de prostaglandinas, resultando em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal. A

isoforma COX-2 é expressa principalmente nas células inflamatórias, quando estas são ativadas durante a inflamação, por isso são denominadas de enzima indutiva. (COUTINHO, 2009)

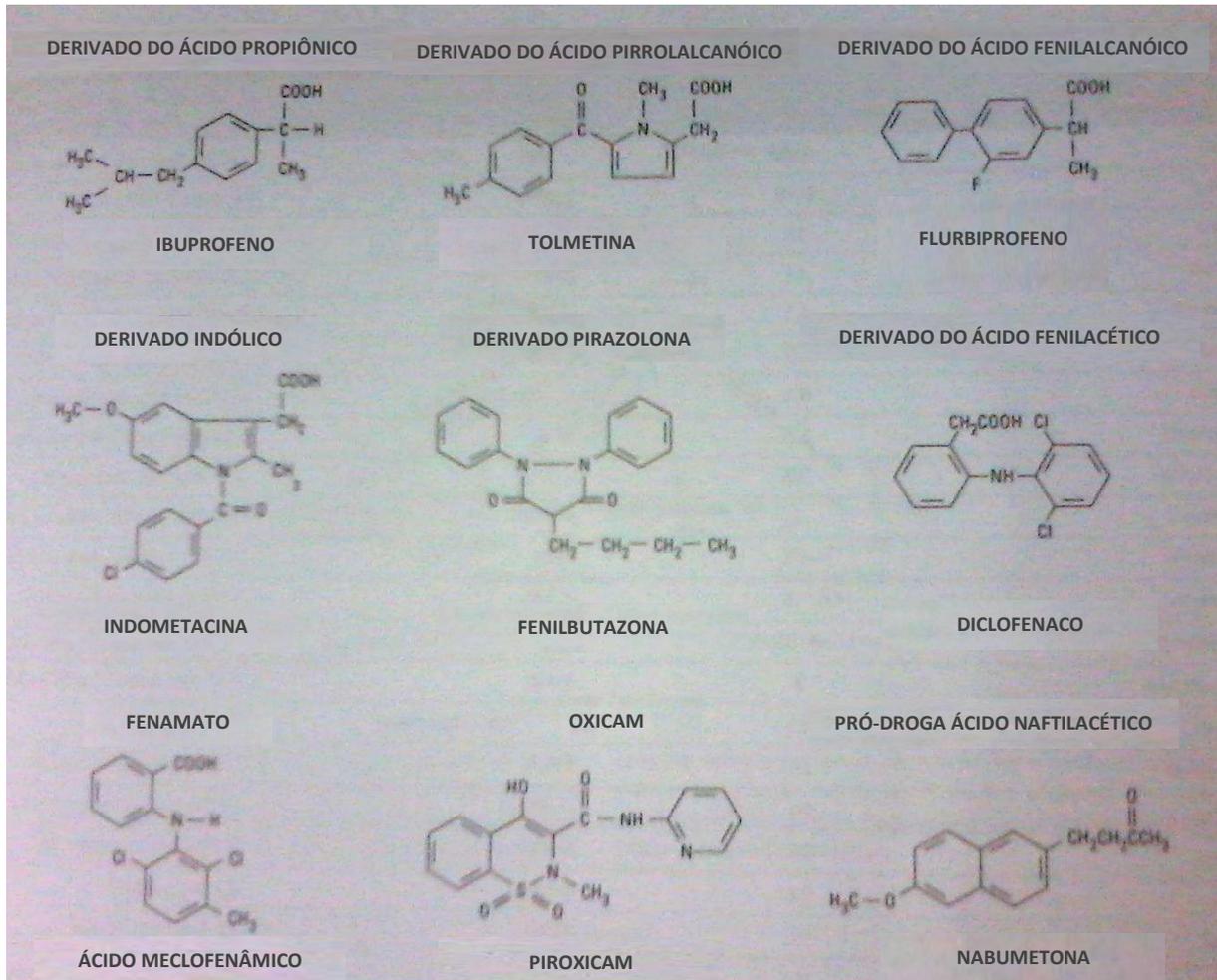


Figura 5: Estrutura Química de alguns AINE'S. Fonte: KATZUNG, 2005.

Os AINE's atuam inibindo a produção de prostaglandinas, através da inativação da enzima COX (figura 6), e conseqüentemente combatendo a inflamação, a dor e a febre. (HILÁRIO, 2006). Em geral são inibidores "competitivos reversíveis". Entram no canal hidrofóbico, formando pontes de hidrogênio na posição 120, impedindo assim a entrada dos ácidos graxos no domínio catalítico. Porém, há uma diferença na estrutura das duas enzimas. A COX-2 apresenta um bolso lateral volumoso na estrutura de entrada do seu canal hidrofóbico (formado pela troca do aminoácido isoleucina por valina na posição 523), o que

acaba determinando uma maior seletividade de alguns fármacos para a isoforma COX-2 (Figura 7) (RANG, 2007).

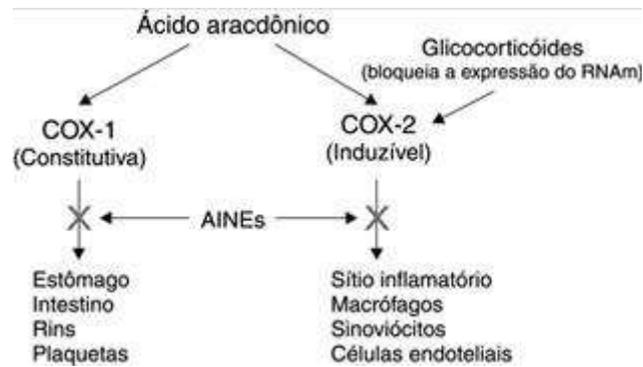


Figura 6: Mecanismo de Ação dos AINEs. Fonte:

[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3043](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3043)

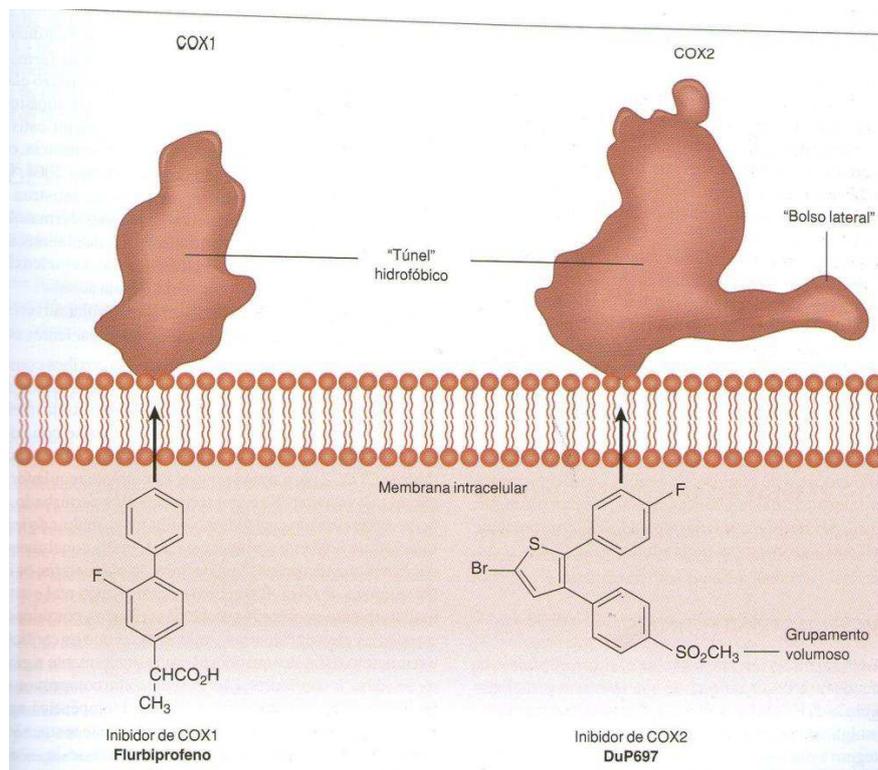


Figura 7: Diagrama esquemático comparando os sítios de ligação da COX-1 e COX-2.

Fonte: RANG, 2007.

### 3.2.3 - Inibidores seletivos da COX-2

Os AINE's, não seletivos podem apresentar diversos efeitos colaterais, dado sua elevada toxicidade sobre vários outros sistemas. Entre os efeitos mais importante estão bem documentados, dados gastrointestinais que podem ir do desconforto abdominal até a erosão da mucosa, chegando ao sangramento e perfuração, podendo levar ao óbito (Quadro 1) (LUZ et al., 2006). Este efeito colateral pode ser explicado pelo fato da inibição da COX-1 constitutivamente expressa no estômago resultar no bloqueio da biossíntese de importantes prostaglandinas (PGE2 e PGI2) envolvidas na citoproteção gástrica (RANG, 2007).

|                   |   |
|-------------------|---|
| Efeitos leves     | Dispepsia   |
|                   | Erosões gastrintestinais (estômago > bulbo duodenal)  |
| Efeitos moderados | Anemia ferropriva   |
|                   | Úlceras gastrintestinais (estômago e intestino)   |
| Efeitos graves    | Sangramento gastrintestinal severo (estômago > bulbo duodenal > esôfago > intestino grosso e delgado) |
|                   | Perfuração aguda (bulbo duodenal > cólon)   |
|                   | Obstrução gástrica  |

Quadro 1: Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINES. Fonte: CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2006.

A fim de minimizar esses efeitos indesejáveis causados pela inibição da COX-1, foram introduzidos no mercado farmacêutico inibidores seletivos da COX-2. Porém, estes medicamentos apresentam um considerável risco de comprometimentos ao sistema cardiovascular, principalmente em idosos, pois a COX-1 está presente em altas concentrações em plaquetas e células endoteliais vasculares. Essa enzima é responsável pela produção de TXA2 que possui potencial efeito pró-trombótico, promove o aumento na agregação e adesão plaquetária, estando ainda associada à vasoconstrição. Já a COX-2 tem como produto a produção de PGI<sub>2</sub>, que causa vasodilatação, redução da agregação plaquetária e promove o efeito antitrombótico. Conclui-se então que esses sistemas mantêm um equilíbrio entre os processos hemorrágicos e a trombose, pois a inibição da COX-2 pode acarretar em desequilíbrio da produção de TXA<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, resultando em aumento dos eventos trombóticos e cardiovasculares. (CHAHADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2006).

Diferentemente da maioria dos AINE's (figura 8), esses fármacos não possuem um grupo carboxílico em sua estrutura (figura 7), o que os torna mais seletivos a se ligarem na enzima COX-2. Eles apresentam ainda baixa solubilidade, o que dificulta sua administração parenteral (CHADADE; GIORGI; SZAJUBOK, 2008).

