



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
ISCO – INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**GABRIELLE LARISSA SERRA BEZERRA  
KELLVELYN RODRIGUES DOCE**

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
IBUPROFENO DISTRIBUÍDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE  
SANTARÉM – PA**

**SANTARÉM – PA  
2024**

**GABRIELLE LARISSA SERRA BEZERRA  
KELLVELYN RODRIGUES DOCE**

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
IBUPROFENO DISTRIBUÍDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE  
SANTARÉM – PA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva.

Orientador: Dr. Andrei Silva Freitas

**SANTARÉM – PA  
2024**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) Sistema  
Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA**

---

- B574c Bezerra, Gabrielle Larissa Serra  
Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno distribuídos em Unidades Básicas de Saúde de Santarém-PA./ Gabrielle Larissa Serra Bezerra, Kellvelyn Rodrigues Doce. - Santarém, 2024.  
43 p. : il.  
Inclui bibliografias.
- Orientador: Andrei Silva Freitas.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva, Bacharelado em Farmácia.
1. Controle de Qualidade. 2. Testes Físico-Químicos. 3. Ibuprofeno. I. Doce, Kellvelyn Rodrigues. II. Freitas, Andrei Silva, *orient.* II. Título.

CDD: 23 ed. 615.1901



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
COORDENAÇÃO ACADÊMICA  
E-mail: [coordenacaoacademica.isco@ufopa.edu.br](mailto:coordenacaoacademica.isco@ufopa.edu.br)

### ATA DE DEFESA DE TCC

Aos dezesseis dias do mês de outubro de dois mil e vinte quatro (16/10/2024), às 10 horas, foi convocada e formada a banca examinadora composta de três professores e/ou autoridades nesta Universidade, abaixo nominados, para o exame do trabalho escrito, apresentação oral do Trabalho de Conclusão de Curso - TCC, elaborado pelas acadêmicas **Gabrielle Larissa Serra Bezerra** e **Kellvelyn Rodrigues Doce**, cujo título é “**Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno distribuídos em Unidades Básicas de Saúde de Santarém – PA**”. Foi concedido o tempo máximo de 20 minutos para as acadêmicas fazerem a exposição oral do trabalho, atribuindo-se outros 30 minutos para arguições. Após a apresentação foram feitas as arguições às acadêmicas, visando a avaliação e crédito na disciplina. Concluídas as arguições, a banca passou à deliberação sobre a avaliação, considerando os seguintes critérios: Qualidade Técnica do Trabalho; Domínio do Conteúdo; Qualidade na Exposição Oral; Clareza e Coerência dos Objetivos da Pesquisa, Problemática, Métodos e Formas de Intervenção; e Referencial Teórico, Resultados e Bibliografia. Após a deliberação, concluída à presente banca de exame de TCC, trabalho foi considerado:

- (  ) Aprovado (nota  $\geq$  6,0).  
(  ) Reprovado (nota  $<$  6,0).

Professor (a)	Função	Nota (0 a 10)
Christian Diniz Lima e Silva	Membro	9,6
Breno de Souza Ferreira	Membro	9,9
	Média	9,8

A entrega da versão final do TCC, com as devidas alterações apontadas pela Banca Examinadora, deverá ocorrer no prazo de 15 (quinze) dias após defesa.

Assinaturas dos membros da banca

Presidente – *André Silva Filho*

Membro – *Christian Diniz Lima e Silva*

Membro – *Breno de Souza Ferreira*

Santarém, 16 de outubro de 2024.

**GABRIELLE LARISSA SERRA BEZERRA  
KELLVELYN RODRIGUES DOCE**

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
IBUPROFENO DISTRIBUÍDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE  
SANTARÉM – PA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva.

Conceito:

Data de Aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Prof. Dr. Andrei Silva Freitas – Orientador  
Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA)

---

Prof. Dr. Christian Diniz Lima e Silva  
Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA)

---

Esp. Breno de Souza Ferreira  
Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, em primeiro lugar, pela força e graça que nos permitiram chegar até aqui, superando obstáculos e desafios ao longo desta jornada. Não foi um ciclo fácil; enfrentamos perdas familiares, inseguranças e uma pandemia que trouxe incertezas, mas, com fé, seguimos em frente.

Aos nossos professores, somos profundamente gratas. Cada um, à sua maneira, contribuiu para nossa formação, nos guiando e incentivando a buscar sempre o melhor. Seu conhecimento e dedicação foram fundamentais para o nosso desenvolvimento pessoal e acadêmico.

Um agradecimento especial ao nosso orientador, Andrei Silva Freitas, que nos apoiou em um momento crucial, nos oferecendo orientação antes mesmo de ser formalmente nosso orientador. Com sua paciência e confiança, ele nos ajudou a acreditar que seria possível concluir essa etapa. Agradecemos por todo o auxílio nos estágios, no Trabalho de Conclusão de Curso e em cada obstáculo do nosso processo de formação, nunca nos deixando perder a confiança.

Aos amigos que fizemos ao longo desse percurso, nossa gratidão é imensa. Sem vocês, a caminhada teria sido muito mais difícil. Em especial, ao grupo "As Fives", como carinhosamente nos denominamos, obrigado por estarem presentes nos momentos de alegria e tristeza, nas reuniões de estudo, nos nervosismos dos seminários e nas longas filas do restaurante universitário. Estar juntas tornou o processo mais leve e especial.

Por fim, mas não menos importante, agradecemos aos nossos familiares, que são nossa base e maior suporte. Sem o apoio e segurança que nos proporcionaram, não teríamos conseguido ir tão longe.

A todos que, de alguma forma, contribuíram ao longo desses seis anos, nosso sincero agradecimento. Sem vocês, este momento não seria possível.

## RESUMO

O controle de qualidade é fundamental para garantir a eficácia, segurança e conformidade regulatória dos medicamentos, minimizando os riscos de efeitos adversos. O ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroideal amplamente utilizado, atua inibindo as enzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), reduzindo a síntese dos eicosanoides. Está disponível em várias formas farmacêuticas, e a qualidade dessas formulações é essencial para assegurar a dosagem correta e a ausência de impurezas, promovendo a confiança dos pacientes e a saúde pública. Contudo, a variabilidade na qualidade físico-química dos comprimidos de ibuprofeno pode comprometer seu desempenho terapêutico. Dessa forma, estudos locais são necessários para identificar possíveis desvios de qualidade e contribuir para políticas de saúde eficazes. O presente trabalho teve como objetivo realizar as análises de peso médio, friabilidade e doseamento de comprimidos de ibuprofeno, conforme os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2019), e verificar a conformidade dessas amostras com os padrões estabelecidos. A qualidade físico-química do ibuprofeno foi avaliada em unidades básicas de saúde (UBS) de Santarém, PA. Foram coletadas amostras de oito lotes de comprimidos, totalizando 160 unidades. Para análise, foram realizados três testes: peso médio (com variação permitida de  $\pm 5\%$ ), friabilidade (com perda máxima de 1,5%) e doseamento (com teor declarado entre 90,0% e 110,0%). Os resultados foram organizados e analisados no software Microsoft Excel (versão 2011). Os testes físico-químicos mostraram que os pesos médios dos comprimidos estavam dentro dos limites de variação estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, indicando boa precisão no processo de compressão. Todos os lotes apresentaram perda de peso inferior a 1,5% no teste de friabilidade, demonstrando a resistência dos comprimidos e a preservação dos princípios ativos durante o manuseio. A determinação do teor de ibuprofeno foi realizada por titulação com solução de NaOH 0,1 mol/L, previamente padronizada. Os fatores de correção encontrados variaram entre 0,9811 e 0,9827, o que assegurou a precisão das análises. Os resultados de doseamento indicaram consistência nas amostras, reforçando a importância do controle de qualidade para garantir a eficácia terapêutica e a segurança dos pacientes. Assim, o estudo confirmou que os lotes de comprimidos de ibuprofeno analisados estavam em conformidade com os padrões exigidos, destacando a relevância de estudos contínuos sobre o controle de qualidade de medicamentos na atenção primária.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Testes Físico-Químicos; Ibuprofeno.

## ABSTRACT

Quality control is essential to ensure the efficacy, safety, and regulatory compliance of medications, minimizing the risks of adverse effects. Ibuprofen, a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), works by inhibiting cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), reducing eicosanoid synthesis. It is available in various pharmaceutical forms, and the quality of these formulations is crucial to ensure correct dosage and absence of impurities, promoting patient trust and public health. However, variability in the physicochemical quality of ibuprofen tablets can compromise their therapeutic performance. Therefore, local studies are necessary to identify potential quality deviations and contribute to effective health policies. This study aimed to analyze the average weight, friability, and assay of ibuprofen tablets, according to the methods described in the Brazilian Pharmacopeia, 6th edition (2019), and to verify the compliance of these samples with established standards. The physicochemical quality of ibuprofen was evaluated in primary healthcare units (PHU) in Santarém, PA. Samples were collected from eight batches of tablets, totaling 160 units. For the analysis, three tests were performed: average weight (with an allowed variation of  $\pm 5\%$ ), friability (with a maximum loss of 1.5%), and assay (with a declared content between 90.0% and 110.0%). The results were organized and analyzed using Microsoft Excel software (version 2011). The physicochemical tests showed that the average tablet weights were within the variation limits established by the Brazilian Pharmacopeia, indicating good precision in the compression process. All batches showed a weight loss of less than 1.5% in the friability test, demonstrating the tablets' resistance and the preservation of active ingredients during handling. The determination of ibuprofen content was performed by titration with a 0.1 mol/L NaOH solution, previously standardized. The correction factors found ranged from 0.9811 to 0.9827, ensuring the accuracy of the analyses. The assay results indicated consistency among the samples, reinforcing the importance of quality control to ensure therapeutic efficacy and patient safety. Thus, the study confirmed that the analyzed batches of ibuprofen tablets complied with the required standards, highlighting the relevance of ongoing studies on the quality control of medications in primary care.

