



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE – UAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**TAIRES APARECIDA MARINHO DOS SANTOS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE AMOSTRAS DE  
DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL *IN USE***

**CUITÉ- PB**

**2018**

**TAIRES APARECIDA MARINHO DOS SANTOS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE AMOSTRAS DE  
DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL *IN USE*.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro de Educação e Saúde  
da Universidade Federal de Campina Grande,  
como pré-requisito parcial para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

**CUITÉ - PB**

**2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

S237a Santos, Taires Aparecida Marinho dos.

Avaliação da qualidade microbiológica de amostras de dipirona solução oral *in use*. / Taires Aparecida Marinho dos Santos. – Cuité: CES, 2018.

52 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Julia Beatriz Pereira de Sousa.

1. Análises microbiológicas. 2. Dipirona. 3. Armazenamento de medicamentos. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.4

**TAIRES APARECIDA MARINHO DOS SANTOS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE AMOSTRAS  
DE DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL *IN USE*.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro de Educação e Saúde  
da Universidade Federal de Campina Grande,  
como pré-requisito parcial para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia.

**APROVADO EM: 04 julho de 2018.**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza**  
(Orientadora UAS/CES/UFCG)

---

**Prof. Dr. Egberto Santos Carmo**  
(Examinador - UAS/CES/UFCG)

---

**Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Camila de Albuquerque Montenegro**  
(Examinadora - UAS/CES/UFCG)

Dedico este trabalho a minha mãe, Edineuza, ao meu pai, Antonio, aos meus irmãos Tamyrys, Júnior, Tamares, Aparecido e Taciane, pelo apoio, incentivo, carinho e por nunca me deixarem desistir durante esta longa caminhada.

## **AGRADECIMENTO**

Primeiramente a Deus, pelo dom precioso da vida. Por nos momentos mais difíceis ser minha fortaleza e me fazer entender que todas as coisas da vida levam tempo, acontecendo sempre no momento certo e pelas muitas graças alcançadas na minha vida.

Aos meus queridos e amados pais, por toda dedicação e esforços em me ajudarem a realizar meus sonhos, pelo cuidado, proteção, amor e pelos ensinamentos de vida.

Agradeço aos meus irmãos, por tudo que vivemos desde a infância, por estarem ao meu lado nos momentos mais felizes e nos mais difíceis, pelas conquistas que sempre foram compartilhadas por todos e pela cumplicidade. Em especial a Tamyrys e Tamares, por se fazerem tão presentes em minha vida, por toda união, apoio e incentivo mútuo.

Agradeço a minha orientadora Professora Júlia Beatriz Pereira de Souza, por ter aceitado a orientação, pela disponibilidade, paciência e por estar sempre disposta a ajudar. Aos professores Egberto Carmo e Camila Montenegro por aceitarem participar da minha banca examinadora, especialmente ao professor Egberto por toda disponibilidade e paciência que teve em me ajudar na pesquisa.

A todos os amigos que cuité me proporcionou, Viviane, Thalyta, Kamylla, Maryana, André e tantos outros, por todo companheirismo e momentos vividos.

*“O sucesso nasce do querer, da determinação  
e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo  
não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos,  
no mínimo fará coisas admiráveis”  
(José de Alencar)*

## RESUMO

SANTOS, T. A. M. dos. **Avaliação da qualidade microbiológica de amostras de dipirona solução oral *in use***. 2018. 58 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018