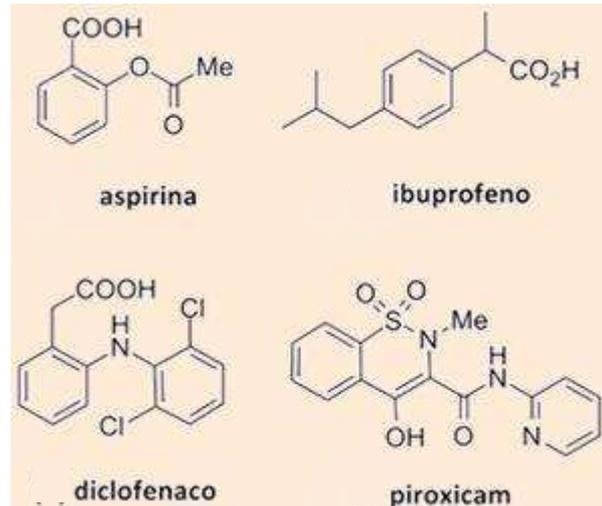


Figura 8: Estrutura química de AINES não seletivos. Fonte: COUTINHO et al., 2006

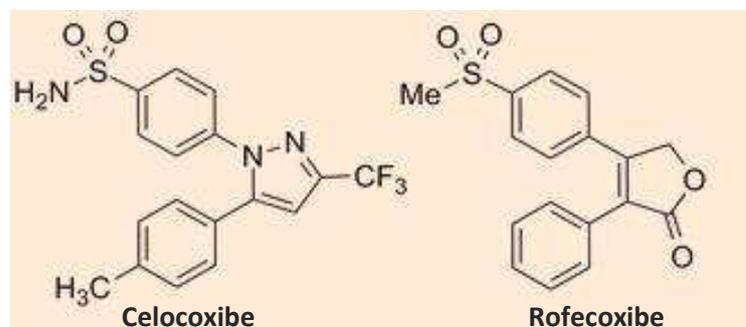


Figura 9: Estrutura química celcoxibe e rofecoxibe. Fonte: COUTINHO et al., 2006.

### 3.3 - Nimesulida

É um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que pertence à classe das sulfonamidas. Este fármaco possui propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias, e difere dos outros anti-inflamatórios não esteroidais por apresentar um radical sulfonamida no lugar de um radical carboxílico (figura 10). Apresenta baixo risco de efeitos adversos gastrintestinais, em casos de tratamentos a curto prazo em doenças inflamatórias, pois atua

inibindo seletivamente a enzima cicloxigenase-2 (COX-2), o que garante sua eficácia e maior perfil de segurança frente a outros AINE's, como diclofenaco (BRUNTON et al., 2006; RANG et al., 2007).

Além de ser inibidor seletivo da enzima COX-2, a nimesulida atua neutralizando a formação de radicais livres de oxigênio, produzidos durante o processo inflamatório (CARVALHO, 2006).

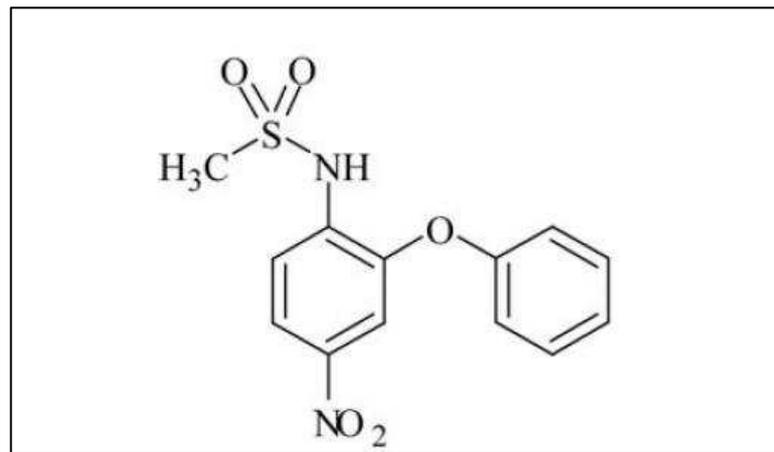


Figura 10: Estrutura química da Nimesulida. Fonte: Farmacopéia Brasileira, 2010.

### 3.3.1 - Formas Farmacêuticas

Atualmente, a nimesulida é comercializada em cerca de 50 países sob diferentes marcas, apresentando-se no mercado farmacêutico na forma de comprimidos 100 mg, suspensão oral 10mg/mL, solução gotas 50 mg/mL e sob a forma de grânulos em envelopes de 100 mg (LARINI, 2008). O medicamento referência é o Nisulid®, Comprimido com 100 mg, produzido pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

### 3.3.2- Propriedade Físico-química

Diferentemente dos demais AINE'S, a nimesulida possui um grupo sulfanílico no lugar de um grupo carboxílico (TEXEIRA, 2009).

A nimesulida ou o N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida, possui fórmula  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  e peso molecular 308,31 g/mol. Apresenta-se sob a forma de pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro e não higroscópico, com ponto de fusão

entre 143,3 - 144,5 °C. Possui fraca hidrossolubilidade, cerca de 10 µg/mL, sendo facilmente solúvel em etanol e metanol, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformida. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e insolúvel em soluções ácidas (FARMACOPÉIA, 2010).

### **3.3.3 - Farmacocinética**

A nimesulida sofre rápida absorção gastrointestinal. Após administração de uma dose de 100 mg, alcança seu pico de concentração plasmática (3 a 4 mg/mL) dentro de 1 a 2 horas. (CARVALHO, 2006).

A NMS, assim como outros AINES, se liga fortemente à albumina, (cerca de 99%), estando somente 1% da concentração total plasmática na forma não ligada, disponível para os tecidos extravasculares. Sofre metabolização hepática, através das enzimas do CYP450 e sua eliminação é predominantemente renal, mais de 80%, não dando origem a fenômenos de acúmulo mesmo após administrações repetidas (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

### **3.3.4 – Posologia**

A nimesulida, assim como todos os AINE's, deve ser utilizada com a menor dose efetiva possível e com menor tempo possível de duração do tratamento. Para adultos e crianças maiores de 12anos recomenda-se administração de 50-100 mg (1/2 a 1 comprimido) duas vezes ao dia, podendo alcançar até 200 mg duas vezes ao dia, de preferência após as duas principais refeições (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

### **3.3.5 - Efeitos indesejáveis e reações adversas**

A ação anti-inflamatória dos AINE's esta basicamente relacionada com a inibição da enzima COX-2, sendo provável que a inibição da COX-1 esteja ligada aos efeitos adversos, como toxicidades renal e gastrointestinal. Na tentativa de reduzir os efeitos adversos preservando a ação anti-inflamatória desses fármacos, a indústria passou a desenvolver novos compostos com ação seletiva para a COX-2 (MAZZARINO; KNORST, 2007).

Por ser um inibidor preferencialmente seletivo para COX-2, a nimesulida apresenta

menos incidência de efeitos colaterais gastrointestinais (CARVALHO, 2006).

### **3.3.6 – Interações**

Os AINE's podem ser prescritos em associação com outros medicamentos, para tratamento de diversas patologias, podendo acarretar em possíveis interações.

Apesar do uso da nimesulida não afetar a resposta ao uso da varfarina ou outros agentes anticoagulantes similares, recomenda-se que seja feito o monitoramento da coagulação do paciente quando essa associação for utilizada, pois pode haver aumento do efeito anticoagulante com risco de complicações hemorrágicas (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

A administração de dois ou mais AINE's, incluindo o ácido acetilsalisílico pode ocasionar um aumento dos efeitos adversos gastrointestinais. Já o uso concomitante com salicilatos ou tolbutamida pode afetar os níveis séricos da nimesulida, alterando assim sua resposta terapêutica (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

Recomenda-se o cuidado na administração de nimesulida junto com outros AINES, lítio, metrotexato, probenicida e álcool, devido ao aumento de risco de hemorragias gastrintestinais (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

A nimesulida pode diminuir os efeitos dos diuréticos, como furosemida, pois bloqueia a atividade da renina plasmática, sendo assim o seu uso não é recomendado para pacientes em tratamento com diuréticos (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

Pacientes que apresentem anormalidades hepáticas e que já utilizem fármacos potencialmente hepatotóxicos devem ter maior atenção ao utilizar nimesulida, pois podem surgir efeitos adversos (NIMESULIDA, MEDLEY, 2010, BULA).

### **3.4 - Medicamento de Referência, Genérico e Similar**

Segundo o Manual Médico de Medicamento Genérico (JUNIOR e tal., 2002), o mercado farmacêutico brasileiro, conta com as seguintes modalidades de medicamentos, descritos na Lei nº 9787/99: o medicamento de referência, genérico e similar.

### **3.4.1 - Medicamento de Referência**

Produto inovador registrado no órgão federal Brasileiro, responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados, cientificamente, no órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2010).

### **3.4.2 - Medicamento Genérico**

É o medicamento comparado a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, por meio dos testes de bioequivalência e designado pela DCB (Denominação comum brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação comum internacional) (BRASIL, 2010).

### **3.4.3 - Medicamento Similar**

É aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, sendo equivalente ao medicamento registrado no órgão federal, responsável pela vigilância sanitária, podendo diferenciar somente em características relativas a tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (BRASIL, 2010).

## **3.5 - Forma Farmacêutica Comprimido**

Comprimido é uma forma farmacêutica que apresenta consistência sólida sendo obtida pelo processo de compressão de substâncias medicamentosas e seus excipientes. Por apresentarem vantagens como menor custo em relação às outras formas farmacêuticas orais, administração de dose única exata do fármaco, maior conservação e maior estabilidade, esta forma farmacêutica é considerada como uma das mais utilizadas pela população (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). Durante seu processo de produção, os comprimidos podem sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, massa, forma, dureza,

características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Esses fatores devem então ser controlados, a fim de assegurar a aparência e qualidade do produto e assim sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

O comprimido apresenta vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos, como o menor custo em relação às outras formas farmacêuticas orais, permite a administração de dose única exata do fármaco, possuem maior conservação e maior estabilidade físico química e microbiológica, menos percepção de sabor e odor desagradáveis de certos princípios ativos, e tem por isso, maior aceitação pelos indivíduos (LACHMAN, 2001)

Com o desenvolvimento e produção de um comprimido pretende-se a administração de uma quantidade correta de fármaco, mantendo sua integridade química, com ação no local desejado e num intervalo de tempo adequado. Um comprimido deve ser um produto com a sua identidade própria, não apresentando defeitos como falhas, fissuras, descoloração, contaminação, entre outros. Deve possuir resistência suficiente para suportar choques mecânicos durante a sua produção, embalagem, transporte, dispensação e manuseio pelo paciente, estabilidade física e química adequada para manter suas propriedades ao longo do tempo, e deve ser capaz de liberar o fármaco de forma previsível e reprodutível (BANKER; ANDERSON, 2001).

No processo de produção de comprimidos, utilizam-se diversos excipientes, devido as matérias primas utilizadas na maioria das formulações não possuem as características físicas e mecânicas específicas (capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação) para que a compressão ocorra com sucesso (SOARES; PETROVICK, 1999). A função dos excipientes é permitir que o processo de compressão seja satisfatório e garantir que os comprimidos sejam obtidos com qualidade especificada, de modo a facilitar sua administração, promover uma liberação consistente, protegê-la da degradação e garantir a biodisponibilidade da droga (AULTON, 2005).

Na formulação a escolha dos excipientes pode influenciar a estabilidade física e a biodisponibilidade, portanto deve-se respeitar a compatibilidade entre os excipientes escolhidos e os fármacos. (GIL, 2010).

Dependendo da função pretendida, os adjuvantes a serem empregados nos comprimidos podem ser classificados em diferentes grupos. Os tipos mais comuns de adjuvantes utilizados na produção de comprimidos são (AULTON, 2005):

- **Diluentes ou espessantes:** conferem ao produto o volume necessário para a formulação possibilitando a preparação de comprimidos do tamanho desejado;
- **Aglutinantes ou adesivos:** promovem adesão das partículas da formulação, possibilitando a preparação de um granulado e a manutenção da integralidade do comprimido acabado;
- **Agentes desintegrantes:** promovem a desestruturação dos comprimidos em partículas menores depois da administração, para que o fármaco fique disponível mais prontamente;
- **Antiaderentes, deslizantes, lubrificantes ou agentes lubrificantes:** melhoram o fluxo do material para as matrizes, impedindo que fique aderido nas mesmas e produzem comprimidos brilhantes;
- **Excipientes diversos:** como corantes e flavorizantes. Depois da compressão, alguns comprimidos podem ser revestidos com vários materiais. A maioria dos comprimidos produzidos por compressão é empregada para a administração oral, mas alguns podem ser administrados por via sublingual ou vaginal.