Keywords: Quality Control; Physicochemical Tests; Ibuprofen.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	12
2.1 INFLAMAÇÃO .....	12
2.2 CASCATA DA INFLAMAÇÃO.....	13
2.3 ASPECTOS HISTÓRICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS.....	15
2.4 FARMACOCINÉTICA DO IBUPROFENO .....	18
2.5 FARMACODINÂMICA DO IBUPROFENO .....	19
2.6 CONTROLE DE QUALIDADE .....	21
2.7 FORMAS FARMACÊUTICAS .....	23
<b>3. OBJETIVO GERAL</b> .....	25
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	26
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	26
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	27
4.3 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS .....	27
<b>4.3.1 Determinação de Peso Médio</b> .....	27
<b>4.3.2 Friabilidade</b> .....	27
<b>4.3.3 Determinação Teor de ibuprofeno (Doseamento)</b> .....	28
4.4 ANÁLISE DOS DADOS .....	28
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	29
5.1 PESO MÉDIO .....	29
5.2 FRIABILIDADE .....	30
5.3 DETERMINAÇÃO DO TEOR DO IBUPROFENO .....	31
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	36

## 1. INTRODUÇÃO

O controle de qualidade é um recurso essencial para garantir a eficácia do medicamento, a conformidade regulatória e a segurança do paciente. Por meio de testes rigorosos e procedimentos de monitoramento, o controle de qualidade verifica se o medicamento contém a composição correta, a concentração apropriada de ingredientes ativos e se está livre de contaminações prejudiciais. Dessa forma, ajuda a minimizar o risco de efeitos colaterais adversos e assegura que o medicamento cumpra sua função terapêutica de maneira segura e eficaz. Ademais, o controle de qualidade desempenha um papel crucial na proteção da saúde e bem-estar dos pacientes (Brasil, 2019; Maciel et al., 2020).

O Ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ), conhecido também como ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) benzenoacético, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sendo derivado do ácido 2-arilpropiónico. Largamente utilizado para tratar sintomaticamente condições como artrite reumatoide, cefaleia, dores agudas, dismenorreia primária, osteoartrite, tendinite e bursite aguda, especialmente em pacientes que apresentam intolerância gastrointestinal a outros AINEs (Seabra, 2015).

Caracteriza-se por ser um pó cristalino (branco ou quase branco), praticamente insolúvel em água, mas, solúvel em álcool etílico (ou metílico) e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (Brasil, 2019). Conforme Seabra (2015), o ibuprofeno está disponível em várias formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, suspensão oral, granulados, supositórios, creme ou gel, e gotas para aplicação tópica e intravascular.

O mecanismo de ação do ibuprofeno envolve a inibição não seletiva das enzimas COX-1 e COX-2. Essa inibição é essencial para a redução da síntese de prostaglandinas, mediadores inflamatórios importantes na resposta à dor e à inflamação. Ao reduzir as prostaglandinas nos tecidos inflamados, o ibuprofeno exerce suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Além disso, ele atua no centro termorregulador hipotalâmico, contribuindo para seu efeito antipirético. As reações adversas mais comuns associadas ao ibuprofeno incluem distúrbios gastrointestinais, como dispepsia, úlceras pépticas e sangramentos gastrointestinais (Seabra, 2015).

A qualidade dos medicamentos é crucial para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos médicos. Medicamentos de qualidade asseguram que os pacientes recebam a dosagem correta do princípio ativo, sem impurezas ou contaminações que

possam causar efeitos adversos. Outrossim, a qualidade dos medicamentos contribui para a confiança dos pacientes no tratamento prescrito, reduzindo assim os riscos de falhas terapêuticas e complicações de saúde. Garantir a qualidade dos medicamentos também é fundamental para o controle de doenças e a promoção da saúde pública (Brasil, 2019).

Segundo o Ministério da Saúde (2022), o ibuprofeno está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo indicado para o tratamento de dor e inflamação, sintomas comuns entre a população atendida nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Contudo, a variabilidade na qualidade físico-química desses comprimidos pode comprometer seu desempenho terapêutico e a saúde dos usuários, pois até pequenas mudanças nas formulações farmacêuticas podem provocar alterações significativas na segurança do medicamento (Brasil, 2019).

O controle de qualidade físico-químico dos comprimidos de ibuprofeno é essencial para garantir que esses medicamentos atendam aos padrões estabelecidos, o que é crucial para a segurança e eficácia dos tratamentos. Isso também é importante para a confiança da comunidade nos medicamentos que utilizam, sabendo que foram produzidos de acordo com padrões rigorosos de qualidade. Isso ajuda a evitar o uso de medicamentos falsificados, adulterados ou de baixa qualidade, que podem não apenas ser ineficazes, mas também representar riscos à saúde. Dessa forma, contribui para a prevenção de reações adversas e complicações de saúde, promovendo assim o bem-estar e a confiança na saúde pública (Brasil, 2019).

A escassez de estudos locais sobre a qualidade dos medicamentos destaca a necessidade de pesquisas que forneçam dados relevantes e atualizados sobre o tema. Esses dados podem gerar novas diretrizes e regulamentações para o setor farmacêutico. Garantir a qualidade dos medicamentos é uma questão de saúde pública que reflete na segurança do paciente. Com a análise dos comprimidos de ibuprofeno, espera-se identificar possíveis desvios de qualidade que possam afetar a saúde da população, contribuir para a formulação de políticas de saúde mais eficazes e para a conscientização sobre a importância do controle de qualidade dos medicamentos dispensados na atenção primária, ressaltando que a segurança e a eficácia dos medicamentos são direitos fundamentais dos cidadãos.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 INFLAMAÇÃO

A inflamação caracteriza-se por ser uma resposta do tecido vascularizado a diferentes estímulos lesivos, os quais podem ser físicos, químicos ou biológicos, com o objetivo de extinguir o agente agressor e restabelecer o tecido ao seu aspecto e função normais. Apesar da complexidade, tal reação revela-se de maneira padronizada e envolve fenômenos vasculares, teciduais e linfáticos (Freire et al., 2022).

Desta maneira, entende-se que a inflamação é uma resposta natural do corpo a uma lesão, que pode ser provocada por agentes químicos, físicos ou microbiológicos. Essa reação tem como objetivo proteger o organismo, eliminando o agente agressor e promovendo a regeneração dos tecidos danificados. Diversos mediadores inflamatórios, como eicosanoides, interleucinas e células do sistema imunológico, participam desse processo. A inflamação pode ser classificada em aguda ou crônica, dependendo de sua duração e características (Etienne et al, 2020).

De acordo com Hannoodee e Nasuruddin (2022), a inflamação pode ser representada com os pontos cardinais: edema, calor, rubor, dor e, em alguns casos, a perda da função; apresenta-se em eventos de cascatas fisiopatológicas, em resposta a estresses diversos. O calor e a rubor ocorrem devido à vasodilatação, que aumenta o fluxo sanguíneo na área inflamada, elevando a temperatura e concentrando mais sangue no local (hiperemia) (Hannoodee e Nasuruddin, 2022).

O inchaço, por sua vez, acontece porque os vasos sanguíneos se tornam mais permeáveis, permitindo que líquidos vazem para os tecidos, formando o edema. A dor surge tanto pela pressão que o inchaço exerce nas terminações nervosas, quanto pela liberação de substâncias químicas, como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, em resposta à lesão no tecido (Filho, 2021).

Por fim, há a perda de função, que pode ser parcial ou total, causada pelo edema e pela dor, especialmente em articulações e áreas relacionadas ao movimento, o que pode limitar ou até impedir a realização de atividades diárias (Etienne et al.,2020).

## 2.2 CASCATA DA INFLAMAÇÃO

A cascata da inflamação é um processo complexo de eventos biológicos que irá ocorrer em resposta a uma lesão ou agressão ao organismo. Para que esta ocorra é necessário que as células do Sistema Imunológico sejam ativadas e recrutadas para o local da inflamação. Estas irão liberar diversos mediadores químicos inflamatórios que irão coordenar o processo inflamatório (Basheeruddin et al., 2023; Aquino et al., 2024).

Abbas, Lichtman e Pillai (2019) afirmam que a reação inflamatória pode ser constituída por 3 fases: 1) Fase aguda, na qual há uma vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar; 2) Uma fase subaguda onde decorre a infiltração de leucócitos e células fagocitárias; 3) E, por último, a fase crônica proliferativa caracterizada pela deterioração tecidual e fibrose.

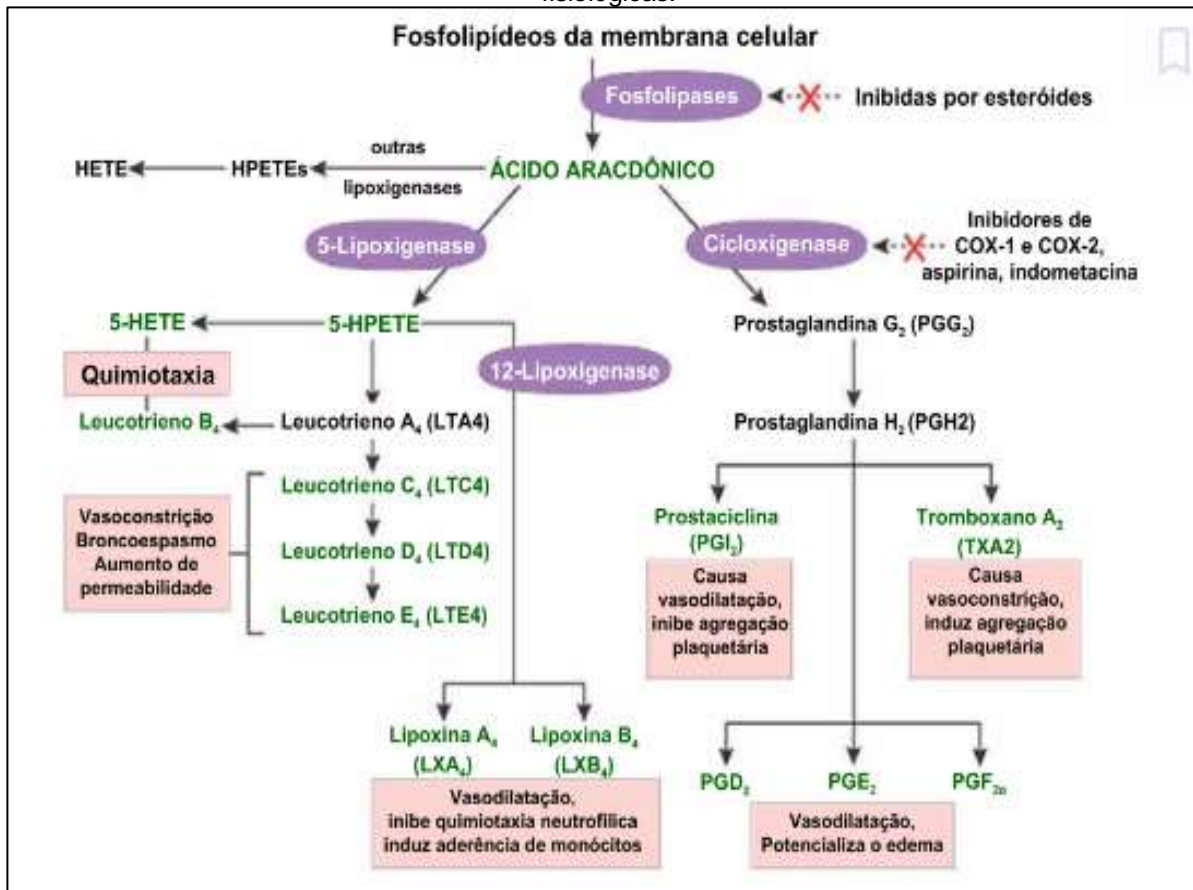
Inicialmente, uma injúria tissular periférica desencadeia a liberação de mediadores químicos como citocinas, histamina, bradicininas, serotonina, eicosanoides (prostanoides) e radicais livres. Esses mediadores intensificam e facilitam a transmissão da dor, resultando em hiperalgesia. Além disso, ocorrem mudanças inflamatórias, manifestadas por calor, rubor, dor e edema, acompanhadas pela liberação de neurotransmissores excitatórios, como aspartato, glutamato e substância P (Nogueira, 2020).