O uso racional de um medicamento terá relação tanto com a forma de administração, quanto com a maneira como ele é armazenado, altas cargas microbianas podem comprometer a estabilidade de medicamentos, prejudicando sua eficácia terapêutica. Diante disso presente trabalho teve como objetivo fazer a análise microbiológica de medicamentos de dipirona (solução oral), armazenados em domicílio, na tentativa da demonstração da ocorrência de contaminações microbianas devido a hábitos de higiene e manipulação inadequada no preparo das doses dos medicamentos mantidos em residências, o que torna possível traçar estratégias para reduzir os riscos associados à terapia medicamentosa. Foram realizadas análises microbiológicas em 10 amostras de dipirona líquida, dentro dos seus prazos de validade, nas quais foram confirmadas contaminações por bactérias e/ou fungos em 9 amostras, estando todas as contaminações dentro dos padrões estabelecidos. Foi constatado a ausência de microrganismos patógenos tais como, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella sp*, sendo detectado a presença de *E. coli* em 5 das 10 amostras analisadas. Os resultados encontrados mostram a presença de bactérias e/ou fungos na maioria das amostras, além da confirmação de *E. coli* em metade dos medicamentos analisados, demonstrando a importância do profissional farmacêutico na orientação quanto ao armazenamento e o uso correto do medicamento.

**Palavras-chave:** Análises microbiológicas; Dipirona; Armazenamento de medicamentos.



## ABSTRACT

SANTOS, T. A. M. dos. **Avaliação da qualidade microbiológica de amostras de dipirona solução oral *in use***. 2018. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018

Rational use of a drug will have as much to do with the form of administration as with the way it is stored. It is known that high microbial loads can compromise the stability of drugs, impairing their therapeutic efficacy. The aim of the present study was to perform the microbiological analysis of dipyrone-containing medications stored at home, seeking to demonstrate that microbial contaminations may be directly involved in the inadequate handling of drugs kept in homes, making it possible to draw up strategies that may reduce the risks associated with therapy drug therapy. Microbiological analyzes were performed on 10 liquid dipyrone samples, within their validity periods, in which contamination by bacteria and / or fungi was confirmed in 8 samples, all contaminations being within the established limits. The absence of pathogenic microorganisms such as *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosai* and *Salmonella sp* was detected, and the presence of *E. coli* was detected in 5 of 10 samples analyzed. The results showed the presence of bacteria and / or fungi in the majority of the samples, besides the presence of *E. coli* in half of the analyzed drugs, demonstrating the importance of the pharmaceutical professional in the orientation regarding the storage and correct use of the medicine.

**Keywords:** Microbiological analyzes; Dipyrone; Medication storage.

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> – Tipos de estabilidade de medicamentos .....	17
<b>Quadro 2</b> – Limites microbianos para produtos orais não estéreis .....	26
<b>Quadro 3</b> – Amostras de dipirona oral solução oral gotas obtidas para análise ..	32
<b>Quadro 4</b> – Resultado de pesquisa de bactérias patogênicas .....	42
<b>Tabela 1</b> – Número de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona .....	38

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura molecular da dipirona .....	22
<b>Figura 2</b> – Esquema representativo do procedimento para contagem de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona analisadas .....	34
<b>Figura 3</b> – Crescimento de microrganismos viáveis observado nas amostras de dipirona .....	37
<b>Figura 4</b> – Provas bioquímicas para a confirmação da presença de <i>E. coli</i> .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- DAEC – *E. coli* difusamente aderente  
EAEC - *E. coli* enteroagregativa  
EIEC– *E. coli* enteroinvasora  
EPEC – *E. coli* enteropatogênica  
ETEC – *E. coli* enterotoxigênica  
FB- Farmacopeia Brasileira  
MIP – Medicamento isento de Prescrição  
UFC– Unidades formadoras de colônias  
UFCG – Universidade Federal de Campina Grande  
URM – Uso racional de medicamentos  
UV – Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivo geral .....	15
<b>2.2 Objetivo específicos .....</b>	<b>15</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>16</b>
3.1 Estabilidade de fármacos e medicamentos após a abertura .....	16
3.1.1 Prazo de validade .....	18
3.1.2 Estudos de estabilidade .....	19
3.2 Embalagens .....	20
3.2.1 Tipos de embalagens.....	21
3.3 Conservantes e estabilidade microbiológica de medicamentos .....	21
3.4 Estabilidade microbiológica da dipirona .....	23
3.5 Contaminação microbiana de produtos farmacêuticos não estéreis .....	25
3.6 Microrganismos importantes .....	26
3.6.1 <i>Enterobacteriaceae</i> .....	27
3.6.2 <i>Pseudomonas</i> .....	27
3.6.3 <i>Staphylococcus</i> .....	28
3.6.4 <i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> ) .....	29
3.7 Papel da Assistência Farmacêutica no armazenamento de medicamentos ...	30
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
4.1 Material .....	32
4.1.1 Amostra e reagentes .....	32
4.1.2 Equipamentos e acessórios .....	32
4.2 Métodos .....	33