### 3.6 - Controle de qualidade e Garantia de Qualidade

Controle de qualidade de medicamentos é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória. Consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. (PEIXOTO et al., 2005).

A qualidade dos medicamentos envolve vários fatores que vão desde a concepção, desenvolvimento, produção, distribuição e uso, além do cumprimento das especificações expressas em códigos oficiais como as farmacopeias. A garantia de qualidade dos comprimidos pode ser caracterizada por uma série de especificações, que incluem o tamanho

do diâmetro, a forma, o peso, a dureza, a espessura, tempo de desintegração, e características de dissolução. (GENNARO, 2000). Este processo representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado. (GIL; MACHADO, 2007)

A RDC no 17/2010 estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. Através do regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF), foram instituídas normas de inspeção e autoinspeção aos órgãos de Vigilância Sanitária e aos fabricantes de medicamentos, respectivamente. Além disso, são estabelecidos os procedimentos técnicos necessários, à garantia da qualidade dos produtos. (BRASIL, 2010).

### **3.7 - Ensaio oficiais para comprimidos**

A conformidade com as especificações de qualidade para ensaios de desempenho físico é importante para garantir a eficácia terapêutica e prazo de validade de diversas formas medicamentosas. Assim tempo de desintegração de comprimidos está relacionado com processos de dissolução/absorção, e, portanto, biodisponibilidade, enquanto friabilidade e dureza definirão sua estabilidade física (GIL, 2010).

#### **3.7.1 - Determinação do Peso Médio:**

A determinação de peso médio tem por objetivo verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição) (FARMACOPÉIA, 2010). As medições das massas são feitas em balanças de sensibilidade adequada e a determinação do peso médio é dada pelo quociente da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas. Quanto maior for o desvio padrão, menor será a uniformidade do envase (GIL, 2010).

**3.7.2 - Friabilidade:**

Esse teste permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para verificação da resistência dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente (BIANCHINet.al., 2012).

**3.7.3- Teste de desintegração:**

Permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, sob condições experimentais descritas. A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Este ensaio é aplicado às formas sólidas como cápsulas e comprimidos e relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

**3.7.4- Teste de dureza:**

Permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N) (FARMACOPÉIA, 2010).

**3.7.5 - Uniformidade de dose unitária:**

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades

testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto. A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo (FARMACOPÉIA, 2010).

### **3.7.6 Doseamento:**

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. (FARMACOPÉIA, 2010).

## 4.0 – MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 - Aplicação de questionário para o desenvolvimento das atividades de pesquisa

Este estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de comprimidos anti-inflamatórios mais comercializados no município de Cuité-PB. Para isso foi realizado uma pesquisa utilizando um questionário (ANEXO III) aplicado nas farmácias do município.

A partir dos resultados obtidos, o anti-inflamatório selecionado foi o nimesulida 100 mg, provenientes de três laboratórios da indústria brasileira, obtidos em farmácias comerciais da cidade de Cuité- PB. De cada fabricante foram adquiridos 04 caixas de comprimidos de um mesmo lote de fabricação.

Para facilitar o estudo as amostras foram designadas da seguinte maneira: G1 e G2 (genéricos de laboratórios distintos) e S1 e S2 (similares de laboratórios distintos), de acordo com a tabela 1.

Tabela 1: Amostras de comprimidos utilizadas na pesquisa

| <b>Amostras</b>            |                     |
|----------------------------|---------------------|
| <b>Tipo de Medicamento</b> | <b>Apresentação</b> |
| Nimesulida Similar         | S1                  |
| Nimesulida Smilar          | S2                  |
| Nimesulida Genérico        | G1                  |
| Nimesulida Genérico        | G2                  |

As amostras escolhidas foram analisadas de acordos com os testes preconizados com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição.

## 4.2 Equipamentos

Balança analítica, mod. AY 220, Marte, Minas Gerais – BR;

Durômetro, mod. 298/dgp, Nova Ética, São Paulo – BR;

Friabilômetro, mod. LSF-3001, Logen;

Desintegrador de cápsulas e comprimidos, mod. 300-1, Nova Ética, São Paulo – BR;

Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP-220.

Agitador automático

## 4.3 - Vidrarias

Grau e pistilo;

Balão volumétrico de 500 ml, 100 ml, 10 ml;

Béquer de 500 ml, 100 ml;

Funil de vidro;

Bastão de vidro;

Pipeta;

Proveta;

Vidro de relógio;

## 4.4 – Reagentes

Hidróxido de Sódio (NaOH) 0,01 M

Água destilada

#### 4.5 – Acessórios

Termômetro;

Papel filtro;

Pera;

Pinça;

Espátula;

#### 4.6 – Determinação do peso médio

Em uma balança analítica foi pesado individualmente vinte unidades do comprimido de cada marca escolhida (genérico e similar) e determinou-se o peso médio, de forma que, somou-se a massa de todas as amostras e dividiu-se pelo total de amostras utilizadas. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição, pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 8 (ANEXO I) em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Considerando a forma farmacêutica em dose unitária, comprimidos não revestidos de peso médio maior que 250 mg, o limite de variação permitido é de  $\pm 5,0\%$ . (**FARMACOPÉIA, 2010**)

#### 4.7 – Teste de dureza

O teste foi realizado utilizando dez comprimidos de cada laboratório, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação no aparelho durômetro. Os comprimidos foram testados individualmente sendo submetidos a uma força necessária para esmagamento ou ruptura, obedecendo sempre a mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos nas determinações de cada amostra. De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, o resultado do teste é apenas informativo (**FARMACOPÉIA, 2010**).

#### 4.8 – Teste de Friabilidade

Para realizar esse teste, mediu-se com exatidão a massa de 20 comprimidos de cada laboratório, e esses foram introduzidos no friabilômetro, ajustando-o para velocidade de 25 rotações por minuto e tempo de teste para 4 minutos, totalizando 100 rotações. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície e mediu-se novamente a massa. A diferença entre a massa inicial e a final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. Ao final do teste nenhum comprimido poderia apresentar-se, quebrado, rachado ou partido. Consideraram-se aceitáveis as perdas inferiores a 1,5% do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio. (FARMACOPÉIA, 2010)

#### 4.9 – Teste de Desintegração

O teste foi realizado utilizando-se seis comprimidos de cada marca escolhida. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta e adicionou-se um disco a cada um dos tubos e o desintegrador foi acionado, utilizando-se água destilada à  $37 \pm 1$  °C como líquido de imersão. No momento em que os seis comprimidos foram completamente desintegrados o processo foi interrompido e anotou-se o tempo decorrido. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, se repetiria o teste com seis outros comprimidos, omitindo os discos (FARMACOPÉIA, 2010).

#### 5.0 – Doseamento

Para doseamento de nimesulida 100 mg, foram medidas as massas e pulverizadas de 20 unidades de comprimidos de cada laboratório. A quantidade de pó equivalente a 0,1 g de nimesulida foi, adicionada a 60 mL de NaOH 0,01M e agitou-se por 40 minutos em agitador magnético. Após a agitação, o conteúdo foi transferido para um balão de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou. Dilui-se sucessivamente até concentração de 0,002% (m/v), utilizando NaOH 0,01 M. Em seguida, preparou-se uma solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Mediu-se as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando Hidróxido de Sódio 0,01 M para

o branco. Calculou-se então a quantidade de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas (FARMACOPÉIA, 2010).

### 5.1 – Uniformidade da dose unitária

O teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado seguindo o método de variação de peso, preconizado pela farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010) para comprimidos com dose maior ou igual a 25 mg. Mediu-se, exatamente e individualmente a massa de 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e da massa individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressaram-se os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. (FARMACOPÉIA, 2010)

Para avaliação dos resultados, calculou-se o valor de aceitação (VA) de acordo com as equações descritas abaixo e os termos definidos no anexo II.

$$VA = |M - \bar{X}| = ks$$

Onde:

$M$  = valor de referência;

$\bar{X}$  = média dos conteúdos individuais ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressa como porcentagem da quantidade declarada;

$Ks$  = Constante de aceitabilidade.

As quantidades individuais estimadas ( $x_i$ ) são calculadas segundo a equação:

$$x_i = p_i \times A/P$$

Onde:

$p_i$  = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

$A$  = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

$P$  = peso médio das unidades utilizadas no doseamento

## 6.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão apresentados na forma de gráficos e foram distribuídos de acordo com as perguntas elaboradas no questionário.

### 6.1 – Resultados da pesquisa

A primeira pergunta feita nas farmácias foi:

- 1) O Farmacêutico estava presente na farmácia?

A partir da pesquisa foi possível constatar que os farmacêuticos responsáveis pelas farmácias do município não se encontravam presentes no estabelecimento no horário comercial.

Em estudo realizado por Tomassi e Ribeiro (2012) na cidade do Butantã –SP, foram visitados 40 estabelecimentos, onde se incluíam farmácias, drogarias e farmácia homeopática e a partir da pesquisa, foram entrevistados 14 farmacêuticos, dos quais 8 (57%) foram encontrados na primeira visita; 4 (28%) na segunda; 1 (7,1%) na terceira e 1 (7,1%), apesar de não ter sido encontrado após 3 tentativas, teve a entrevista agendada por insistência da proprietária. Em outro estudo realizado por Cruz et al., (2013) em Aracaju-SE, foram visitadas 128 farmácias, onde apenas 56 farmacêuticos estiveram presentes em pelo menos um dia da visita programada, constatando assim a ausência do profissional responsável técnico em 56,25% dos estabelecimentos visitados, fato que confronta a necessidade social e afronta à legislação vigente.

A atual legislação sanitária brasileira exige a presença de um técnico responsável durante todo horário de funcionamento das farmácias e drogarias (BRASIL, 1973), porém esta lei apresenta brechas que permitem que técnicos da área de saúde exerçam essa função no lugar do farmacêutico. Em 1997 foi apresentado um projeto de lei que além de manter a obrigatoriedade do farmacêutico durante todo horário de funcionamento das farmácias e drogarias, modificava as características deste estabelecimento, tornando-o um prestador de serviços de saúde e não somente um comércio. O projeto (PL 4.385/94 – Câmara dos Deputados e SCS 41/93 – Senado Federal) foi votado e aprovado recentemente (16 de Julho de 2014) pela Câmara dos Deputados e pelo Senado Federal, faltando apenas sanção

presidencial. O fato irá permitir ao farmacêutico aplicar seu conhecimento e habilidades no exercício de sua profissão, e não somente atuar como um mero vendedor de produto, bem como contribuir para promoção da saúde e bem-estar da população (CRF-SP, 2014).

O questionário aplicado também continha perguntas sobre possíveis dúvidas dos pacientes e a forma de aquisição do medicamento. Devido à ausência dos farmacêuticos, as perguntas foram repassadas aos balconistas. Apenas um dos balconistas respondeu que os pacientes ao adquirirem o medicamento questionam sobre possíveis interações medicamentosas. Todos os balconistas relataram que não são questionados pelos pacientes sobre possíveis reações adversas, bem como a forma correta de armazenamento do medicamento. Já sobre a forma de tratamento todos os balconistas responderam que sempre são questionados.