Dentre as células do sistema imunológico os macrófagos e os mastócitos reconhecem os patógenos e a lesão por meio de Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) que reconhecem os Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) dos microrganismos bem como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs). Este reconhecimento inicia uma série de respostas celulares que resultarão na síntese e ativação de fatores de transcrição reguladores de inflamação como o NF- $\kappa$ B e AP-1, codificando iNOS, citocinas, quimiocinas e a ciclo-oxigenase do tipo 2 (COX-2) (Lima et al., 2023; Teixeira et al., 2023).

Os macrófagos presentes tanto na fase aguda quanto na crônica da inflamação, são responsáveis pela produção de citocinas através do uso de PRRs, como os Receptores Toll-Like (TLRs) que se destacam por reconhecer PAMPs, como Lipopolissacarídeos (LPS),  $\beta$ -glucano, DAMPs e moléculas intracelulares que são lançadas no espaço extracelular devido a danos celulares como proteínas nucleares, componentes de mitocôndrias e os fosfolípidos de membrana (Barreira et al., 2023).

A figura 1 expõe que após a exposição dos fosfolipídeos de membrana, estes podem ser reconhecidos pelas enzimas Fosfolipases do tipo A, que estão presente no meio extracelular, e são convertidos por estas em Ácido Araquidônico que por sua vez sofrerá ação da COX-2, o que resultará na formação dos Eicosanoides do tipo Prostaglandinas (PGE), Prostaciclina (PGI) e Tromboxanos (TXA) (Fonseca, 2024).

**Figura 1** – Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando os eicosanoides e suas funções fisiológicas.



Fonte: Adaptado de Fonseca (2024).

Os Eicosanoides resultantes da ação enzimática da COX-2 no Ácido Araquidônico serão mediadores químicos de grande importância fisiopatológica na inflamação, uma vez que as PGE estão relacionadas com o aumento da percepção da dor por sensibilização dos nociceptores, aumento da permeabilidade vascular, a hiperemia no local da inflamação e a desregulação do Centro Termorregulador no Hipotálamo. As PGI estão diretamente relacionadas a vasodilatação dos capilares sanguíneos adjacentes, o que favorece a diapedese dos leucócitos para o local da inflamação e a formação do edema no local (Etienne et al, 2020; Forgerini et al., 2024).

Ferreira (2022) menciona também que, após sua liberação, o ácido araquidônico pode ser metabolizado por duas vias principais: a cicloxigenase (COX), que resulta na formação de prostaglandinas (PGs), e a lipoxigenase (LO), responsável pela produção de leucotrienos (LTs) como metabólitos finais.

Sobre as principais prostaglandinas e suas funções, pode-se afirmar que:

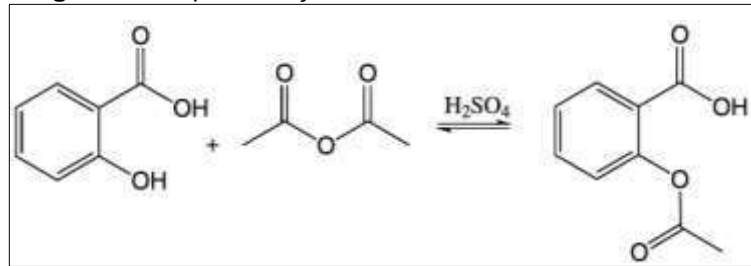
De todas as prostaglandinas conhecidas, a PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> $\alpha$  são particularmente relevantes pelo seu papel na inflamação. A produção destes prostanoídes é onipresente nos tecidos, mas são especialmente abundantes nos sítios de inflamação, agindo como mediadores lipídicos autócrinos (atuando na própria célula produtora) e parácrinos (atuando em células próximas), visando manter a homeostase local (Etienne *et al*, 2020).

### 2.3 ASPECTOS HISTÓRICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

O papiro de Ebers é um dos arquivos médicos mais antigos onde se encontram informações relacionadas ao uso de plantas para o tratamento da dor e inflamação. Os antigos egípcios tratavam a dor reumática com mirtilo e casca de salgueiro. Posteriormente, Hipócrates (460-377 a. C.) indicava a casca de salgueiro com o objetivo de aliviar a dor e a febre dos enfermos. Mais de um século depois, em 1828, o químico alemão Johann Andreas Buchner isolou a salicina a partir da casca do salgueiro (*Salix alba*). Em 1838, o químico italiano Raffaele Piria produziu o ácido salicílico a partir da salicina, tal composto podia ser identificado em diversas espécies de *Spiraea* (*Spiraea ulmaria*). Aproximadamente quatro décadas depois, em 1874, houve a sintetização em escala industrial do ácido salicílico por Hammond Kolbe (Modeneze, 2022).

De acordo com Lembke (2023), Felix Hoffmann era um jovem químico funcionário da indústria farmacêutica Bayer®. Conta-se que seu pai, que usava ácido salicílico para o tratamento de artrite, reclamou com ele sobre o sabor amargo que o medicamento apresentava. Então, em 1897, Felix adicionou um grupo acetil (acetilação) ao ácido salicílico, desenvolvendo então o ácido acetilsalicílico (AAS), conforme Figura 2. Então, assim surgiu o ácido acetilsalicílico (AAS), o primeiro medicamento anti-inflamatório não esteroide. Ele começou a ser vendido pela Bayer® em 1899 com o nome de Aspirina® (Rosalino, 2021).

**Figura 2** – Representação da síntese do ácido acetilsalicílico



Fonte: Domingues, Magalhães e Sandri (2022).

Como expressa Branco e Boechat (2024), após a síntese do AAS, outros medicamentos foram desenvolvidos, como a Fenilbutazona, em 1946. Esse fármaco fez grande sucesso por suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, mas, com o tempo, foi associado a vários efeitos adversos.

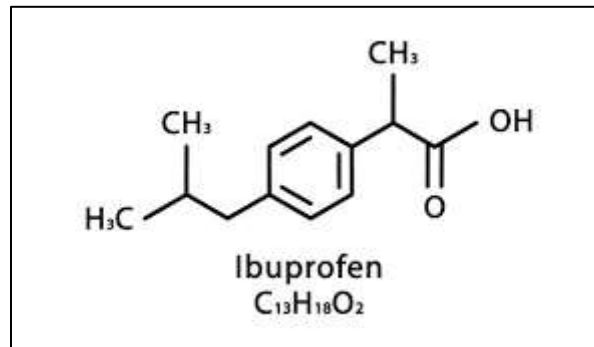
Os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), tem como mecanismo de ação a inibição das enzimas COX-1 e COX-2, evitando a biossíntese dos eicosanoides. Desta maneira, ao inibir as COXs, estes mediadores inflamatórios têm sua concentração reduzida no local, diminuindo a sensibilização dos nociceptores, o edema e a febre, conseqüentemente, o processo inflamatório é atenuado (Romaine; Loureiro; Da Silva, 2021; Fonseca et al., 2024).

Contudo, a inibição tanto da COX-1 quanto da COX-2 pelos AINEs não é seletiva, e sabe-se que a COX é encontrada em diversos processos fisiológicos relacionados aos eicosanoides como a síntese de PGE pelas células parietais do estômago e ao aumento da produção do muco protetor gástrico, síntese de PGE e PGI renais que regulam o fluxo sanguíneo renal e o balanço renal de sódio e o TXA aumentam a agregação plaquetária (Assunção; Rodrigues, 2022).

Visando mitigar estas reações adversas, a partir da década de 1960, ocorreu a descoberta de novas moléculas como a Indometacina, seguida pelo lançamento do Ibuprofeno, fabricado pelos Laboratórios Boots® como Brufen®, entre outros anti-inflamatórios que surgiram ao longo dos anos. Entre esses fármacos estão: aceclofenaco, nimesulida, meloxicam, sulindaco, naproxeno, fentiazaco, tenoxicam, diclofenaco, cetoprofeno, piroxicam, entre outros, com o objetivo de possuir medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, especialmente no trato gastrointestinal (TGI). Hoje em dia, esses medicamentos são classificados como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) tradicionais ou convencionais (Delgado e Gagliani, 2024).

O ibuprofeno, Figura 3, é um fármaco pertencente ao grupo dos AINEs e ao sub-grupo químico dos fármacos derivados do ácido 2-arylpropiónico, que têm em comum com os restantes AINEs a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre (Oliveira, 2019).

**Figura 3 – Molécula do Ibuprofeno.**



Fonte: <https://www.istockphoto.com/br/vetor/estrutura-molecular-de-ibuprofeno-f%C3%B3rmula-qu%C3%ADmica-esquel%C3%A9tica-de-ibuprofeno-gm1410289530-460544503>

O ibuprofeno foi sintetizado pela primeira vez em 1961, no Reino Unido, pela equipe liderada por Stewart Adams da Boots Company, Figura 3, e começou a ser comercializado em 1969, no Reino Unido, para o tratamento da artrite reumatóide e em 1974, nos EUA (Tavares, 2019).

Todavia, a utilização deste fármaco apenas disparou a partir de 1983, quando começou a ser vendido sem receita nas farmácias no Reino Unido (Tavares, 2019). O ibuprofeno cristaliza sob a forma de cristais incolores, com leve odor característico, praticamente insolúveis em água, mas solúveis em soluções aquosas diluídas alcalinas e de carbonatos, e em solventes orgânicos tais como: a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio (Farmacopeia Portuguesa, 2010).

O nome IUPAC do ibuprofeno é ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico e como o nome indica, o ibuprofeno tem um centro esteriogénico no carbono 2, Figura 2. Os dois possíveis enantiómeros do ibuprofeno apresentam diferentes efeitos biológicos e metabolismo. O enantiómero (S)-ibuprofeno apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, sendo o outro enantiómero (R)-ibuprofeno inativo (Oliveira, 2019)

O ibuprofeno pode encontrar-se no mercado sob a forma de comprimidos, cápsulas, suspensão oral, granulado, supositórios, creme ou gel e gotas de aplicação

tópica e intravascular. O ibuprofeno é utilizado no alívio sintomático da dor de cefaleias, mialgias, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorreia primária, traumatismos com entorses, luxações e fracturas, febre e alívio da dor aguda ou crónica associada à reacção inflamatória (Possebom, Bernardi e Alves, 2019).