4.2.1 Preparo das amostras .....	33
4.2.2 Contagem em placas (Método Pour-plate) .....	34
4.3 Pesquisa de patógenos .....	35
4.3.1 Pesquisa de Enterobactérias, Pseudomonas, <i>Staphylococos</i> e <i>Salmonela</i> . 35	
4.3.2 Pesquisa de <i>Escherichia coli</i> .....	36
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1985, na cidade de Nairobi, no Quênia, ocorreu a conferência Mundial sobre o uso racional de Medicamentos (URM), onde definiu-se como racionalidade de medicamentos quando os pacientes recebem medicamentos apropriados as suas necessidades clínicas, em doses adequadas as suas particularidades individuais, por período de tempo necessário e com baixo custo para eles e para sua comunidade (SOUSA, 2010).

O uso racional de um medicamento está relacionado tanto a forma como é administrado, quanto a maneira como ele é armazenado, a qual interfere diretamente na manutenção de estabilidade do produto e, assim, garantirá qualidade para o uso, bem como a eficácia, devendo sempre existir certas medidas a serem adotadas referentes ao cuidado e estabilidade do medicamento/insumo farmacêutico. (LIMA; NUNES; BARROS, 2010).

Por sua vez o uso irracional de medicamentos tem correlação com a automedicação e a estocagem/ armazenagem, que quando inadequada, podem conduzir a problemas por contaminações microbianas, estas também sendo provenientes de uma manipulação/preparo incorreto abusivo (FERNANDES, 2000).

Além disso muitas vezes nos estoques estão presentes sobras de tratamentos antigos ou medicamentos com validade ultrapassada ou duvidosa, essa condição se torna uma ferramenta perigosa para o controle de problemas de saúde. O risco também ocorre quando medicamentos são utilizados de forma inadequada ou quando seu uso é equivocado, e até mesmo abusivo (FERNANDES, 2000; SERAFIM et al., 2007).

Estudos de estabilidade determinam o tempo de validade de um determinado produto, visando a monitorização da degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade. Esses ensaios abrangem a interferência de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz, entre outros relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (BRASIL, 2005; CARVALHO, 2010).

Os principais contaminantes de formulações orais e que afetam a estabilidade destes, são as bactérias e os fungos, Medeiros et al., (2007), relatam que mudanças físico químicas de produtos farmacêuticos podem ocorrer pela presença de contaminantes microbianos. Mesmo que não ocorra modificação do princípio ativo essas alterações

podem desencadear, mudança de cor, aparecimento de odor desagradável e variação de pH. Surge, dessa forma, a necessidade de estabelecer padrões, mesmo nos produtos não estéreis, tanto qualitativos quanto quantitativos de microrganismos presentes na amostra, assegurando a estabilidade do medicamento durante o seu prazo de validade e garantindo a eficácia e a segurança do paciente durante sua farmacoterapia.

Um dos medicamentos mais utilizados pela população brasileira é o ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, mais conhecido como dipirona, sendo apresentado principalmente como forma farmacêutica líquida. A dipirona em gotas, possui como vantagens a facilidade de administração e biodisponibilidade maior que formas farmacêuticas sólidas. Vale ressaltar que a instabilidade de um fármaco é sempre aumentada quando em solução, surgindo vários casos que atestam complicações decorrentes de contaminações microbiológicas em produtos para uso oral (SERAFIM et al., 2007, BAUMER et al., 2011).