As reações adversas mais frequentes ocasionadas por AINE's estão envolvidas com o trato gastrointestinal, podendo ocasionar lesões que podem ir do desconforto abdominal até a erosão da mucosa, chegando ao sangramento e perfuração, podendo levar ao óbito. (LUZ, et al., 2006). Em um estudo de revisão, Batlouni (2010) apontou o aumento de riscos cardiovasculares, em especial, aqueles relacionados aos AINEs inibidores da COX-2. Deve-se então ter uma atenção redobrada à pacientes com histórico de doenças gástricas, bem como usuários com predisposição a doenças cardiovasculares, quando se fizer necessário o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais.

Quanto às interações medicamentosas, é importante ressaltar que o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais e diuréticos de alça requer um monitoramento maior, visto que essa associação pode reduzir o efeito do anti-hipertensivo, bem como aumentar o risco de insuficiência renal (WANNMACHER; FERREIRA, 2004). Castel-Branco et al. (2012) em estudo realizado em Portugal a partir da análise de prescrições médicas, descreveu que a maioria das interações ocorre entre os AINE's e os grupos de fármacos mais utilizados em doenças relacionadas com o aparelho cardiovascular, como diuréticos, antagonistas dos receptores da angiotensina e com os inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Segundo a RDC N° 44, de 17 de Agosto de 2009, são elementos importantes da orientação, entre outros, a ênfase no cumprimento da posologia, a influência dos alimentos, a interação com outros medicamentos, o reconhecimento de reações adversas potenciais e as condições de conservação do produto. Nesse contexto, é de extrema importância a interação do farmacêutico com o paciente no momento da dispensação do medicamento, orientando-o e fornecendo as informações necessárias que tornem o uso da medicação seguro.

2) Qual o anti-inflamatório mais vendido na farmácia?

A cidade atualmente possui seis farmácias comerciais localizadas no centro da cidade. A partir da pesquisa realizada nas farmácias do município, o anti-inflamatório mais comercializado segundo os entrevistados, é a Nimesulida, seguido do Diclofenaco Sódico, Ibuprofeno e Piroxicam, como pode ser observado na figura 11. Sendo assim, a nimesulida 100 mg foi o fármaco de escolha para a realização deste trabalho.

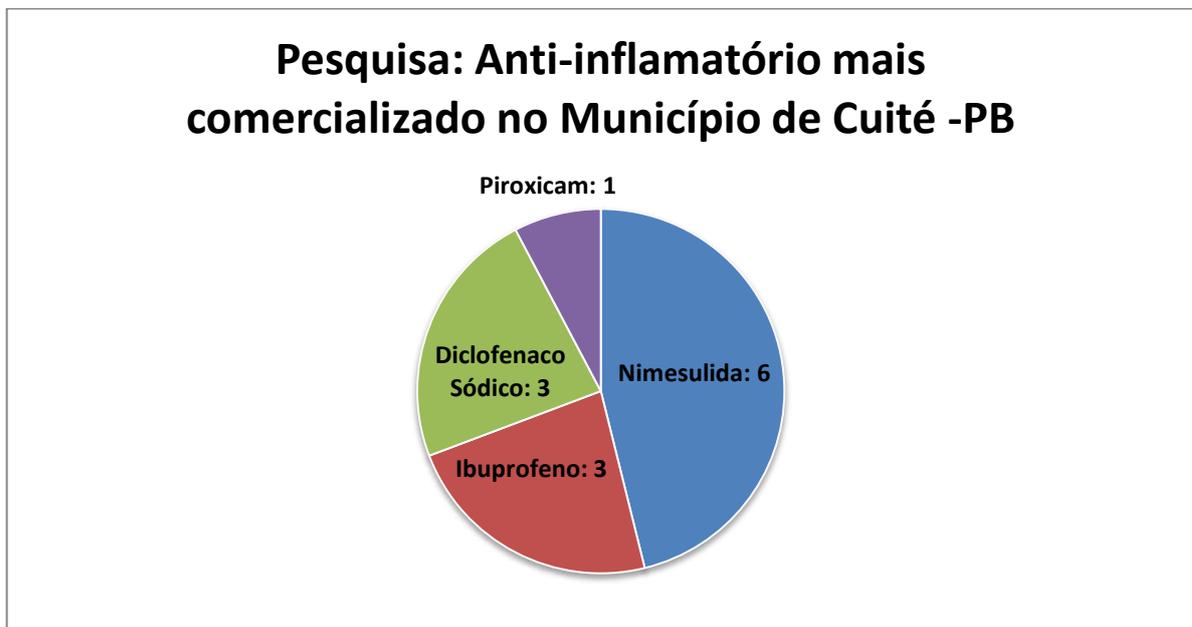


Figura 11: Resultado da pesquisa sobre o anti-inflamatório mais comercializado na cidade de Cuité- PB. Fonte: Dados da Pesquisa

3) Como se dá a aquisição do medicamento: A partir da receita médica, indicação farmacêutica ou indicação do próprio paciente?

Á respeito da forma como os pacientes adquiriam o medicamento, dos entrevistados, três responderam que os pacientes apresentam a receita médica, um balconista respondeu que geralmente os pacientes pedem a indicação do farmacêutico e dois responderam que os pacientes somente informam o nome do medicamento que desejam (Figura 12).

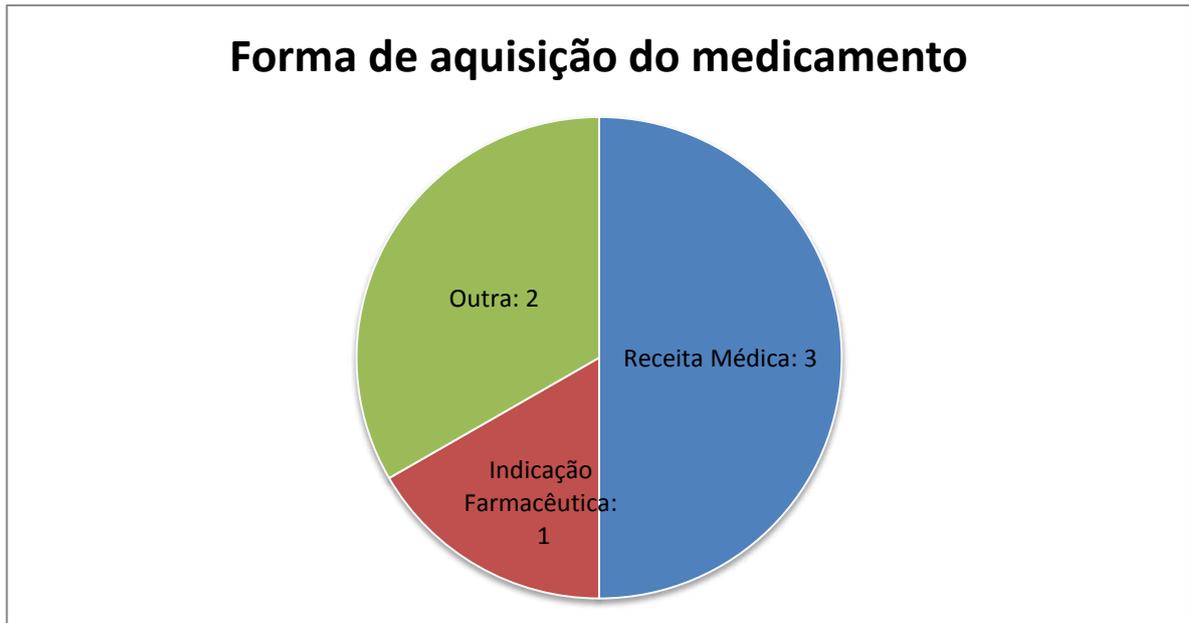


Figura 12: Forma de aquisição do medicamento anti-inflamatório. Fonte: Dados da Pesquisa

Segundo a RDC nº 138, de 29 de maio de 2003, todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas não estão descritos na lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), são de venda sob prescrição médica. Presentes nessa lista e incluídos na classe dos anti-inflamatórios encontram-se apenas: Naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno. Sendo assim, a maioria dos anti-inflamatórios são medicamentos de tarja vermelha e para esse tipo de produto, a legislação sanitária exige a apresentação da receita médica no ato da compra.

A RDC Nº 44, de 17 de Agosto de 2009, descreve no art. 43 a obrigatoriedade da apresentação da receita médica no ato da compra de medicamentos sujeitos à prescrição. O fato da receita não necessitar ficar retida na farmácia e o preço baixo dos anti-inflamatórios torna o acesso muito fácil ao mesmo. Porém, é importante destaca que a venda de medicamentos sob prescrição, sem a apresentação da respectiva receita médica, constitui infração sanitária segundo o art. 10º, XII, da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, que assim dispõe:

*“Art. 10 – São infrações sanitárias:*

*XII – fornecer ou praticar atos de comércio em relação a medicamentos, drogas e correlatos cuja venda e uso dependam de prescrição médica, sem observância dessa exigência e contrariando as normas legais e regulamentares: pena – advertência, interdição, cancelamento da licença e/ou multa;” (Brasil, 1977).*

Observa-se com isso a necessidade latente de uma maior fiscalização pelos órgãos responsáveis, e a implementação de medidas rigorosas para contribuição no combate contra a automedicação, bem como do comércio de medicamentos sem prescrição médica, aumentando assim a segurança para a saúde da população.

## 6.2 – Determinações do peso médio

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativo também distintos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

As variações de massas nos comprimidos, pode se dar devido à regulação incorreta da máquina rotativa ou pela uniformidade irregular do granulado. No primeiro caso, pode-se solucionar o problema com a melhor distribuição dos lubrificantes na máquina rotativa, fazendo com que ocorra a descida completa dos punções inferiores. E quanto as variações de massa pela uniformidade irregular do granulado, recomenda-se calibrá-lo com uma malha mais apertada (BRANDÃO, 2011)

Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado por Giordani e Melo (2010), que avaliaram a equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona sódica 500 mg produzidos por diferentes laboratórios, obtendo no resultado de peso médio um comprimido de marca similar com peso individual acima do valor preconizado pela Farmacopéia Brasileira.

A Tabela 2 e as Figuras 13, 14, 15 e 16, representam respectivamente, os resultados da avaliação do teste de peso médio (g), Desvio Padrão Relativo (DPR), Coeficiente de Variância (CV) e o comportamento das amostras utilizadas de comprimidos S1, S2, G1 e G2. Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), o limite de variação de peso aceitável para comprimidos com peso médio acima de 250 mg é de  $\pm 5,0\%$ , podendo se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado (ANEXO I). Assim todas as amostras analisadas encontraram-se dentro do limite especificado, destacando-se o S2, que apresentou uma amostra acima do limite superior, e o G2, com desvio padrão relativo menor que os demais, o que sugere provavelmente um maior controle sobre a quantidade de pó ou granulado introduzida na matriz.