## 2.4 FARMACOCINÉTICA DO IBUPROFENO

O ibuprofeno é um fármaco de administração oral, conhecido por sua rápida absorção no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 1 a 2 horas após a ingestão (Magalhães, 2021). Essa rápida absorção é um dos fatores que tornam o ibuprofeno eficaz no alívio da dor e inflamação em curto prazo. No entanto, a presença de alimentos no trato gastrointestinal pode retardar essa absorção, resultando em uma diminuição na taxa de absorção, embora a extensão da absorção, ou seja, a quantidade total do fármaco absorvido, não seja significativamente alterada. Desta maneira, embora o efeito do fármaco possa demorar mais para começar quando tomado com alimentos, sua eficácia global não é comprometida, o que é relevante para pacientes que precisam de um tratamento contínuo, mesmo com refeições (Magalhães, 2021).

Após ser absorvido, o ibuprofeno exibe uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, com mais de 98% do fármaco ligado a essas proteínas. Essa alta taxa de ligação permite que o ibuprofeno se acumule em maior quantidade nos tecidos inflamados, onde exerce seus efeitos terapêuticos. A ligação às proteínas também regula a quantidade de fármaco livre (não ligado) disponível no plasma para atravessar as membranas celulares e alcançar seus alvos terapêuticos (Katzung e Vanderah, 2022).

O metabolismo do ibuprofeno ocorre predominantemente no fígado, através da ação da isoenzima CYP2C9 do sistema enzimático do citocromo P450 (Costa, 2019). O metabolismo hepático transforma o ibuprofeno em metabólitos inativos, que são posteriormente excretados, principalmente pela urina. Aproximadamente 70 a 80% da dose administrada é eliminada na forma de metabólitos inativos, enquanto apenas uma pequena fração do fármaco inalterado é excretada diretamente (Franco, 2023).

O tempo de meia-vida do ibuprofeno é relativamente curto, variando de 2 a 4 horas, o que significa que a concentração do fármaco no plasma é reduzida pela metade nesse período. Como resultado, o ibuprofeno necessita de doses frequentes,

geralmente a cada 6 a 8 horas, para manter o estado de equilíbrio dinâmico no sangue. Isso pode ser um fator limitante em termos de conveniência para pacientes que precisam de tratamento prolongado para dor crônica ou condições inflamatórias (Silva et al., 2014).

O modelo farmacocinético do ibuprofeno segue um comportamento bicompartimental, no qual o fármaco é inicialmente distribuído no plasma logo após a absorção e, em seguida, é redistribuído para os tecidos corporais, onde exerce seus efeitos terapêuticos (Xia et al., 2020). Esse modelo é importante para prever a concentração plasmática e a distribuição do fármaco nos diferentes tecidos, incluindo os tecidos inflamados, onde o ibuprofeno atinge uma concentração suficiente para exercer seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Estudos baseados em modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) também mostram que diferentes formulações, bem como fatores clínicos, como a idade do paciente, doenças hepáticas ou renais, podem influenciar a distribuição do fármaco nos órgãos-alvo, ajustando a dosagem e melhorando a previsão de sua eficácia (Reig-López, 2024).

## 2.5 FARMACODINÂMICA DO IBUPROFENO

A ação terapêutica do ibuprofeno está diretamente relacionada à sua capacidade de inibir a ação das enzimas ciclo-oxigenase (COX), que são responsáveis pela síntese de prostaglandinas (Oliveira, 2019). De acordo com Mohr (2024), as prostaglandinas são mediadores inflamatórios que desempenham um papel crucial na geração de dor, inflamação e febre. Existem duas isoformas principais da enzima COX: a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é expressa de forma constitutiva em muitos tecidos, participando de processos fisiológicos normais, como a proteção da mucosa gástrica e a regulação do fluxo sanguíneo renal. Já a COX-2 é induzida principalmente em resposta a estímulos inflamatórios, como traumas ou infecções, e é responsável pela produção de prostaglandinas que amplificam a inflamação, dor e febre.

O ibuprofeno inibe ambas as isoformas de COX de forma não seletiva, o que resulta em uma redução significativa da produção de prostaglandinas inflamatórias (Mohr, 2024). Essa inibição é essencial para o efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético do ibuprofeno. A inibição da COX-2 é particularmente importante para o alívio de condições inflamatórias, como artrite reumatoide, osteoartrite e outras

doenças articulares, bem como para o controle da dor de intensidade leve a moderada, como cefaleia, dores musculares, dores dentárias e dismenorreia. No entanto, a inibição da COX-1, responsável por funções fisiológicas normais, pode levar a efeitos adversos, como irritação gástrica, ulcerações e, em casos mais graves, sangramento gastrointestinal, especialmente em pacientes que usam doses elevadas ou fazem uso prolongado do fármaco (Oliveira, 2019).

Além dos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, o ibuprofeno também possui propriedades antipiréticas, devido à sua capacidade de interferir na produção de prostaglandinas no hipotálamo, a área do cérebro responsável pela regulação da temperatura corporal. Isso torna o ibuprofeno uma opção eficaz para reduzir febres associadas a infecções ou outras condições inflamatórias (Katzung et al., 2021).

Estudos mais recentes sugerem que o ibuprofeno pode também influenciar o metabolismo do ácido araquidônico por vias alternativas, como a produção de lipoxinas, que possuem propriedades anti-inflamatórias. Essas descobertas sugerem que o ibuprofeno pode exercer efeitos terapêuticos adicionais além da simples inibição das prostaglandinas, expandindo o entendimento sobre sua ação em processos inflamatórios complexos (Katzung et al., 2021).

O ibuprofeno é um fármaco racêmico, composto por dois enantiômeros: R-ibuprofeno e S-ibuprofeno. O enantiômero S é o principal responsável pelos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos do fármaco, enquanto o R-ibuprofeno é inativo e é parcialmente convertido no organismo em S-ibuprofeno. Essa conversão limitada do R-ibuprofeno para a forma ativa reforça a importância da presença predominante do S-ibuprofeno em formulações farmacêuticas para garantir sua eficácia terapêutica. Além disso, a análise da composição enantiomérica é crucial no controle de qualidade dos medicamentos, uma vez que variações nas proporções dos enantiômeros podem impactar a segurança e eficácia do produto final (Hamman et al., 2019).

No que diz respeito à farmacodinâmica, o S-ibuprofeno é o enantiômero ativo que inibe diretamente a cicloxigenase (COX), resultando na diminuição da síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, na redução da inflamação, dor e febre. Por outro lado, o R-ibuprofeno, por ser inativo, não contribui significativamente para a eficácia terapêutica, podendo até aumentar a probabilidade de efeitos adversos se presente em excesso nas formulações farmacêuticas (Hamman et al., 2019).

A farmacocinética diferenciada dos enantiômeros, com o S-ibuprofeno

apresentando maior biodisponibilidade e eliminação mais rápida, reforça a necessidade de monitoramento rigoroso da proporção de enantiômeros em medicamentos contendo ibuprofeno.

## 2.6 CONTROLE DE QUALIDADE

Para garantir que os medicamentos sejam seguros, eficazes e estáveis ao longo do tempo, o controle de qualidade físico-químico desempenha um papel essencial. Esse controle envolve uma série de métodos analíticos rigorosos, abrangendo desde a verificação da identidade e pureza dos princípios ativos até o monitoramento de possíveis impurezas e alterações nas características físicas e químicas das formulações (Maithani et al., 2019). A conformidade com as especificações de qualidade é fundamental para assegurar que o medicamento atinja seus objetivos terapêuticos sem causar danos ao paciente (Maithani et al., 2019).

Entre os métodos analíticos aplicados no controle de qualidade, destacam-se a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), a espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/Vis) e a titulação potenciométrica. Essas técnicas permitem não apenas a quantificação dos princípios ativos, mas também a identificação de possíveis contaminantes ou produtos de degradação que possam comprometer a qualidade do medicamento. A escolha da técnica analítica deve ser baseada na natureza do princípio ativo e nas características da formulação em questão (Santos, 2022).

Outro aspecto essencial no controle de qualidade de medicamentos é o controle de estabilidade, que define o prazo de validade dos medicamentos e as condições ideais de armazenamento. Estudos de estabilidade são projetados para prever o comportamento do medicamento em diferentes condições de temperatura, umidade e luz, garantindo sua eficácia ao longo do tempo (Casas, 2023). Conforme Neiva e Trevisan (2021), "a implementação de protocolos de controle de qualidade, estabilidade, biodisponibilidade e a determinação do prazo de validade, colaboram para a segurança no uso destes produtos".

Além disso, Soares (2021) afirma que o controle de qualidade inclui a avaliação das características físicas dos medicamentos, como tamanho, forma, cor e uniformidade de peso dos comprimidos. Essas características são cruciais para garantir a padronização do produto e a sua aceitabilidade, evitando variações que

possam impactar a dosagem e a eficácia terapêutica. A uniformidade de dose, por exemplo, é um critério fundamental para assegurar que cada unidade do medicamento contenha a quantidade correta do princípio ativo (Soares, 2021).

O controle em processo é outra etapa importante para garantir a qualidade do produto final, envolvendo o monitoramento contínuo durante a fabricação. Essa etapa visa identificar e corrigir possíveis desvios no processo produtivo, como contaminações cruzadas ou erros de formulação, assegurando que o produto final atenda aos padrões de qualidade estabelecidos (Loureiro, 2024).

No Brasil, o controle de qualidade dos medicamentos está inserido nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) e é parte integrante da vigilância sanitária. Segundo Farias (2020), esse controle abrange não apenas a análise laboratorial do produto final, mas também o controle das matérias-primas, dos produtos semi-elaborados e de todo o processo produtivo. As análises incluem ensaios físicos, químicos, físico-químicos, microbiológicos e toxicológicos, realizados por órgãos como o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e o Instituto Adolfo Lutz.

Alcântara (2023) aponta, no entanto, para a insuficiência de amostras de medicamentos analisadas oficialmente, o que pode comprometer a qualidade dos produtos disponíveis no mercado. O autor destaca a necessidade de fortalecer o sistema de vigilância, aumentar a quantidade de amostras analisadas e aprimorar os métodos analíticos, além de expandir a rede de laboratórios oficiais.