Conhecidos os hábitos de automedicação, de estocagem de medicamentos em domicílio e também levando em conta que a dipirona é um medicamento isento de prescrição (MIP), sendo assim de fácil acesso e bastante utilizada, faz-se necessário o aconselhamento sobre a forma correta de armazenamento e utilização, afim de se evitar a diminuição da atividade e da estabilidade do fármaco. Diante do exposto, o presente estudo se justifica pela relevância e atualidade da temática. Constata-se a necessidade de analisar essas soluções para observar se existem microrganismos patógenos contaminando-os, e orientar os usuários quanto a forma correta de armazenamento e utilização, para que não corram risco de contaminação ao se fazerem uso de medicamentos.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a contaminação microbiana em amostras de dipirona solução oral *in use*.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Coletar as amostras de soluções de dipirona;
- realizar a contagem de microrganismos viáveis nas amostras;
- identificar a presença de microrganismos patógenos e
- avaliar a compatibilidade com limites microbianos admitidos para produtos não estéreis.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Estabilidade de fármacos e medicamentos após a abertura

Segundo Ansel et al., (2007), estabilidade de fármacos e medicamentos é a extensão em que eles possuem, dentro dos limites especificados e dentro do seu prazo de validade, as mesmas propriedades e características que possuíam na ocasião em que foram fabricados. Sendo um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, a eficácia e a segurança de produtos farmacêuticos ao longo do seu prazo de validade.

Prazo de validade é definido como sendo o tempo em que os insumos ou produtos podem ser usados, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos (BRASIL, 2012).

Quando um medicamento é submetido a operações ambientais durante o transporte, armazenamento e administração, no tempo decorrido entre a fabricação e o seu uso, de forma diferente das especificações recomendadas pelo seu fabricante, aumenta-se a probabilidade de ocorrerem alterações indesejadas, sob risco de diminuição da atividade terapêutica e (ou) aumento do risco de efeitos tóxicos (GENNARO, 2012).

Dependendo da estabilidade de um produto farmacêutico, o fabricante recomenda alguns cuidados específicos para o armazenamento, como conservar a temperatura ambiente (15° C a 30° C), abaixo de 25° C, sob refrigeração (2° C a 8° C), congelar (– 5° C a – 20° C), proteger da luz e manter em lugar seco (BRASIL, 2004).

Uma das relevâncias dos ensaios de estabilidade está relacionada ao estabelecimento de durante quanto tempo uma preparação reconstituída (ex.: suspensão de amoxicilina para uso oral) ou uma forma farmacêutica acabada em recipiente multidose (ex.: solução de dipirona para uso oral) pode ser usada após sua abertura (BRASIL, 2004).

São preconizados estudos de estabilidade com o objetivo de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, com influência dos fatores ambientais em função do tempo (SILVA et al., 2009).

Existem cinco tipos importantes de estabilidade, que estão representadas no quadro 1.

**Quadro 1:** Tipos de estabilidade de medicamentos:

<i>Tipos de Estabilidade</i>	<i>Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico</i>
<b>Química</b>	A integridade química e a potência (doseamento e impurezas/produtos de degradação), indicadas na embalagem.
<b>Física</b>	As propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade, entre outras.
<b>Microbiológica</b>	A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
<b>Terapêutica</b>	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
<b>Toxicológica</b>	Não deve ocorrer aumento da toxicidade.

Fonte: ALLEN et al., (2007).

Segundo Prista, Alves e Morgado (2008), todos os medicamentos passam por alterações, sendo elas divididas em dois grupos. As do primeiro são provocadas por fatores ambientais, como temperatura, luz, umidade, gases que compõem o ar etc. No segundo estão as interações entre os fármacos com excipientes ou adjuvantes, que muitas vezes são aceleradas pelo pH do meio, a qualidade dos recipientes, pequenas quantidades de impurezas etc.