Tabela 2: Resultados dos testes de peso médio aplicados a comprimidos de Nimesulida 100 mg. Fonte: Dados da pesquisa

| Amostras             |           |           |            |            |
|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Ensaio de peso médio | Similar 1 | Similar 2 | Genérico 1 | Genérico 2 |
| Peso Médio (g)       | 0,4083    | 0,4073    | 0,4083     | 0,4072     |
| DPR*                 | 0,008     | 0,007     | 0,005      | 0,003      |
| CV**(%)              | 1,95      | 1,71      | 1,22       | 0,98       |
| Resultado            | Conforme  | Conforme  | Conforme   | Conforme   |

\*DPR = Desvio Padrão Relativo \*\*CV= Coeficiente de variância

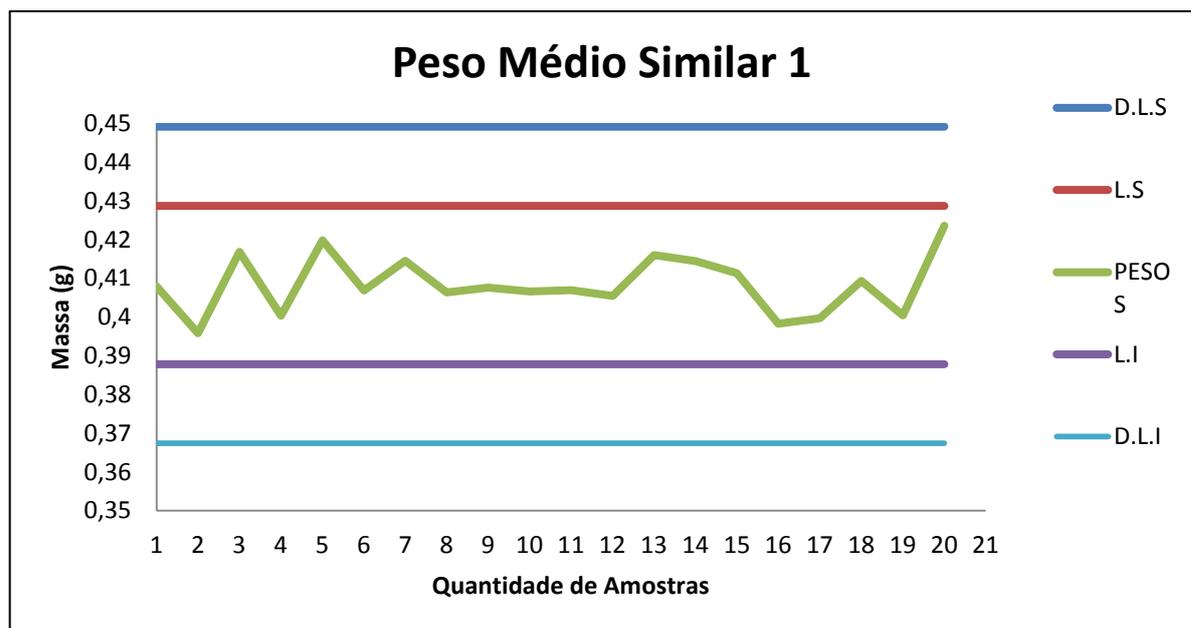


Figura 13: Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Similar 1 (S1). Fonte: Dados da pesquisa

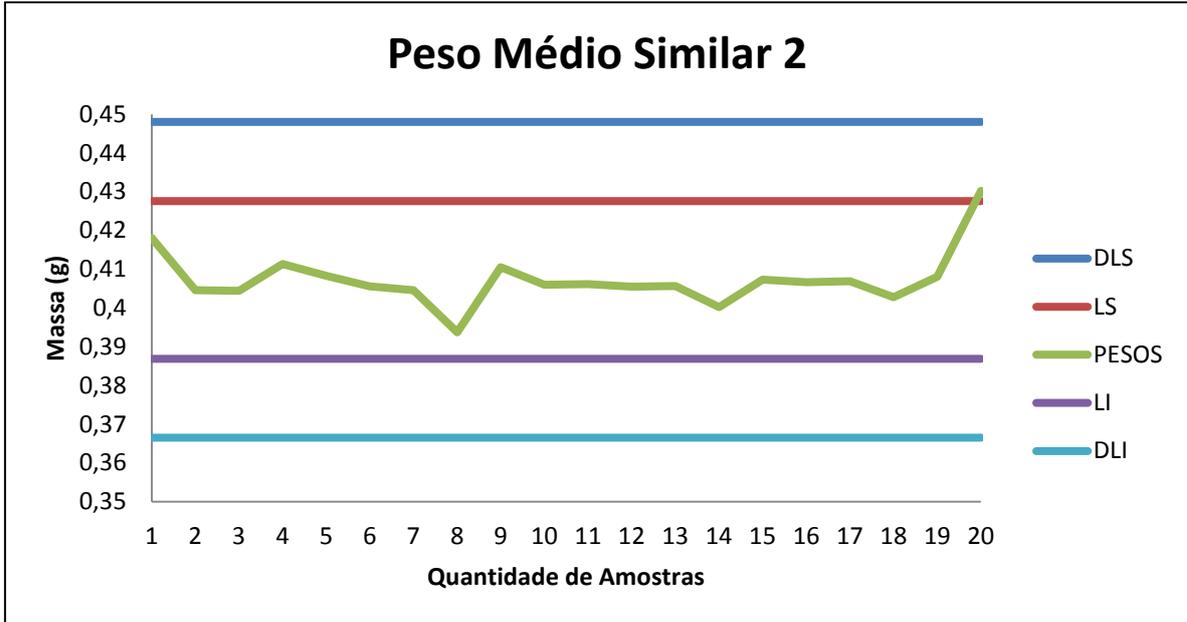


Figura 14: Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Similar 2 (S2). Fonte: Dados da pesquisa.

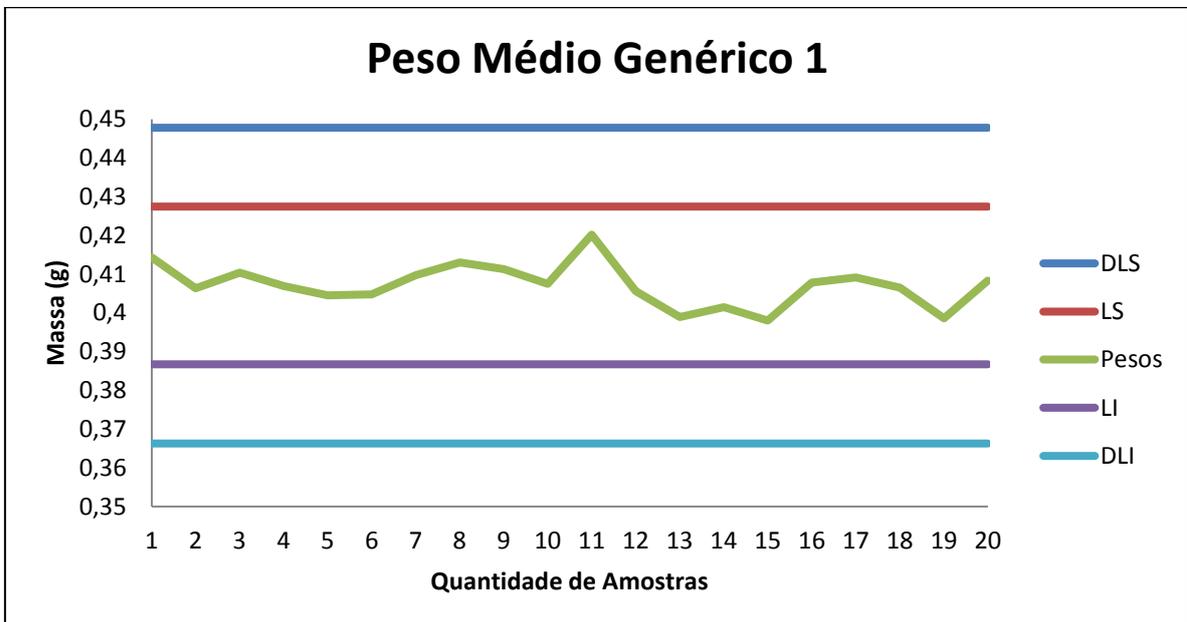


Figura 15: Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Genérico 1 (G1). Fonte: Dados da pesquisa

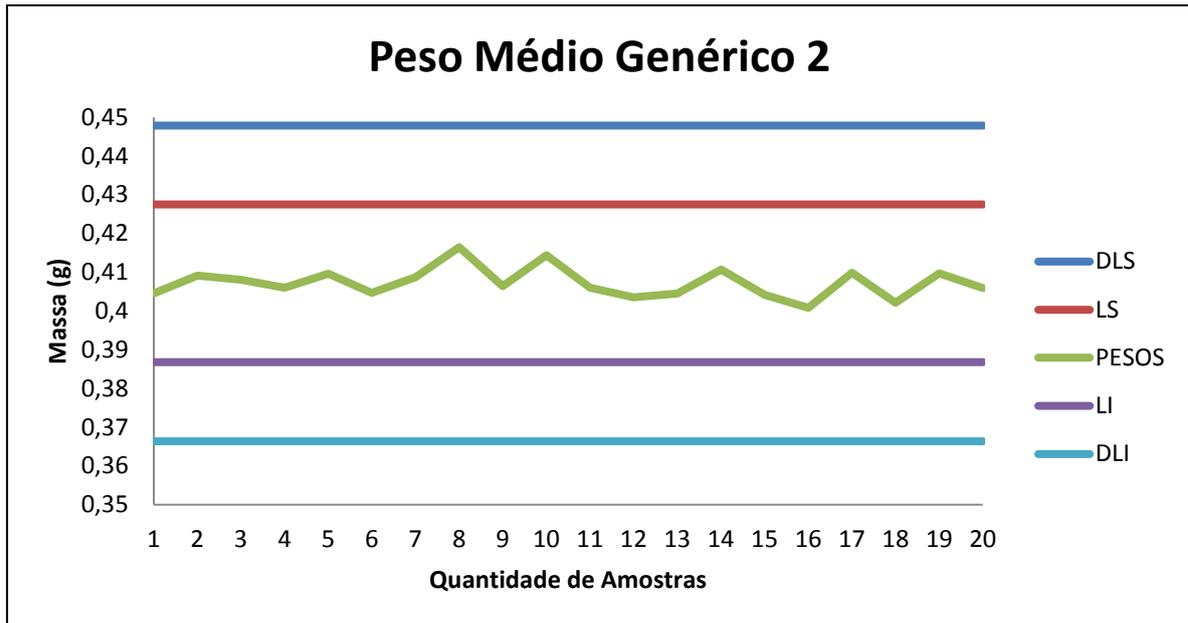


Figura 16: Representação gráfica dos resultados do ensaio de peso médio dos comprimidos de Nimesulida 100 mg Genérico 2 (G2). Fonte: Dados da pesquisa.

### 6.3 – Avaliação da Dureza

A pressão aplicada pela máquina de compressão sobre o comprimido, afeta não só a espessura do comprimido, mas também sua dureza. A resistência ao esmagamento pode influenciar no tempo de desintegração, e conseqüentemente, o perfil de liberação e dissolução do fármaco, pois está relacionado com a consolidação das partículas (CHAUD et al, 2005). Sendo assim, é importante que os comprimidos apresentem certa resistência ao esmagamento, possuindo uma dureza adequada para suportar os possíveis choques mecânicos durante a produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e um manuseio menos adequado quando nas mãos do paciente (PEIXOTO, et al., 2005).

No teste de avaliação da dureza dos comprimidos de Nimesulida 100 mg, os resultados obtidos demonstraram que a grande maioria deles ofereceram boa resistência mecânica, sendo fraturados com uma força superior a 30 N. Porém os comprimidos da marca do Genérico 1 (G1) se romperam com força abaixo do valor especificado, estando portanto, fora dos padrões estabelecidos, como pode-se observar na tabela 3 e na Figura 18.