A aplicação efetiva da legislação sanitária também é um desafio. Embora a legislação brasileira preveja mecanismos rigorosos de controle, como inspeções nas indústrias farmacêuticas e coleta de amostras para análise, a implementação enfrenta dificuldades, especialmente em termos de recursos humanos e financeiros (Alcântara, 2023). O autor reforça que o cumprimento das normas deve ser visto como uma responsabilidade social, visando à saúde e ao bem-estar da população.

Por fim, Dias (2023) destaca a importância da capacitação contínua dos profissionais envolvidos na fabricação e inspeção de medicamentos, assim como o investimento em infraestrutura laboratorial e tecnologias de análise. Somente com a melhoria desses aspectos será possível assegurar que os medicamentos comercializados no Brasil atendam aos padrões exigidos de qualidade, segurança e eficácia.

## 2.7 FORMAS FARMACÊUTICAS

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), forma farmacêutica consiste na forma final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos se apresentam, resultante de uma ou mais operações farmacêuticas, com ou sem a adição de excipientes adequados. O objetivo é facilitar seu uso e alcançar o efeito terapêutico almejado, com propriedades adequadas para uma via de administração específica. Segundo Nicolau (2021), as formas farmacêuticas podem ser: pós, granulados, cápsulas, comprimidos, pomadas, entre outras. Destruti (2004) afirma também que essas formas farmacêuticas podem ser classificadas em quatro grupos distintos: sólidas, líquidas, gasosas e pastosas, conforme o Quadro 1.

**Quadro 1** – Classificação das formas farmacêuticas

<b>Sólidas</b>	<b>Líquidas</b>	<b>Pastosas</b>	<b>Gasosas</b>
Pós	Soluções	Pomadas	Aerossóis
Granulados	Xaropes	Cremes	Sprays
Comprimidos	Elixires	Pastas	
Drágeas	Suspensões	Ceratos	
Cápsulas	Emulsões	Sistemas Transdérmicos	
Supositórios	Injetáveis	Loções	
Óvulos	Tinturas	Geis	
	Extratos		

Fonte: Destruti (2004).

A Farmacopeia Brasileira (2019) preconiza para o ibuprofeno, na forma farmacêutica de comprimidos, os seguintes métodos físico-químicos: identificação, características (dureza, friabilidade, desintegração, determinação de peso médio), dissolução, ensaios de pureza, segurança biológica e doseamento através de cromatografia a líquido de alta eficiência.

Foram realizados apenas 3 (três) testes físico-químicos (peso médio, friabilidade e doseamento) devido à ausência de estrutura laboratorial, equipamentos adequados e reagentes específicos.

Dentre os métodos analíticos, o doseamento é um dos mais relevantes, utilizado para determinar o teor do princípio ativo em uma substância. Ele pode ser

preparado por meio de métodos clássicos ou instrumentais. Entre os métodos clássicos, destacam-se as titulações (volumetria), que variam de acordo com a classe química do princípio ativo, podendo incluir volumetria de complexação, neutralização e oxirredução. Por outro lado, nos métodos analíticos instrumentais, o doseamento é feito com a assistência de equipamentos, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG), fotometria de chama e espectrofotometria UV-Visível (Alcântara et al., 2023).

### **3. OBJETIVO GERAL**

Analisar a qualidade físico-químico de comprimidos de Ibuprofeno dispensados em Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Santarém – PA.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar as análises de peso médio, friabilidade e determinação de teor (doseamento), conforme a Farmacopeia Brasileira 6° edição (2019);
- Verificar a conformidade dos comprimidos de ibuprofeno genéricos e similares distribuídos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) em relação aos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6° edição (2019).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Seguindo as diretrizes propostas por Marconi e Lakatos (2010), como a proposição do problema, a formulação das hipóteses e a delimitação do tema, as técnicas analíticas foram selecionadas com base na literatura científica, com o objetivo de realizar uma avaliação abrangente da qualidade físico-química do ibuprofeno utilizado na atenção primária, empregando uma abordagem quali-quantitativa. Foi realizada uma análise bibliográfica detalhada para revisar estudos anteriores relacionados à qualidade do ibuprofeno, buscando compreender os métodos analíticos utilizados, os resultados obtidos e os desafios encontrados. A escolha das técnicas analíticas foi embasada na literatura científica, garantindo a conformidade com as expectativas da comunidade científica.

As amostras foram selecionadas para representar a distribuição de comprimidos de ibuprofeno nas Unidades Básicas de Saúde de Santarém, abrangendo uma variedade de marcas e lotes. A coleta ocorreu de forma aleatória nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), na Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) e na Secretária de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA), assegurando uma representação adequada da diversidade de medicamentos disponíveis. Foram adotados padrões de referência reconhecidos internacionalmente para garantir resultados precisos e comparáveis. Os testes foram conduzidos conforme as diretrizes da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, abrangendo características físicas como peso médio, friabilidade e determinação de teor (doseamento).

Foram realizados controles de qualidade rigorosos ao longo de todo o processo analítico, incluindo a utilização de amostras padrão, replicatas e medidas de precisão e exatidão dos resultados. A validação dos métodos analíticos foi conduzida para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos. Seguindo esta metodologia, esperava-se obter uma avaliação precisa e abrangente da qualidade físico-química do ibuprofeno utilizado nas UBS, contribuindo para a garantia da segurança dos pacientes e a eficácia terapêutica do medicamento.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram realizados 3 procedimentos técnicos para analisar o controle de qualidade físico-químico do ibuprofeno de 600 mg. A análise foi conduzida de forma aleatória, nos grupos "genérico e similar", de 3 Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Santarém- PA, da Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) e da Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA). Devido a problemas no abastecimento do medicamento, a coleta foi realizada entre julho e agosto de 2024, assim que houve disponibilidade. O controle de qualidade abrangeu 8 lotes, com 20 comprimidos cada, totalizando 160 comprimidos de 600mg de ibuprofeno.

## 4.3 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

Foram empregados 03 (três) procedimentos técnicos para analisar o controle de qualidade físico-químico do ibuprofeno, em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Farmacopeia Brasileira de 2019.

### 4.3.1 Determinação de Peso Médio

Para a determinação do peso médio, 20 comprimidos foram pesados individualmente em uma balança analítica. O limite de variação aceitável dos comprimidos foi de  $\pm 5\%$ . Com isso, não mais que duas unidades poderiam estar fora deste limite, entretanto nenhuma pode estar abaixo ou acima do dobro do valor encontrado.

### 4.3.2 Friabilidade

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, foram utilizados 20 comprimidos. Os comprimidos foram previamente pesados e inseridos no cilindro de acrílico do friabilômetro. Para o referido teste, o aparelho foi ajustado para 25 rpm (rotações por minuto) por 4 minutos. Após o tempo preconizado, foram removidos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos, e eles foram pesados novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A

diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. A perda deve ser menor que 1,5 % do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio. Caso houvesse incerteza no resultado ou se a perda fosse além do limite estabelecido, o teste deveria ser repetido mais duas vezes. Na avaliação final, o resultado médio das três determinações foi considerado.

#### **4.3.3 Determinação Teor de ibuprofeno (Doseamento)**

Os comprimidos de Ibuprofeno foram pesados e pulverizados em conjunto. Determinada quantidade de pó, à uma concentração de 0,5 g de ibuprofeno em 20 ml de clorofórmio, foi solubilizada. Em seguida, esse produto foi filtrado em funil de vidro e o resíduo lavado com 50 ml de álcool etílico, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Com o auxílio de fenolftaleína SI como indicador, foi realizada a titulação da mistura com hidróxido de sódio 0,1 M SV até viragem para a coloração rosa. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

Para a padronização da solução de hidróxido de sódio (NaOH) SV (solução reagente) que, de acordo com Brasil (2019) deve ser realizada utilizando Biftalato de Potássio, que é um padrão primário reconhecido por sua pureza e estabilidade.

A concentração de ibuprofeno nos comprimidos foi determinada utilizando os volumes consumidos da solução de hidróxido de sódio 0,1 M SV durante as titulações (Oliveira e Campos, 2014). De acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, cada comprimido deve conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de quantidade declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$  (ibuprofeno).

#### **4.4 ANÁLISE DOS DADOS**

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do Microsoft Office Excel 2011 e avaliados por meio de estatística descritiva, utilizando tabelas com valores absolutos, médias e percentuais. Isso permitiu a identificação de padrões e tendências relevantes para a pesquisa, facilitando a exposição clara dos resultados.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram avaliados 8 lotes de diferentes marcas de comprimidos contendo como princípio ativo o Ibuprofeno 600mg. Para a realização do Controle de Qualidade dos comprimidos de Ibuprofeno, foi conduzida uma pesquisa experimental, na qual foram realizados testes físico-químicos peso médio, friabilidade e determinação de teor (doseamento), empregando-se equipamentos próprios para cada procedimento. Os dados a seguir representados, foram baseados nas especificações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019).

### 5.1 PESO MÉDIO

Com base nos valores obtidos para os pesos individuais e nos cálculos dos pesos médios, foram estabelecidos os limites de variação em cada lote. Os pesos médios estão situados em comprimidos de Ibuprofeno com 250,0 mg ou mais, sendo, nesse caso,  $\pm 5\%$  o limite de variação. Nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados (limite de variação de  $\pm 5\%$ ). Portanto, os valores encontrados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2019) em relação ao peso dos comprimidos, apontando regularidade no processo de compressão e garantindo a dose correta do princípio ativo. Floriano e Oliveira (2022) obtiveram resultados similares em um estudo realizado em comprimidos de ibuprofeno comercializados em Fortaleza. Na Tabela 1 estão especificados todos os valores obtidos na determinação de peso dos comprimidos. Os lotes que contém medicamentos similares e genéricos estão representados por (S) e (G) respectivamente.