A estabilidade química busca determinar as incompatibilidades fármaco-excipiente na formulação e permite selecionar as condições de armazenamento e acondicionamento compatíveis com o produto. No entanto a conservação da estabilidade física está relacionada aos aspectos intrínsecos do fármaco ou da forma farmacêutica, podendo ter influência do material de embalagem devido sua permeabilidade. Condições ambientais adversas podem alterar a qualidade de comprimidos, tornando-os mais friáveis ao longo do tempo, e de emulsões, que pode sofrer coalescência, com quebra de emulsão (ALLEN et al., 2007; MEIRELLES, 2014).

Uma formulação protegida de contaminação microbiológica pode ser alcançada com a adoção de boas práticas de fabricação, com controle ambiental e agentes conservantes adequados, de modo que não sejam nocivos ao paciente e não mascarem o

crescimento microbiano proveniente do processo de fabricação (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

Os aspectos toxicológicos avaliam a ação nociva de impurezas e produtos de degradação no organismo, enquanto os farmacocinéticos e farmacodinâmicos são importantes para definição da posologia e indicação terapêutica respectivamente. Juntas elas são cruciais durante o *screening* de moléculas potencialmente bioativas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

### 3.1.1 Prazo de validade

A data limite para a utilização de um produto é conhecida como prazo de validade, sendo definida pelo fabricante com base nos seus respectivos testes de estabilidade, sendo esses produtos mantidos em condições estabelecidas de armazenamento, transporte e uso. Normalmente, o prazo de validade é expresso em mês/ano, que indica que o medicamento poderá ser usado até o último dia do mês estipulado (BRASIL, 2004).

O fabricante deve informar o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois do preparo nas condições de armazenamento determinadas, no caso de um medicamento que requeira constituição ou diluição. Em procedimentos de fracionamento de medicamentos em farmácias comunitárias, o prazo de validade do produto não é alterado devido não haver violação da embalagem primária (blister, frasco, etc.) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005).

O fracionamento de medicamentos líquidos no sistema de distribuição em doses unitárias, em hospitais, ocorre a violação da embalagem primária de um medicamento industrializado, sendo responsabilidade do farmacêutico determinar o novo prazo de validade do medicamento fracionado, levando em consideração a natureza do medicamento, as características da embalagem e as condições de armazenamento a que o produto será submetido (HOEFLER, 2005).

Quando a violação da embalagem primária ocorre no momento da dispensação e utilização, não se tem muitas consequências à estabilidade do medicamento. Porém, quando essa utilização não é feita somente no momento da dispensação, o medicamento fica exposto por um maior tempo a condições ambientais diferentes das quais sua estabilidade foi testada (LIMA; SILVA; REIS, 2000).

Para que o medicamento mantenha todas as suas características durante o período de uso, o usuário deve ser orientado quanto à maneira correta de guardá-lo e manuseá-lo. A seguir estão algumas orientações importantes que devem ser repassadas ao usuário (GOMES; REIS, 2003):

- Manter o medicamento em sua embalagem original e, se este possuir embalagem secundária, ela deve ser mantida pois, muitas vezes, sua função é proteger o medicamento da ação da luz;
- conservar os frascos bem fechados, pois isso reduz o contato do medicamento com a umidade, oxigênio e contaminantes atmosféricos;
- guardar o medicamento em local fresco e arejado ou refrigerado, quando for o caso. Deve-se evitar os armários de banheiro, pois, normalmente, estes ambientes são quentes e úmidos e
- um produto que se apresenta em frasco multidose pode ser utilizado até o término, desde que seu manuseio e armazenamento se dê conforme orientação do fabricante e seja respeitado o prazo de validade estabelecido pelo mesmo.