O teste de dureza do S2 apresentou um Desvio Padrão Relativo mais elevado que as demais marcas, sugerindo assim um descontrole sobre a força exercida pelos punções da

maquina de moldagem dos comprimidos, porém, considera-se este um processo comum em equipamentos utilizados em larga escala. Entretanto, esta ocorrência pode-se tornar um problema com o passar do tempo, refletindo em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos e conseqüentemente alterações no perfil de biodisponibilidade entre os comprimidos. Isto justifica a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicos destes equipamentos (BRASIL, 2003f). É importante salientar também que problemas no armazenamento, transporte, embalagem ou até mesmo no equipamento utilizado para realizar o teste, podem estar relacionados com os resultados obtidos.

Em estudo realizado por Melo et al. (2006) na análise físico química de comprimidos similar de ácido Acetilsalicílico, todas as amostras foram aprovadas no teste de dureza, porém apresentaram um coeficiente de variação relativamente alto (9,24%), Já em testes realizados em comprimidos de cloridrato de metformina por Pinho et al. (2001), uma das amostras não cumpriu os parâmetros estabelecidos, apresentando valor abaixo do especificado (30N).

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, são considerados oficiais dentro do contexto da Farmacopeia Brasileira e, como tal, constituem elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. O teste de dureza permite determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo inversamente proporcional à sua porosidade. A Farmacopeia Brasileira (2010) especifica como dureza mínima aceitável para comprimidos, 30 N, sendo que este teste é considerado apenas informativo.

Os resultados para o ensaio de dureza estão apresentados na figura 17 e na tabela 3.

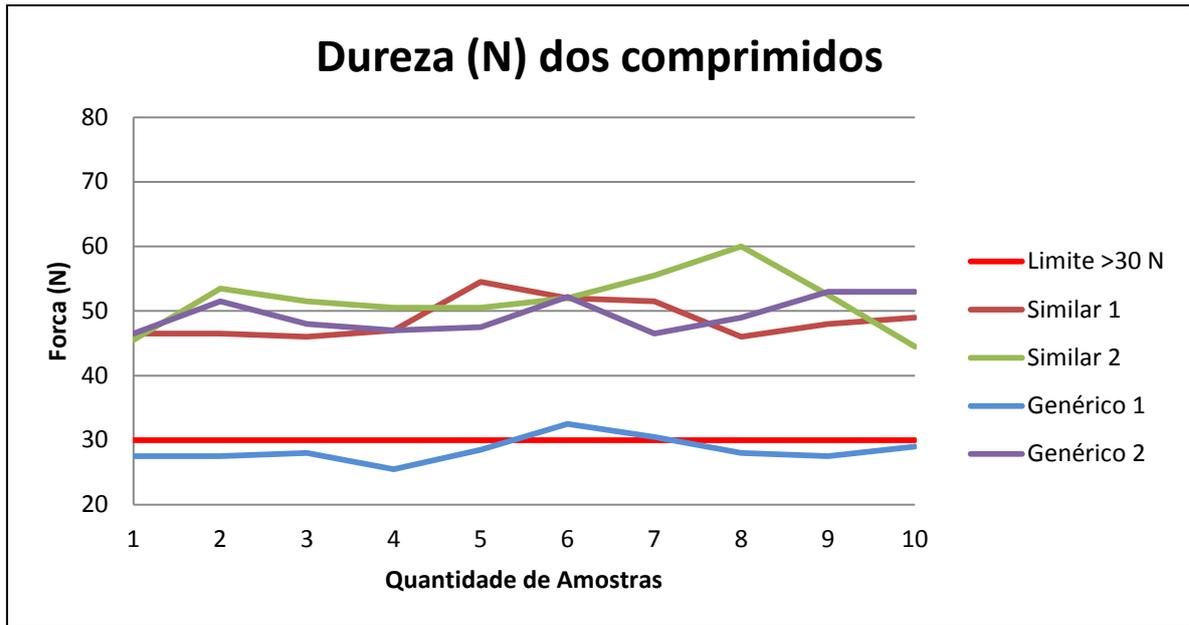


Figura 17: Representação gráfica do ensaio de dureza nos comprimidos de Nimesulida 100 mg: similar 1, similar 2, genérico 1, genérico 2

Tabela 3: Resultados do ensaio de dureza aplicados a comprimidos de Nimesulida 100 mg. Fonte: Dados da pesquisa

| Amostras             |           |           |              |            |
|----------------------|-----------|-----------|--------------|------------|
| Ensaio de Dureza (N) | Similar 1 | Similar 2 | Genérico 1   | Genérico 2 |
| 1                    | 46,5      | 45,5      | 27,5         | 46,5       |
| 2                    | 46,5      | 53,5      | 27,5         | 51,5       |
| 3                    | 46        | 51,5      | 28           | 48         |
| 4                    | 47        | 50,5      | 25,5         | 47         |
| 5                    | 54,5      | 50,5      | 28,5         | 47,5       |
| 6                    | 52        | 52        | 32,5         | 52,5       |
| 7                    | 51,5      | 55,5      | 30,5         | 46,5       |
| 8                    | 46        | 60        | 28           | 49         |
| 9                    | 48        | 52,5      | 27,5         | 53         |
| 10                   | 49        | 44,5      | 29           | 53         |
| <b>Média</b>         | 48,7      | 51,6      | 28,45        | 49,42      |
| <b>DPR*</b>          | 2,99      | 4,48      | 1,90         | 2,71       |
| <b>CV**(% )</b>      | 6,12      | 8,67      | 6,70         | 5,49       |
| <b>Resultado</b>     | Conforme  | Conforme  | Não conforme | Conforme   |

\*DPR = Desvio Padrão Relativo \*\*CV = Coeficiente de Variância

## 6.4 – Avaliação da Friabilidade

Tabela 4: Resultados do Ensaio de Friabilidade para os comprimidos de Nimesulida 100 mg. Fonte: Dados da Pesquisa.

| Amostras               |           |              |              |            |
|------------------------|-----------|--------------|--------------|------------|
| Ensaio de Friabilidade | Similar 1 | Similar 2    | Genérico 1   | Genérico 2 |
| Perda (%)              | 0,50      | 1,70         | 2,10         | 0,27       |
| Resultado              | Conforme  | Não conforme | Não conforme | Conforme   |

Do seu processamento até sua utilização, os comprimidos estão sujeitos a sofrer choques mecânicos, sejam esses decorrentes de processos industriais, ou até de ações do cotidiano no manuseio incorreto pelo paciente. A friabilidade é um grau de resistência do comprimido onde se avalia a perda de massa em relação ao choque, atrito, rolamento agitação e fricção, sendo, portanto um parâmetro de grande importância para a verificação da resistência dos comprimidos (GIL, 2010; BRANDÃO, 2001).

Uma alta friabilidade e uma baixa dureza podem ocasionar quebras e rachaduras durante o transporte e armazenamento, ocasionando a perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo assim a eficácia terapêutica do medicamento. Alterações que sejam visíveis pelo paciente durante a administração do medicamento, como rachaduras e esfarelamento podem influenciar na aceitabilidade do tratamento, ocasionando em prejuízo do esquema terapêutico pela rejeição do paciente ao medicamento (PEIXOTO, et al., 2005)

Para o teste de friabilidade as amostras utilizadas apresentaram perda de massa para os comprimidos variando entre 0, 27% e 2,10% como pode ser observado na tabela 4.

Conforme procedimento metodológico, o valor máximo aceitável de perda de massa especificado pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (2010), é de 1,5%, onde nenhuma unidade pode-se apresentar rachada ou partida, porém pode-se constatar que as marcas S2 e G1, apresentaram perda de massa acima do valor estabelecido, tendo 1,70% e 2,10% de apresentaram perda de massa acima do valor estabelecido, tendo 1,70% e 2,10% de perda de

massa, respectivamente. Após o teste, ainda pôde-se observar que alguns comprimidos da marca G1 se apresentaram quebrados (Figura 18), comprovando assim que as marcas S2 e G1 se encontraram fora dos padrões estabelecidos.

Visto a tabela 4, destaca-se as amostras do G1, que exibiram resultados inversamente proporcionais para os testes de dureza e friabilidade, apresentando a menor dureza (28,45 N), e a maior perda de massa (2,10%), comprovando assim a correlação entre os dois testes. Essa relação é coerente com o padrão de resistência mecânica dos comprimidos, mas não pode ser estabelecida como regra. A resistência mecânica dos comprimidos é definida pela técnica de compressão empregada, pela densidade e pelas propriedades de fluxo dos pós (ativos e excipientes) (FERREIRA, et al., 2013).

Importante destacar também as amostras do S1, que apresentaram uma alta dureza (51,6N) com elevada friabilidade (1,70%), sugerindo assim a hipótese de descontrole no ponto de molhabilidade dos granulados para a produção de comprimidos deste lote.



Figura 18: Comprimidos da marca G1 que se apresentaram quebrados após o teste da friabilidade. Fonte: Dados da Pesquisa

Sendo assim, as amostras da marca S2 e G1, de acordo com a metodologia utilizada, se encontraram fora dos padrões estabelecidos.

Pelegri e Mendes (2011), ao avaliarem a qualidade de comprimidos de Nimesulida 100 mg referência e similar, observaram que as amostras de comprimido de marca similar eram mais resistentes do que as de referência, apresentando dureza média de 78 N, porém com uma perda de massa superior a 1,5% no teste de friabilidade.

### 6.5 – Avaliação do tempo de desintegração

Tabela 5: Resultados do Ensaio de Desintegração para os comprimidos de Nimesulida 100 mg. Fonte: Dados da Pesquisa.

| Amostras                |           |           |            |            |
|-------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Ensaio de desintegração | Similar 1 | Similar 2 | Genérico 1 | Genérico 2 |
| Tempo (min.)            | 8,50      | 4,12      | 2,12       | 1,44       |
| Resultado               | Conforme  | Conforme  | Conforme   | Conforme   |

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A desintegração dos comprimidos está relacionada diretamente com a absorção do fármaco, a biodisponibilidade e a ação terapêutica. No processo de desintegração, o comprimido se divide em pequenas partículas, aumentando a sua superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo assim a absorção e a biodisponibilidade do fármaco para exercer sua função farmacológica. (PEIXOTO, et al., 2005). Assim, a desintegração de comprimidos afeta diretamente a ação terapêutica do fármaco e não deve ser superior a 30 minutos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Utilizando as condições descritas e avaliando os resultados exposto na tabela 5, pode-se observar que todos os comprimidos desintegraram dentro do tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), que determina como critério geral para comprimidos não revestidos que o tempo limite de desintegração seja de 30 minutos. Os comprimidos de todas as marcas analisadas se desintegraram dentro do tempo estabelecido, apresentando uma variação de 8,50 a 1,44 minutos.

Diante do exposto na tabela 5, nota-se que os resultados do teste de desintegração foram diretamente proporcionais ao teste de dureza, pois as amostras da marca S1 que apresentaram dureza elevada (48,7 N), tiveram o maior tempo de desintegração, com 8,50 minutos. Já as amostras da marca G1 que apresentaram a menor dureza (28,45 N), tiveram um tempo de desintegração inferior quando comparado às demais amostras. Porém, observou-se também que as amostras do G2 que se quebraram com uma força elevada (49,42 N), se desintegraram em menor tempo. Nesse contexto, sugere-se que a escolha do desintegrante utilizado nas formulações foi adequada, diferentemente das amostras da marca S1 e S2.