**Tabela 1** – Valores obtidos na determinação de peso dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg.

	<b>Lote 1 (G)</b>	<b>Lote 2 (S)</b>	<b>Lote 3 (G)</b>	<b>Lote 4 (S)</b>	<b>Lote 5 (S)</b>	<b>Lote 6 (S)</b>	<b>Lote 7 (S)</b>	<b>Lote 8 (S)</b>
<b>1</b>	0,8771 g	0,8540 g	0,8785 g	0,7310 g	0,7152 g	0,7091 g	0,7235 g	0,8672 g
<b>2</b>	0,8764 g	0,8570 g	0,8790 g	0,7295 g	0,7158 g	0,7095 g	0,7238 g	0,8679 g
<b>3</b>	0,8772 g	0,8565 g	0,8802 g	0,7309 g	0,7155 g	0,7097 g	0,7240 g	0,8684 g
<b>4</b>	0,8781 g	0,8545 g	0,8788 g	0,7300 g	0,7160 g	0,7090 g	0,7237 g	0,8676 g
<b>5</b>	0,8763 g	0,8560 g	0,8796 g	0,7298 g	0,7157 g	0,7093 g	0,7236 g	0,8678 g
<b>6</b>	0,8763 g	0,8552 g	0,8789 g	0,7312 g	0,7159 g	0,7098 g	0,7239 g	0,8681 g

7	0,8781 g	0,8548 g	0,8795 g	0,7304 g	0,7156 g	0,7094 g	0,7241 g	0,8675 g
8	0,8773 g	0,8574 g	0,8800 g	0,7299 g	0,7161 g	0,7096 g	0,7234 g	0,8679 g
9	0,8761 g	0,8562 g	0,8787 g	0,7307 g	0,7154 g	0,7092 g	0,7238 g	0,8682 g
10	0,8771 g	0,8559 g	0,8793 g	0,7305 g	0,7153 g	0,7095 g	0,7240 g	0,8677 g
11	0,8761 g	0,8556 g	0,8798 g	0,7303 g	0,7159 g	0,7093 g	0,7235 g	0,8680 g
12	0,8761 g	0,8563 g	0,8801 g	0,7311 g	0,7162 g	0,7097 g	0,7239 g	0,8674 g
13	0,8768 g	0,8549 g	0,8789 g	0,7297 g	0,7151 g	0,7091 g	0,7236 g	0,8676 g
14	0,8746 g	0,8558 g	0,8797 g	0,7302 g	0,7160 g	0,7096 g	0,7241 g	0,8683 g
15	0,8748 g	0,8551 g	0,8792 g	0,7296 g	0,7158 g	0,7094 g	0,7234 g	0,8678 g
16	0,8751 g	0,8547 g	0,8786 g	0,7308 g	0,7154 g	0,7098 g	0,7237 g	0,8675 g
17	0,8755 g	0,8571 g	0,8799 g	0,7294 g	0,7156 g	0,7090 g	0,7240 g	0,8681 g
18	0,8769 g	0,8557 g	0,8803 g	0,7306 g	0,7163 g	0,7097 g	0,7238 g	0,8679 g
19	0,8756 g	0,8554 g	0,8784 g	0,7313 g	0,7152 g	0,7093 g	0,7236 g	0,8673 g
20	0,8751 g	0,8561 g	0,8791 g	0,7299 g	0,7157 g	0,7096 g	0,7239 g	0,8680 g
<b>PESO MÉDIO</b>	<b>0,8763 g</b>	<b>0,8556 g</b>	<b>0,8793 g</b>	<b>0,7304 g</b>	<b>0,7157 g</b>	<b>0,7095 g</b>	<b>0,7237 g</b>	<b>0,8678 g</b>
<b>+5%</b>	<b>0,9211 g</b>	<b>0,8984 g</b>	<b>0,9233 g</b>	<b>0,7661 g</b>	<b>0,7515 g</b>	<b>0,7449 g</b>	<b>0,7599 g</b>	<b>0,9112 g</b>
<b>-5%</b>	<b>0,8326 g</b>	<b>0,8129 g</b>	<b>0,8358 g</b>	<b>0,6931 g</b>	<b>0,6799 g</b>	<b>0,6739 g</b>	<b>0,6875 g</b>	<b>0,8244 g</b>

Fonte: Autores.

## 5.2 FRIABILIDADE

De acordo com o procedimento metodológico, a Farmacopeia Brasileira (2019) especifica que o valor máximo aceitável de perda de peso é de 1,5%. No teste de friabilidade, os comprimidos de Ibuprofeno apresentaram as seguintes porcentagens de perda de peso nos diferentes lotes:

**Tabela 2** – Teste de friabilidade dos comprimidos de ibuprofeno de 600 mg

Lote	Peso médio inicial (g)	Peso médio final (g)	Perda de peso (g)	Perda de peso (%)
Lote 1	8,7638	8,7549	0,0089	0,1021 %
Lote 2	8,5560	8,5247	0,0313	0,3658 %
Lote 3	8,7934	8,7898	0,0036	0,0415 %
Lote 4	7,3043	7,2832	0,0211	0,2895 %
Lote 5	7,1568	7,1325	0,0243	0,3395 %
Lote 6	7,0947	7,0717	0,0023	0,3234 %
Lote 7	7,2373	7,2221	0,0152	0,1975 %
Lote 8	8,6780	8,6755	0,0025	0,0293 %

Fonte: Autores.

Portanto, todos os lotes apresentaram uma perda de peso inferior a 1,5% do seu peso inicial. Ao final dos testes, nenhum comprimido encontrou-se quebrado, lascado, rachado ou partido. Então, todas as amostras sujeitas ao teste de friabilidade estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2019) por não indicarem perdas maiores que 1,5%. Resultados semelhantes podem ser encontrados em pesquisas realizadas por Salvador et. al. (2011) sobre os parâmetros de resistência física e desintegração de comprimidos de ibuprofeno, as quais indicaram que a qualidade de compactação pode estar diretamente relacionada à perda de peso.

Entretanto, houve uma diferença entre os pesos médios dos lotes, isso deve-se aos tipos de excipientes, tipo de medicamento (genérico e similar), temperatura de armazenamento, uniformidade na distribuição dos pós, desgaste das punções e matrizes e controle de umidade inadequado. Além disso, dentre os lotes, havia 04 (quatro) fabricantes distintos entre genérico e similar, e as variações dos pesos médios podem ser devidas a diferentes equipamentos de fabricação, diferenças em formulações e, também, ao processo de variação dos próprios laboratórios.

A friabilidade reflete a qualidade da compactação do material e é um fator crucial para a aceitação da forma farmacêutica pelo consumidor. O teste de friabilidade é fundamental para verificar a resistência dos comprimidos à perda de peso quando expostos aos choques mecânicos dos processos industriais e ao manuseio cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e uso pelo paciente. A elevada friabilidade pode resultar na perda do princípio ativo, afetando o êxito do tratamento farmacoterapêutico, o que pode levar à rejeição pelo paciente e à interrupção da terapia medicamentosa, devido ao aspecto desagradável causado pelas quebras e rachaduras.

### 5.3 DETERMINAÇÃO DO TEOR DO IBUPROFENO

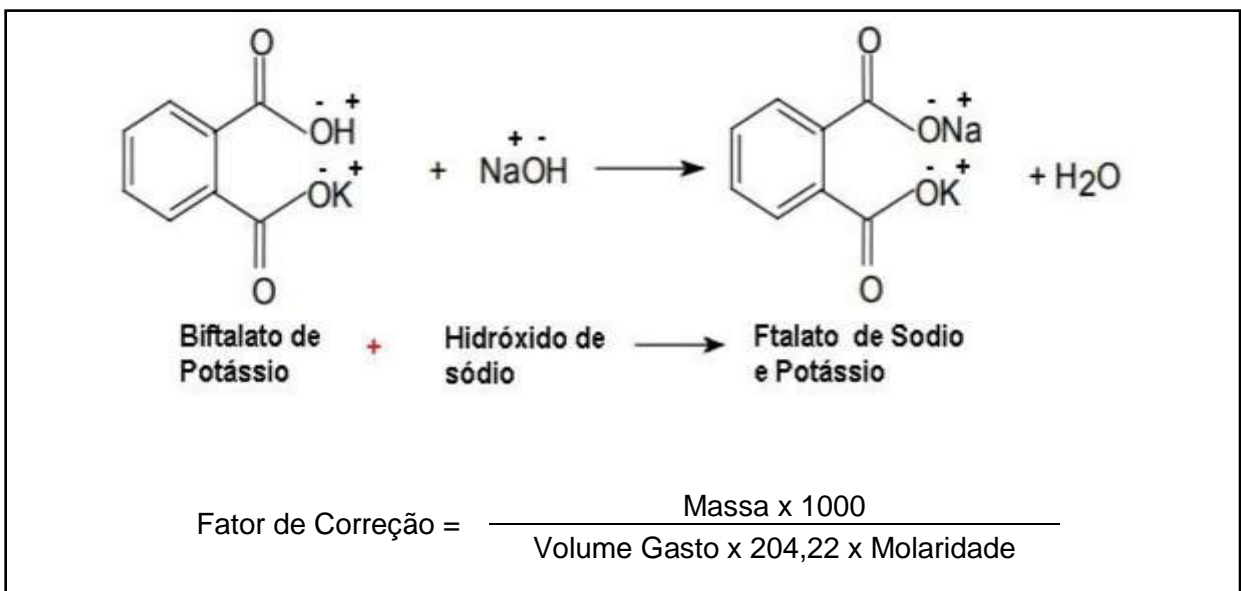
A titulação é um método analítico quantitativo amplamente utilizado para determinar a concentração de uma substância em uma amostra, conforme descrito pela Farmacopeia Brasileira (2019). Esse processo envolve a adição gradual de uma solução titulante, cuja concentração é previamente conhecida, até que se atinja o ponto de equivalência. O ponto de equivalência é o momento em que a quantidade de

titulante adicionada é estequiometricamente equivalente à quantidade de substância presente na amostra. A detecção do ponto de equivalência pode ser realizada por indicadores visuais de pH, como a fenolftaleína, ou por métodos instrumentais, como a potenciometria (Brasil, 2019).

No presente estudo, para a determinação do doseamento da quantidade de Ibuprofeno contida em cada comprimido, foi realizada a padronização de uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) *SR* (solução reagente) que, de acordo com Brasil (2019) deve ser realizada utilizando Biftalato de Potássio, que é um padrão primário reconhecido por sua pureza e estabilidade.

Inicialmente, foi preparada uma solução de NaOH 0,1 mol/L, pesando-se 4,124g de NaOH, os quais foram dissolvidos em aproximadamente 400 mL de água deionizada, completando-se o volume em balão volumétrico de 1000 mL. E para a padronização com Biftalato de Potássio, este foi dissecado em estufa a 105°C, por 120 minutos e, em seguida, foram pesados aproximadamente 0,4 g. Após isso, a amostra de Biftalato de Potássio foi transferida para um erlenmayer, dissolvida em 50 mL de água e adicionou-se três gotas de fenolftaleína como indicador e a titulação foi conduzida utilizando a solução de NaOH 0,1 mol/L *SR* preparada como solução titulante. O procedimento foi realizado em triplicata para garantir a precisão dos resultados. Após isso, foi calculado o Fator de Correção da solução de NaOH 0,1 mol/L *SR* de acordo com a Figura 4. Os dados da titulação estão apresentados na Tabela 3.

**Figura 4** – Estequiometria da reação e cálculo do Fator de Correção da solução de NaOH 0,1 mol/L *SR*.



Fonte: Brasil, 2019.