### 3.1.2 Estudos de estabilidade

A resolução nº 01, de 29 de julho de 2005 estabelece que todos os medicamentos devem passar por estudos de estabilidade, além dos ensaios para aprovação. Essa resolução é responsável por reger as normas para estabilidade de medicamentos. Para que possam existir medicamentos de qualidade, existem três tipos de estudos, são eles: estudo de estabilidade acelerada, estabilidade de longa duração e estudo de acompanhamento (BRASIL, 2007).

No estudo de estabilidade acelerada a intenção é prever o prazo de validade dos medicamentos, no qual, vão ser aceleradas as degradações químicas ou as alterações físicas, submetendo o produto a condições forçadas de armazenamento. Ele visa a obter um prazo de validade provisório para produtos farmacêuticos, que só vai ser comprovado com o estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2007; MANFIO et al., 2007).

Estudo de estabilidade de longa duração tem como objetivo avaliar os aspectos físicos, químicos, biológicos e microbiológicos de um medicamento durante e, opcionalmente, após o prazo de validade. Após os resultados do estudo de estabilidade

acelerada e do estudo de estabilidade de longa duração, será possível avaliar as possíveis alterações químicas e físicas prolongadas em situações não aceleradas e verificar as condições do medicamento após o impacto de curtas exposições a circunstâncias ideais de armazenamento e transporte, estabelecidas no rótulo do medicamento (BRASIL, 2007).

Para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, de acordo com os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração, existe o estudo de estabilidade de acompanhamento. A estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser afetada por inúmeros fatores ambientais, como temperatura, luz e umidade, além de outros fatores relacionados ao próprio produto como as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes, do material de acondicionamento e do material de embalagem, por exemplo. Essas possíveis alterações podem ser detectadas através de alterações na cor, nas propriedades organolépticas, no teor e na formação de precipitado, dentre outros aspectos (BRASIL, 2007; MANFIO et al., 2007; SERAFIM et al., 2007).

### **3.2 Embalagens**

Os materiais de embalagem são os agentes que mais causam impactos na estabilidade dos medicamentos. Sendo assim, durante o desenvolvimento de um novo medicamento é importante a atenção ao tipo de embalagem que será empregada para o acondicionamento, o manuseio, a armazenagem, o transporte e o consumo desse produto (CARINE, 2016).

Segundo Salay (2006) a embalagem tem a função de proteger o produto contra efeitos ambientais como água, umidade, gases, odores, microrganismos, sujeiras, choques, vibrações e forças de compressão, sendo o maior alcance desta proteção uma parte essencial do processo de preservação do produto e do seu prazo de validade. Todos os tipos de embalagem para produtos farmacêuticos devem seguir as Boas Práticas de Fabricação, visando a segurança, a identificação, a concentração, a pureza e a qualidade. Tendo como principal objetivo prolongar a vida útil do produto farmacêutico, nela acondicionado.

Lima (2010), destaca que, quando os componentes da embalagem não conferem o grau de proteção necessário ao medicamento acondicionado, fatores externos podem alterar a qualidade do medicamento apresentado ao consumidor.

### 3.2.1 Tipos de embalagens

A embalagem primária abriga o próprio produto. O material desse tipo de embalagem deve ser atóxico e inerte além de atender os seguintes quesitos:

- Para que a composição ou as características organolépticas do medicamento não sejam alterados, a embalagem não deve ceder sabor ou odor ao conteúdo;
- para que o aspecto não seja alterado e para que não se altere as substâncias componentes, ela não deve reagir com o conteúdo e
- proteger o medicamento contra fatores externos (oxigênio, temperatura, umidade, luz, gás atmosférico, etc.), que podem alterar as características químicas, físicas e farmacológicas.

Como exemplos de embalagem primária, podem ser citados, a ampola, a bisnaga, o envelope, o estojo, o flaconete, o frasco de vidro ou de plástico, o *blister*, o *strip*, o *sachet*, etc (CARINE, 2016).