O agente desintegrante é utilizado para desagregar cápsulas e comprimidos em partículas primárias de pó, visando obter uma superfície de contato maior do fármaco com os fluidos gastrintestinais. Um comprimido que se desintegra lentamente pode resultar em uma absorção incompleta prejudicando a ação do fármaco. A escolha do desintegrante e a sua adição na quantidade correta têm grande influência na dissolução e na biodisponibilidade de um medicamento (AULTON, 2005).

Comportamentos semelhantes foram encontrados por Assis (2013), ao avaliar a qualidade de comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg, onde as amostras com maior dureza também apresentaram maior tempo de desintegração.

## 6.6 – Avaliação do teste de Doseamento

Para determinação do teor de nimesulida contido em cada comprimido, utilizou-se o método de doseamento por espectroscopia no UV, com comprimento de onda de 392 nm. Para tanto, foi necessário primeiramente a validação do método analítico. A curva de calibração construída com diferentes concentrações está apresentada na figura 19.

A análise estatística dos dados por regressão linear (Figura 19) indicou uma relação de linearidade entre as absorbâncias e as concentrações do fármaco de acordo com a equação  $y = 0,0425x - 0,0343$ , e  $R^2 = 0,9998$ . A linha de regressão deve ter um valor adequado de coeficiente de correlação linear, uma vez que, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação ( $r$ ) deve ser 0,99 especificado pela Resolução 899 (BRASIL, 2003).

O teste de doseamento possibilita determinar a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. (FARMACOPÉIA, 2010). Considera-se um

teste importante na avaliação da qualidade dos comprimidos, uma vez que, através desse teste pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam concentração de fármaco adequada de acordo com aquela indicada na formulação farmacêutica (RIBEIRO, 2012).

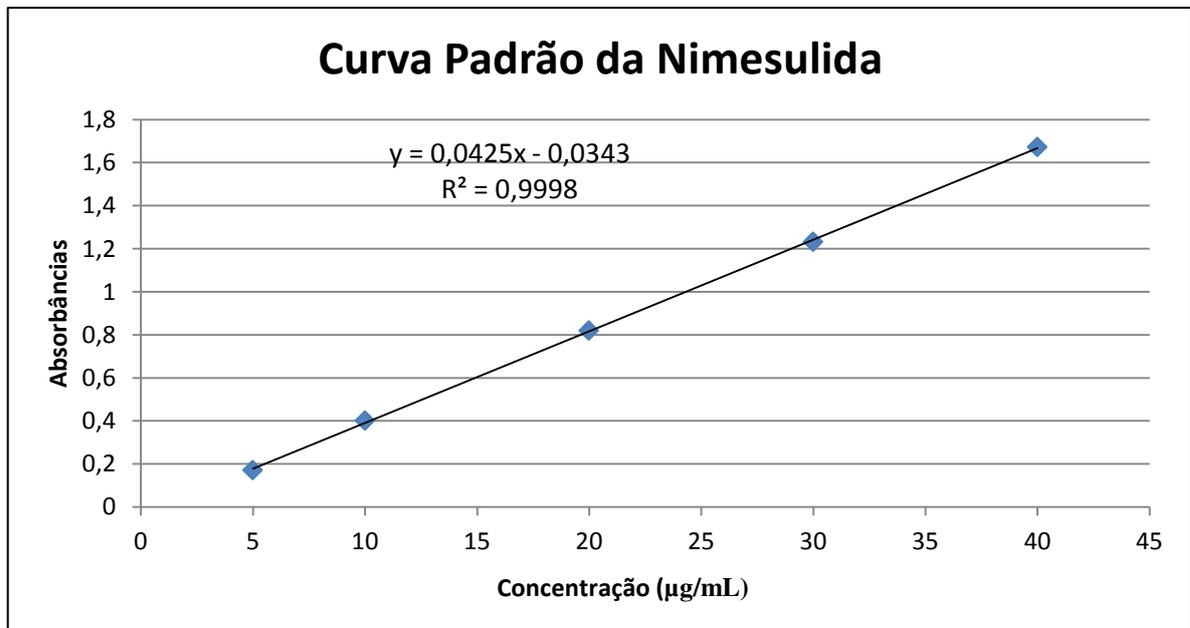


Figura 19: Representação gráfica da curva padrão de nimesulida obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV a 392 nm. Fonte: Dados da pesquisa.

A concentração de princípio ativo abaixo ou acima da declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, por ineficácia terapêutica em caso de ausência do fármaco ou toxicidade em caso de concentração superior ao declarado, representando assim riscos à saúde do paciente (BIANCHIN et al., 2012).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), os comprimidos de Nimesulida devem conter no mínimo 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de Nimesulida. Sendo assim, todas as amostras analisadas apresentaram resultados satisfatórios quanto ao teor, encontrando-se dentro da faixa especificada. As análises foram realizadas em triplicatas cujas médias variaram de 99,56% a 103,51% e o DPR (%) das análises variou entre 0,20% e 1,19%, indicando boa precisão entre as repetições. (Tabela 6).

Tabela 6: Resultados do ensaio de teor dos comprimidos de Nimesulida. Fonte: Dados da pesquisa

| <b>Amostras</b>             |                  |                  |                   |                   |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Ensaio de doseamento</b> | <b>Similar 1</b> | <b>Similar 2</b> | <b>Genérico 1</b> | <b>Genérico 2</b> |
| <b>Teor (%)</b>             | 99,80            | 99,8             | 100,5             | 102,15            |
|                             | 100,5            | 98,95            | 100,15            | 104,6             |
|                             | 99,80            | 99,95            | 100,5             | 103,8             |
| <b>Média</b>                | 100,03           | 99,56            | 100,38            | 103,51            |
| <b>DPR *(%)</b>             | 0,40             | 0,54             | 0,20              | 1,19              |
| <b>CV**</b>                 |                  |                  |                   |                   |
| <b>Resultado</b>            | Conforme         | Conforme         | Conforme          | Aprovado          |

\*DPR= Desvio Padrão Relativo \*\*CV= Coeficiente de Variância

Silva et al, (2014), ao realizar a avaliação da qualidade de comprimidos de ibuprofeno 300 mg, obtiveram resultados semelhantes para o teste de doseamento, com médias de teor entre 105,5% e 107, 67%, apresentando-se dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) para este fármaco.

## 6.7 – Uniformidade de dose unitária

Tabela 7: Resultado do ensaio de uniformidade de dose de comprimidos de Nimesulida 100 mg

| <b>Amostras</b>              |                  |                  |                   |                   |
|------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Uniformidade de doses</b> | <b>Similar 1</b> | <b>Similar 2</b> | <b>Genérico 1</b> | <b>Genérico 2</b> |
| <b>Menor (%)</b>             | 96,69            | 97,42            | 98,7              | 102,87            |
| <b>Maior(%)</b>              | 101,21           | 101,12           | 101,81            | 104,46            |
| <b>Média</b>                 | 100,03           | 99,57            | 100,39            | 103,51            |
| <b>DPR* (%)</b>              | 1,58             | 1,15             | 1,19              | 0,68              |
| <b>VA**</b>                  | 3,79             | 2,76             | 2,85              | 1,65              |
| <b>Resultado</b>             | Conforme         | Conforme         | Conforme          | Aprovado          |

\*DPR: Desvio Padrão Relativo \*\*VA: Valor de Aceitação

O teste de uniformidade de dose unitária é indispensável no controle de qualidade de medicamentos, pois é a garantia que qualquer unidade do lote fabricado tenha a mesma quantidade de princípio ativo, logo, para assegurar a administração de doses corretas, cada

unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. A Farmacopéia Brasileira (2010) considera as amostras aprovadas na primeira etapa deste teste se o valor de aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades, não for maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação, calculado conforme descrito no anexo II), que neste caso é de 15. Conforme apresentado na tabela 7, todos os comprimidos analisados foram aprovadas no primeiro estágio, obtendo valores de aceitação entre 1,65 e 3,79, encontrando-se assim dentro dos valores especificados.

Visto os resultados apresentados na tabela 7, percebe-se que o teste de uniformidade de conteúdo indica uma boa distribuição do princípio ativo no comprimido. Os valores desvio padrão relativo mostraram que os lotes das marcas S1, S2, G1 e G2, estão bastante homogêneos, demonstrando assim que os processos de mistura e compressão foram adequados, fornecendo posologia correta para efeito anti-inflamatório satisfatório.

Souza (2009) ao avaliar a influência da matéria prima prednisona, oriunda de diferentes fabricantes, no perfil de dissolução de comprimidos de prednisona 20 mg, obteve resultados semelhantes, apresentando valores de doses unitária entre 97,6 % e 102,5%, e DPR de 1,1% a 1,6%, se encontrando assim dentro dos valores estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (2010) com boa distribuição do princípio ativo.

## 7.0 – CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos pode-se observar que, o questionário aplicado nas farmácias possibilitou comprovar a ausência dos farmacêuticos responsáveis pelas farmácias existentes no município, fato este que afronta a legislação atual. A ausência do farmacêutico na farmácia leva a população a se questionar à respeito da importância deste profissional da saúde, como também deixa o usuário de medicamento desprovido de informação, como também foi relatado pelos balconistas, que a maioria dos usuários possuem pouco interesse no que diz respeito às informações importantes sobre medicamentos, podendo assim gerar riscos à sua saúde. O questionário também permitiu concluir que o anti-inflamatório de escolha da população de Cuité-PB, segundo os balconistas, é o Nimesulida 100mg, sendo então o fármaco de escolha para a realização deste estudo.

Após a realização de todos os testes, pode-se constatar que, dentre as marcas avaliadas, o genérico 1 não se apresentou dentro dos limites estabelecidos para o parâmetro físico-químico de dureza e o Genérico 1 e o Similar 2 não apresentaram conformidade com o teste de friabilidade. No restante dos testes, todas as amostras avaliadas foram aprovadas.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH N. G.; ANSEL, H. C.; Comprimidos. In: **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, p. 248-282, 2007.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In:\_\_\_\_\_. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Trad. Terezinha Oppido; Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castilho Benedetti. 6ª. ed. São Paulo: Premier, p. 175-250, 2000.

ASSIS, E. R. **Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg disponíveis no município de Cuité – PB**. 2013. 53f. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia. Cuité, 2013.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 7ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 509-526. 2001.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, [s/l], v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticóides: Usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v. 17, n.7, 2005.

BIACHIN, M.D. et. al., Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Sul de Santa Catarina, v. 2, N.17, P. 491-498, 2010.

BRANDÃO, A. C. C; Ensaios para laboratório da qualidade e controle da produção de medicamentos. **Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)**. [Rio de Janeiro], 2011. Disponível em:

<<http://www.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/ensaioslaboratoriomedicamentos.asp>>. Acesso em: 28 de Julho de 2014.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Anti-inflamatório não-esteroidais. In: **Goodman e Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e da outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. 19 de Dezembro de 1973. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm) > Acesso em: 21 de Julho de 2014.

BRASIL. Lei nº Lei Nº 6.437, de 20 de Agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 20 de agosto de 1977. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6437.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm) > Acesso em: 21 de Julho de 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de diretoria colegiada - RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 - Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Brasília, 2003

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 17 de Agosto de 2009 – Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Brasília, 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 17, DE 16/04/10 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 210, de 14 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2003f.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Parte 1. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Parte 2. Brasília: Anvisa, 2010.

BRUM, T. F. et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman & Gilman. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. São Paulo: Editora McGraw Hill, 11 ed., p.1821, 2006.