**Tabela 3** – Titulação de amostras com biftalato de potássio

<b>Amostra</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Volume (ml)</b>	<b>Fator</b>
Amostra 1	0,3953	19,7	0,9827
Amostra 2	0,3974	19,8	0,9827
Amostra 3	0,3967	19,8	0,9811

Fonte: Autores.

Na análise dos resultados apresentados na Tabela 3, observa-se uma consistência nos valores obtidos para o peso das amostras e o volume de NaOH utilizado nas titulações. As amostras de Biftalato de Potássio apresentaram pesos bastante próximos (variando entre 0,3953 g e 0,3974 g), indicando uma boa padronização no preparo. Os volumes de NaOH utilizados foram igualmente consistentes, variando minimamente (entre 19,7 mL e 19,8 mL), o que reforça a precisão do procedimento experimental.

Os fatores de correção calculados para cada amostra foram próximos, variando entre 0,9811 e 0,9827, o que indica que a solução de NaOH 0,1 mol/L SR preparada está muito próxima da concentração nominal de 0,1 mol/L. Essa consistência nos fatores sugere que os erros sistemáticos durante o experimento foram mínimos, assegurando a reprodutibilidade dos resultados.

A exatidão e precisão na titulação, especialmente ao usar NaOH, são cruciais, pois influenciam diretamente os resultados da análise de substâncias ativas. De acordo com Marques et al. (2020), a precisão se refere à repetibilidade dos resultados em condições idênticas, enquanto a exatidão indica o quão próximos os resultados estão do valor verdadeiro. Uma solução de NaOH corretamente padronizada garante que as medições subsequentes, como o doseamento de compostos ativos, sejam precisas.

Marques et al. (2020) afirmam que a padronização é fundamental para garantir que erros de diluição e pesagem sejam minimizados, garantindo assim resultados consistentes. Isso é particularmente importante em análises farmacêuticas, onde até pequenas variações na concentração podem alterar o resultado final. Por essa razão,

a exatidão e a precisão devem ser avaliadas em diferentes níveis de concentração, utilizando amostras de referência para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos (Marques et al., 2020).

Após a padronização da solução de NaOH, três comprimidos de ibuprofeno de 600 mg foram macerados, pesou-se o equivalente a 500 miligramas de Ibuprofeno, e este foi dissolvido em 20 mL de clorofórmio. O produto obtido foi filtrado em funil de vidro e o resíduo lavado com 50 mL de álcool etílico. Em seguida, foi adicionada fenolftaleína como indicador, e realizou-se a titulação com a solução de NaOH 0,1 mol/L SR até a viragem para coloração rosa. O procedimento foi realizado em triplicata, com o objetivo de determinar a concentração do princípio ativo nas amostras de diferentes lotes do produto, conforme as diretrizes estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2019). Os dados do doseamento estão apresentados nas Tabelas 4 e 5.

**Tabela 4 – Doseamento das amostras por lote**

LOTE	Peso Médio (g)	Peso 1 (g)	Volume Gasto (ml) 1	Peso 2 (g)	Volume Gasto (ml) 2	Peso 3 (g)	Volume Gasto (ml) 3
L1	0,73031	0,73	24,9	0,7314	22,6	0,7303	25
L2	0,713	0,7145	25,8	0,7133	26,1	0,7133	25,7
L3	0,732784	0,7284	27,2	0,7303	27,4	0,7371	27,5
L4	0,6086917	0,6024	25,6	0,6087	25,9	0,6082	25,6
L5	0,5963958	0,5976	25,2	0,5977	25,2	0,5972	24,9
L6	0,5912208	0,5928	25,5	0,5971	25,7	0,5946	25,3
L7	0,6031042	0,6026	25,1	0,6032	25,6	0,6013	25,5
L8	0,72317	0,7233	24,2	0,7233	24,1	0,7227	24,1

Fonte: Autores.

**Tabela 5 – Média dos volumes e produto por lote**

LOTE	Média dos Volumes (ml)	Volume x Fator de Correção	Doseamento (mg)	Teor (%)
L1	24,95	24,50589	505,532	101,106401
L2	25,8	25,34076	522,75454	104,5509076
L3	27,37	26,882814	549,09447	109,8188941

L4	25,7	25,24254	520,72836	104,1456715
L5	25,1	24,65322	508,57128	101,7142551
L6	25,5	25,0461	516,676	103,3351994
L7	25,4	24,94788	514,64982	102,9299633
L8	24,1	23,67102	488,30947	97,66189432

Fonte: Autores.

Para garantir a qualidade dos medicamentos, é essencial que o conteúdo de princípio ativo esteja dentro dos limites estabelecidos pela legislação vigente. A Farmacopeia Brasileira estabelece que a quantidade de princípio ativo em um medicamento deve estar entre 90% e 110% do valor declarado no rótulo, a fim de assegurar a sua eficácia e segurança terapêutica (Brasil, 2019).

Na Tabela 4, foram apresentados os resultados do doseamento das amostras por lote de comprimidos de ibuprofeno, onde os volumes titulados variaram entre 24,1 mL e 27,5 mL, assim obtendo valores que variam de 488,30 mg a 549,09 mg de ibuprofenos nos comprimidos. Essa variação no volume titulado pode interferir no teor de princípio ativo entre os lotes, o que pode comprometer a qualidade do medicamento, visto que pode resultar em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do paciente (Gondim et al., 2017). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), os comprimidos devem apresentar uniformidade de conteúdo, sendo essa uniformidade essencial para garantir que os pacientes recebam a dose correta do princípio ativo.

Na Tabela 5, é possível observar que o produto obtido para cada lote também apresentou variação, sendo o menor valor 23,67102 para o lote L8 e o maior 26,882814 para o lote L3. Esses desvios podem indicar problemas no processo de fabricação dos comprimidos, como uma mistura inadequada dos ingredientes ou inconsistências no processo de compressão, o que afeta diretamente a uniformidade do conteúdo de princípio ativo (Silva; Pereira, 2016). Além disso, a variação no peso dos comprimidos observada entre os lotes também é um fator que pode estar contribuindo para essa inconsistência no doseamento.

Gondim et al. (2017) tiveram resultados parecidos ao realizaram uma análise da qualidade de comprimidos de ibuprofeno comercializados no Brasil. Os autores verificaram que, em sua maioria, os lotes avaliados estavam de acordo com as especificações de peso e conteúdo de princípio ativo estabelecidas pela Farmacopeia

Brasileira. No entanto, foi identificado que alguns lotes apresentaram falhas, o que pode comprometer a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica do medicamento.

Com base nesses resultados, pode-se concluir que o teor do ibuprofeno analisado está dentro da faixa aceitável. Corroborando os resultados de Oliveira e Campos 2017, que após realizarem os testes de equivalência farmacêutica com comprimidos de ibuprofeno de 600 mg, concluíram que os comprimidos de referência, genérico e similar atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira em relação aos ensaios de peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento. Porém devido as discrepâncias em alguns lotes analisados, como o L3 e o L8, são necessários ajustes no processo produtivo para garantir a homogeneidade dos comprimidos e, conseqüentemente, a segurança e eficácia do medicamento (Brasil, 2019).

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa apresentada apresentou dados significantes quando estudado o controle de qualidade dos comprimidos de ibuprofenos que são disponibilizados na rede de atenção primária do município de Santarém. Outrossim, também constatou que alguns dos lotes dos medicamentos ficaram muito próximo ao limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2019).

A partir das análises, nota-se que as a grande maioria dos lotes que foram analisados por este estudo encontra-se dentro do padrão preconizado pela farmacopeia brasileira quando avaliados o peso médio, a friabilidade e o doseamento dos comprimidos de ibuprofeno.

Foi evidenciado que o lote 3 e o lote 8, com teor de 109,81% e 97,66%, respectivamente, encontram-se muito próximo ao limite máximo e mínimo preconizado, o que pode resultar tanto na exacerbação de reações adversas a medicamentos quando utilizados em concentrações maiores quanto em doses subterapêuticas quando utilizados em concentrações menores.

Pesquisas que envolvam o controle de qualidade de comprimidos de ibuprofeno na região amazônica são escassos. O estudo sobre o controle e a qualidade dos comprimidos de ibuprofeno distribuídos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) é de

grande relevância para a população, pois visa garantir a eficácia e segurança de um dos medicamentos mais utilizados para o alívio de dores e inflamações. Uma avaliação rigorosa da qualidade dos comprimidos distribuídos pelo sistema público garante que os pacientes recebam produtos com o teor correto de princípio ativo, minimizando o risco de subdosagem ou superdosagem, que podem comprometer tanto o tratamento quanto a saúde do paciente. Além disso, o monitoramento constante da qualidade farmacêutica promove a confiança da população no sistema público de saúde, contribuindo para a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, para melhores resultados terapêuticos. A pesquisa também alerta para a necessidade de inspeções regulares e procedimentos padronizados de controle de qualidade nas UBS, fortalecendo a gestão da saúde pública e priorizando a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, A. H.. **Imunologia: Celular e Molecular**. 9. ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019

ALCÂNTARA, A. S.; SILVA, C. D. S.; SOUZA, I. S.; CÉU, L. da P.; SILVA, M. O.; OLIVEIRA, C. M. S.. Controle de qualidade de comprimidos de dipirona. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 721–735, 2023.

AQUINO, A. M. I. DE. et al.. Diagnostic accuracy of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha cytokine levels in patients with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, p. e20230027, 2024.

BARREIRA, M. A. et al.. The role of TNF- $\alpha$  and NF $\kappa$ B in an experimental model of intestinal carcinogenesis with 1,2-dimethylhydrazine. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 38, p. e383623, 2023.

BASHEERUDDIN, M. et al.. Organic osmolyte betaine mitigates the deleterious effects of Diclofenac in vivo in wistar albino rats. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e201178, 2023.

BRANCO, F. S. C; BOECHAT, N.. A Química Medicinal e a Síntese Orgânica de Fármacos de Origem Vegetal. *In*: LÓPEZ, R. E. S., SILVA, L. L. C. (org). Saberes, ciências e plantas medicinais/; uma abordagem multidisciplinar. Rio de Janeiro, RJ: **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)**, 2024. *E-book*. Disponível em: [www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2024/05/Livro\\_Saberes-Ciencias-e-Plantas-Medicinais.pdf](http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2024/05/Livro_Saberes-Ciencias-e-Plantas-Medicinais.pdf). Acesso em: 05 out. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. 2 v.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CASAS, M.. **Formas farmacêuticas de uso pediátrico: uma revisão da literatura com enfoque nos estudos de estabilidade**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 54 p., 2023.

COSTA, I. A. F.. **Fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores: uma revisão de literatura**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Curso de Bacharelado em Farmácia, Cuité, 56p., 2019.