CARVALHO, W.A.; LEMONICA, L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos, em: BRAZ, J.R.C.; CASTIGLIA, Y.M.M. **Temas de Anestesiologia. Curso de Graduação em Medicina**, 2ª ed. São Paulo, Artes Médicas, 2000; p. 265-280.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; SANTOS, F.R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, [s.l.] v.54, n.3, p. 448-464, jun. 2004.

CARVALHO, W.A. Anti-inflamatórios não esteroides, Analgésicos, Atipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: Penildon Silva. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 46, p.464, 2006.

CASTELO-BRANCO, M. M. et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINES. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Coimbra, v. 2, n.2, p. 19-27, 2012.

CHAHADE, W.H.; GIORGI, R.D.N.; SZAJUBOK, J.C.M. Anti-inflamatórios não-hormonais. **Einstein**, v.6, n.1, p. 166-174, [s.l.] 2008.

CHAUDE, M. V. et al. Efeito da Força de Compressão e da Umidade no Perfil de Dissolução de Fármacos. **Saúde em Revista**. Piracicaba, v. 7, n.15, p. 39-43, 2005.

Consumo regular. [reportagem]. **Guia da Farmácia**, São Paulo, Novembro 2013; p. 76. Disponível em: <<http://issuu.com/guiadafarmacia/docs/guia252ok>> Acesso em 07 de Maio de 2014.

COSTA, M. R. R. M. **A propaganda de medicamentos de venda livre: um estudo do discurso e das éticas**. 2005. 16f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Comunicação Social da Universidade Metodista de São Paulo – UMESP, São Bernardo do Campo, 2005.

CORRÊA, J.C.V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de controle de qualidade em saúde do Instituto Adolf Lutz**. 2003. 1f. Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em fármaco e medicamento da Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau em Mestre. São Paulo, 2003.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S.S. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista virtual de química**, Rio de Janeiro, v.1, n.3, p. 241-256, jun. 2009.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Trad. Barbosa, J. B.; Vasconcelos, M. M.; Voeux, P.J.); **Robbins – Patologia Estrutural e Funcional**, 6ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.

CRF- SP. **Esclarecimento sobre a importância da aprovação do Projeto de Lei conhecido como “Farmácia Estabelecimento de Saúde” (PL 4.385/94 – Câmara dos Deputados e SCS 41/93 – Senado Federal)**. [reportagem]. São Paulo, 18 de Julho de 2014. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/noticias/5666-futuro-da-profissao-mudou-leia-esse-informe.html>> Acesso em: 19 de Julho de 2014.

CRUZ, A.D. et al. Avaliação do conhecimento e conduta dos farmacêuticos responsáveis por farmácias comunitárias em Aracaju- SE. **Cadernos de Graduação**, Aracaju, v.1, n.16, p 81-84, Maio 2013.

FERREIRA, T. F. et al. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e aplicada**, Belo Horizonte, v. 34, n.1, p.63-68, 2013.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GIL, E. S; MACHADO, A. A. Ensaio de qualidade. In: Gil ES. **Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos**, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks. p. 259-286, 2007.

GIORDANI, M. A.; MELO, A. B. Avaliação da Equivalência Farmacêutica de medicamentos comercializados como similares e genéricos. In: XIX Encontro Anual de Iniciação Científica, 2010, Guarapuava –PR. **ANAIS XIX EAIC-28 a 30 de Outubro de 2010, Unicentro**. Guarapuava, 2010.

HAHN, S.R. **Avaliação farmacoepidemiológica de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) em hospital geral do interior do RS**. Dissertação apresentada à faculdade de medicina, programa de pós graduação em medicina – UFRS, Porto Alegre, 2006.

HILÁRIO, M. O. E. ; TERRERI, M. T.; LEN, C.A. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.82, n.5, p.06-12, 2006.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2009/2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>, acesso em: 17 de julho de 2014.

JÚNIOR, F. P. G. C. et al. **Manual Médico Medicamento Genérico**. Editora Lemos: São Paulo, p. 85-89, 2002.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A , 2005. P.483

KUMMER, C.L; COLEHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 52, n. 4, p. 498 – 512, ago. 2002.

LACHMAN. H.A; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisbos: Calouste Gulbekian, v2, 2001.

LARINI, L. Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios. In: **Fármacos & Medicamentos**. Porto Alegre: Editora Artmed, p. 215, 2008.

LUZ, T.C.B et al. Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: estudo pró-saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, p. 514-526, dez. 2006.

MAZZARINO, L.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida. **Latin American Journal of Pharmacy**., v. 26, n.3, p. 415-419, 2007.

MELO, E. B. et al. Medicamentos similares e saúde pública: Controle de qualidade físico-químico de comprimidos similar de ácido acetilsalisílico do estoque da farmácia básica do município de cascavel. **Acta Farmacêutica Bonaerense**. [s/l], v. 25, n. 3, p. 344-350, 2006.

MURI, E.M.F; SPOSITO, M.M.M; METSAVAHAT, L. Anti-inflamatórios não esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiatrica**. [s.l.], v.16, n.4, p. 186-190, out. 2009.

NETTO, A.U. Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais. **Farmacologia**, [s.l.:s.n.], 2011.

NIMESULIDA. Responsável técnico Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640. Campinas- SP : Medley Indústria Farmacêutica Ltda., 2010. Bula de medicamento

PEIXOTO, et at. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, [s.l.], v.16, n.13-14, p. 69–73, 2005.

PELEGRINI, D. D; MENDES, J. B. Avaliação comparativa entre os comprimidos de nimesulida referência e similar. In: IV Encontro Científico da Região Centro-Occidental do Paraná, 2011, Campo Mourão – PR. **ANAIS CIÊNCIAS DA SAÚDE IV CONCCEPAR 2011, Faculdade Integrado de Campo Mourão**, Campo Mourão, 2011

PINHO, J. J. R. G; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo “in vitro” das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmcêuticas**, Juiz de Fora, v. 37, n. 1, 2001;

RANG, H. P. DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RIBEIRO, P.R. S. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de imperatriz, MA, Brasil. **Caderno de Pesquisa**, São Luiz, v. 19, n.1, abril de 2012.

ROCHA, A.C. **Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil**, 2013. 5f. Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

SILVA, F. J et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. **Revista Faculdade Montes Belos**, Montes Belos, v.7, n.1, p.151-172, 2014

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P, R. Física da Compressão. **Caderno de farmácia**, v.15, n. 2, p 65-79, 1999.

SOUZA, P. R. S. **A influência da matéria prima prednisona, oriunda de diferentes fabricantes, no perfil de dissolução de comprimidos de prednisona 20 mg**. 2009. 18f. Trabalho de Conclusão de Curso ((Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2009.

TEXEIRA, R. S.; **Nimesulida: uso pelos utentes da farmácia comunitária**, 2009. 16 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto Alegre, 2009.

TOMASSI, M. H.; RIBEIRO, M. Conhecimentos e atitudes de farmacêuticos em farmácias e drogarias do Butantã - São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v.33, n.1, p 125-132, 2012

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Anti-inflamatórios não esteroidais. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v.1, n.2, 2004.

VIEGAS JR, C; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal. **Química Nova**, [s/l], v. 29, n.2, p. 326-337, 2006.

WAGNER, W.M.; KHANNA, P.; FURST, D.E. Anti-inflamatórios não esteroides, Fármacos Anti-reumáticos modificadores da doença, Analgésicos não opióides e Fármacos utilizados na

gota. Estratégias Terapêuticas. In: **Farmacologia Básica & Clínica**. Trad. Patrícia Lydie Voeux. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 36, p. 481.

ANEXOS

## ANEXO I

Tabela 1: Critérios de avaliação da determinação do peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. Fonte: Farmacopeia brasileira, 5ª edição.

| <b>Tabela 1 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.</b>                     |                                    |                            |
|--|------------------------------------|----------------------------|
| <i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>   | <i>Peso médio</i>                  | <i>Limites de variação</i> |
| Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas | 80 mg ou menos                     | ± 10,0%                    |
|  | mais que 80 mg e menos que 250 mg  | ± 7,5%                     |
|  | 250 mg ou mais                     | ± 5,0%                     |
| Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)   | 25 mg ou menos                     | ± 15,0%                    |
|  | mais que 25 mg e até 150 mg        | ± 10,0%                    |
|  | mais que 150 mg e menos que 300 mg | ± 7,5%                     |
|  | 300 mg ou mais                     | ± 5,0%                     |
| Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais  | menos que 300 mg                   | ± 10,0%                    |
|  | 300 mg ou mais                     | ± 7,5%                     |
| Supositórios e óvulos  | independente do peso médio         | ± 5,0 %                    |
| Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis   | mais que 40 mg*                    | ± 10,0%                    |
| Pós para reconstituição (uso oral)   | menos que 300 mg                   | ± 10,0%                    |
|  | 300 mg ou mais                     | ± 7,5%                     |

ANEXO II - Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA). Fonte Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

| <i>Variável</i>                                    | <i>Definição</i>   | <i>Condições</i>   | <i>Valores</i>   |
|--|--|--|--|
| $\bar{X}$  | Média dos conteúdos individuais ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressa como porcentagem da quantidade declarada.             |  |  |
| $x_1, x_2, \dots, x_n$                             | Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada.                           |  |  |
| $n$  | Número de unidades testadas  |  |  |
| $k$  | Constante de aceitabilidade.   | Se $n = 10$ , então $k =$<br>Se $n = 30$ , então $k =$   | 2,4<br>2,0   |
| $s$  | Desvio padrão da amostra   |  | $\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$  |
| $M$ a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1) | Valor de referência  | Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ , então<br><br>Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então<br><br>Se $\bar{X} > 101,5\%$ , então       | $M = \bar{X}$<br>( $VA = ks$ )<br><br>$M = 98,5\%$<br>( $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ )<br><br>$M = 101,5\%$<br>( $VA = \bar{X} - 101,5 + ks$ ) |
| $M$ a ser utilizado quando $T > 101,5$ (caso 2)    | Valor de referência  | Se $98,5 \leq \bar{X} \leq T$ , então<br><br>Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então<br><br>Se $\bar{X} > T$ , então                     | $M = \bar{X}$<br>( $VA = ks$ )<br><br>$M = 98,5\%$<br>( $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ )<br><br>$M = T$<br>( $VA = \bar{X} - T + ks$ )           |
| Valor de Aceitação ( $VA$ )                        |  |  | Fórmula geral:<br>$ M - \bar{X}  + ks$<br>Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos.                                      |
| $L1$   | Valor máximo permitido para o valor de aceitação   |  | $L1 = 15,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual   |
| $L2$   | Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de $M$ utilizado nos cálculos do valor de aceitação. | Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$                           | $L2 = 25,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual   |
| $T$  | Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem. | $T$ é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, $T$ é maior que 100%. |  |

**ANEXO III****QUESTIONÁRIO**

01 – O Farmacêutico estava presente na Farmácia SIM ( ) NÃO ( )

02 – Qual o Anti-inflamatório mais vendido na farmácia?

-----

03 – Os pacientes procuram orientação com o Farmacêutico à respeito de:

- a) Interação medicamentosa SIM ( ) NÃO ( )
- b) Possíveis reações adversas SIM ( ) NÃO ( )
- c) Cuidados com o armazenamento SIM ( ) NÃO ( )
- d) Como deve ser feito o tratamento SIM ( ) NÃO ( )

04 – Ao adquirir o medicamento, os pacientes:

- a) Apresentam prescrição Médica SIM ( ) NÃO ( )
- b) Pedem indicação do Farmacêutico SIM ( ) NÃO ( )
- c) Outra ( )