DELGADO, G. F.; GAGLIANI, L. H.. Medicamentos fitoterápicos anti-inflamatórios mais utilizados popularmente e suas implicações clínicas. **Repositório Institucional do UNILUS**, v. 3, n. 1, 2024.

DESTRUTI, A. B. C.. **Noções básicas de farmacotécnica**. São Paulo: Senac São Paulo, 2004.

DIAS, I. A. M.. **Controle de qualidade farmacêutico no Brasil: o marco regulatório**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação), Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 63 p., 2023.

DOMINGUES, L. de A.; MAGALHÃES, C. G.; SANDRI, M. C. M. Síntese do ácido acetilsalicílico: uma proposta para laboratórios de graduação empregando a química verde. **Futuro do Pretérito na Celebração do Ano Internacional das Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável da UNESCO: Reflexões a partir do Ensino de Química, Educação Química, Sustentabilidade e a Semana de Arte Moderna no Brasil**, 2022.

DÖNDER, A. et al.. Investigation of serum vaspin, visfatin, chemerin and IL-18 levels in migraine patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 9, p. 789–794, set. 2021.

ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS JR., C. Aspectos Fisiopatológicos da Inflamação e o Planejamento de Fármacos: uma Visão Geral Atualizada. **Rev. Virtual Quim.**, 2021, 13 (1), no prelo. Data de publicação na Web: 17 de Novembro de 2020.

FARIAS, F. F.. **Estudo de degradação forçada e caracterização das principais impurezas da cápsula líquida de ibuprofeno por LC-MS-QTOF**. 2020. 131 p. Dissertação de Mestrado (Fisiologia e Patologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. v. 1.

FERREIRA, S. R. D.. ***Hibiscus sabdariffa L.* previne alterações na composição corporal e na função e reatividade das vias aéreas de ratos submetidos a um modelo de asma exacerbada pela obesidade: determinação do mecanismo de ação.** 2022. Tese de Doutorado (Farmacologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 298 p., 2022.

FILHO, Geraldo Brasileiro. **Bogliolo Patologia.** 10ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2021.

FLORIANO, Thaís Silva; OLIVEIRA, Yara Santiago de; OLIVEIRA, Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de. Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ibuprofeno Comercializados em Fortaleza. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 299–307, 2022.

FONSECA, N. N. et al.. Assessment of Non-Steroidal Anti-Inflammatories in River Waters of Northeastern of Brazil: Occurrence and Environmental Risk. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 3, p. e–20230136, 2024.

FORGERINI, M. et al.. Influence of IL- $\beta$ , IL-1RN, and TNF- $\alpha$  variants on the risk of acetylsalicylic acid-induced upper gastrointestinal bleeding: a case-control study. **Einstein (São Paulo)**, v. 22, p. eAO0746, 2024.

FRANCO, J. V.. **A excreção de fármacos para o leite materno e os fatores intervenientes no processo.** 2023. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciência e Tecnologia da Saúde, Universidade do Algarve, Faro – Portugal, 71 p., 2023.

FREIRE, M. D. M., et al. Inflamação e cirurgia. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 6, n. 3, p. 120-133, Salvador, 2022.

GONDIM, V. M.; SILVA, A. L.; PEREIRA, S. R. Qualidade de comprimidos de ibuprofeno comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 98, n. 2, p. 123-130, 2017.

HAMMAN, J. P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen enantiomers in healthy volunteers. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 422-430, 2019.

HANNOODEE S., NASRUDDIN D.. **Resposta inflamatória aguda.** Em: StatPearls [Internet]. Publicação StatPearls; 2024 janeiro-. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK556083/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=pt&\\_x\\_tr\\_hl=pt-BR&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK556083/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc). Acesso em: 05 out. 2024

KATZUNG, B. G. et al. Role of ibuprofen in inflammation and pain management: new insights into its pharmacodynamics. **Frontiers in Pharmacology**, 2021.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia básica e clínica**. Artmed Editora, 2022.

Lakatos, EM; Marconi, MA. Fundamentos de metodologia científica. São Paulo: Atlas, 2010.

LARA-ARMI, F. F. et al.. TNF-alpha and IL-17 cytokine levels in Brazilian patients with ankylosing spondylitis after anti-TNF therapy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e22746, 2023.

LIMA, B. L. DE . et al.. Association of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (-G308A) Polymorphism with risk of Upper Gastrointestinal Bleeding from Schistosomiasis in Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 56, p. e0654–2021, 2023.

LOUREIRO, M. DE A.. **Avaliação da legislação, normas e orientações, nacionais e internacionais que garantam a qualidade na produção de medicamentos por fabrico aditivo**. 2024. Dissertação de Mestrado (Regulação e avaliação de medicamentos e produtos de saúde) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 60 p., 2024.

MACIEL, D. M. et al. **Controle de qualidade de cápsulas de ibuprofeno de farmácias de manipulação de Manaus – AM** / Quality control of ibuprophen capsules of Manaus manipulation pharmacies - AM. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 95923–95931, 9 dez. 2020.

MAGALHÃES, G. T.. **Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em pediatria**. 2021. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas), Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa (Portugal), Porto, 2021.

MAITHANI M., RATURI R., SHARMA P., GUPTA V., BANSAL P.. Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire. **Regul Toxicol Pharmacol**. v.108:104435. DOI: 10.1016/j.yrtph.104435, 2019.

MARQUES, M. R. C.; et al. **Recommendations for titration methods validation**. Rockville: U.S. Pharmacopeia, 2020.

MODENEZE, C. S.. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica verde para quantificação de ácido acetilsalicílico em formulações farmacêuticas**. 2022. Dissertação de Mestrado (Química), Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 109 p., 2022.

MOHR, E. T. B.. **Avaliação do efeito anti-inflamatório de derivados das tiazolidinas**. 2024. Tese de Doutorado (Farmácia), Centro de Ciência da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 170 p., 2024.

NEIVA, A.; TREVISAN, M.. Influência do armazenamento e prazo de validade na estabilidade e ocorrências de eventos adversos no uso de medicamentos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e91101522341-e91101522341, 2021.

NICOLAU, J. L. et al. O Almofariz como Ícone da Profissão Farmacêutica: Evolução histórica e sua importância no Ensino Universitário. **História da Ciência e Ensino: construindo interfaces**, v. 23, p. 17-41, 2021.

NOGUEIRA, K. DE M.. **Efeito anti-inflamatório, antioxidante e antipirético, do vanilato de isopropila, um derivado semissintético do ácido vanílico**. 2020. Dissertação de Mestrado (Farmacologia e Biotecnologia), Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 123 p., 2019.

OLIVEIRA, M. DE. **Estudo do perfil de prescrição do ibuprofeno na Farmácia Escola da Universidade Federal de Ouro Preto**. 2019. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 63 p., 2019.

POSSEBOM, M.; BERNARDI, D. L.; ALVES, I. A.. Lombalgia: o papel do farmacêutico na identificação, acompanhamento, manejo e prevenção. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, Santo Ângelo; 3(1) 86-100, 2019.

REIG-LÓPEZ J.; CUQUERELLA-GILABERT M.; BANDÍN-VILAR E.; MERINO-SANJUÁN M.; MANGAS-SANJUÁN V., GARCÍA-ARIETA A.. Bioequivalence risk assessment of oral formulations containing racemic ibuprofen through a chiral physiologically based pharmacokinetic model of ibuprofen enantiomers. **Eur J Pharm Biopharm**. 2024 Jun;199:114293. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114293. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38641229, 2024.

ROMAINE, ADRIANE PESSOA; LOUREIRO, FERNANDA FREIRE; DA SILVA, FRANCISCA VITÓRIA MENEZES. Adverse reactions to nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDS) in Brazil: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.6, p. 54653-54661 jun. 2021.

ROSALINO, A. B. G.. **Anti-inflamatórios não esteróides e ecotoxicidade**. 2021. Tese de Doutorado. Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 67 p., 2021.

SALVADOR, Milena; SANTOS, Juliana Cesconetto dos; SOARES, Érica Cristina de Souza; FRANÇA, Patrícia de Oliveira. AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE DIFERENTES DILUENTES SOBRE OS PARÂMETROS DE RESISTÊNCIA FÍSICA E DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [S. l.], v. 23, n. 7/8, p. 44–51, 2012. Disponível em: <https://cff.emnuvens.com.br/infarma/article/view/35>. Acesso em: 11 out. 2024.

SANTOS, J. M.. **Determinação de ácidos orgânicos e compostos fenólicos em vinhos produzidos a partir de castas autóctones da região do algarve por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS)**. 2022. Tese de Doutorado (Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciência e Tecnologia da Saúde, Universidade do Algarve, Faro – Portugal, 84 p., 2022.

SEABRA, Carolina Isabel Ribeiro. **Farmacocinética do ibuprofeno**. 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal).

SILVA, A. C.; PEREIRA, L. M. **Avaliação da qualidade de comprimidos: importância da uniformidade de conteúdo**. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 7, n. 3, p. 30-36, 2016.

SOARES, I. A. C.. **Dosagem e estabilidade de formas farmacêuticas fracionadas: revisão**. 2021. Dissertação de Mestrado (Farmacoterapia aplicada), Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, 62 p., 2021.

TAVARES, A. A.. Bionanocompósitos quitosana/montmorilonita como um sistema de liberação controlada do ibuprofeno. 2019. Tese de Doutorado (Ciência e Engenharia de Materiais), Centro de Ciência e Tecnologia, Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande, Campinha Grande, 110 p., 2019.

TEIXEIRA, A. O. M. et al.. Comparative Analysis of TNF-alpha, TNF-R1, and TNF-R2 in Patients with Low-impact Fractures Due to Osteoporosis. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 58, n. 3, p. 495–499, maio 2023.

TREVIZANI, M. et al.. Tumor necrosis factor  $\alpha$ , and agonist and antagonists of cannabinoid receptor type 1 and type 2 alter the immunophenotype of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **einstein (São Paulo)**, v. 21, p. eAO0405, 2023.

Vilvert, André Felipe; Nascimento, Marcus Vinícius P.S.; Borges, Rosivaldo Dos Santos; Dalmarco, Eduardo M. Ex-vivo and in-vivo evidences of anti-inflammatory activity of p-aminophenol and salicylates derivatives. *Current Bioactive Compounds*, 2019.

XIA M. Q.; TIAN C. L.; LIU L.; HU R. F.; GUI S. Y.; CHU X. Q.. Transdermal Administration of Ibuprofen-Loaded Gel: Preparation, Pharmacokinetic Profile, and Tissue Distribution. **AAPS PharmSciTech**. 2020 Jan 27;21(3):84. doi: 10.1208/s12249-020-1627-1. PMID: 31989358, 2020.