A embalagem secundária é responsável por envolver e proteger a embalagem primária, podendo uma embalagem secundária conter várias embalagens primárias. Este tipo de embalagem quando violada não altera a qualidade do produto. No entanto a embalagem terciária é responsável por armazenar e proteger a embalagem secundária, especialmente nas atividades de manuseio e transporte (CARINE, 2016).

## 3.3 Conservantes e estabilidade microbiológica de medicamentos

Preparações líquidas e semissólidas, além das estabilidades física e química, que são afetadas por mudanças das condições ambientais no interior de uma formulação, precisam ser preservadas contra a contaminação microbiana. Esses agentes de contaminação biológicos podem ser insetos, bactérias, algas e fungos que se desenvolvem nos medicamentos. A deterioração causada por esses microrganismos, depende de sua capacidade de sobreviver e multiplicar-se em meios contendo substâncias inibidoras do

seu crescimento, como por exemplo os conservantes (AIACHE, 1998; ALLEN et al., 2007; THOMPSON, 2005; RAMOS, 2010).

Os conservantes são adicionados às formulações farmacêuticas, cosméticos e alimentos, com o objetivo de prevenir e limitar o crescimento microbiano. Sua ação principal é reduzir a probabilidade de crescimento e contaminação em produtos aquosos e diminuir a chance de sobrevivência microbiana em produtos anidros, que podem ser umedecidos durante seu uso, acarretando contaminações. Produtos farmacêuticos não estéreis, principalmente os que contem grande quantidade de água, necessitam de um sistema conservante que seja capaz de reduzir sua carga microbiana. Essas contaminações podem ser derivadas do processo de produção ou mesmo durante o manuseio pelo usuário, devendo ser reduzidas a níveis aceitáveis em um intervalo de tempo razoável, mantendo a formulação segura sem comprometer sua eficácia e não causando danos à saúde do consumidor (PEREIRA, 2011; REBELLO, 2015).

Geralmente em formulações farmacêuticas são adicionados conservantes em concentrações muito baixas, menos que 1% da formulação, e são direcionados a espécies como *Pseudomonas spp*, *Serratia spp*, *Aspergillus niger*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus spp* (SCHMITT, 2015).

Algumas preparações hidro alcoólicas e a maioria das alcoólicas não exigem a adição de um conservante químico, pois o conteúdo alcoólico é suficiente para evitar o crescimento microbiano. Certos princípios ativos possuem capacidades antimicrobianas, sendo estes classificados como “ não antibióticos”, mas possuem atividade antimicrobiana *in vitro*, são exemplos: anlodipino, meloxicam, citrato de bismuto, ibuprofeno, nimesulida, levodopa, sulfato ferroso, hipericina, sertralina, dentre outros (ALLEN et al., 2007; THOMPSON, 2006; RAMOS, 2010).

Metais como o zinco, ferro, cádmio, selênio e seus derivados, podem compor a formulação de medicamentos, apresentando dois mecanismos de ação antimicrobiana, sendo um a inativação de enzimas por oxidação ou ligação irreversível com as mesmas e outro é a desnaturação de proteínas vitais para célula microbiana, formando complexos metal-proteínas (KOROLKOVAS, 1988).

Um dos problemas mais sérios de contaminação de medicamentos são os fungos, eles atacam com facilidade preparações líquidas, principalmente soluções e xaropes, e semissólidos incluindo cremes e géis. São capazes de produzir enzimas oxidantes e hidrolíticas, capazes de provocarem modificações em suas características físicas, químicas e farmacológicas (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).



Em preparações não estéreis e em algumas preparações estéreis de dosagens múltiplas se faz necessária a inclusão de conservantes. Estas substâncias são utilizadas principalmente em recipientes de dose múltipla para inibir o crescimento de microrganismos que podem ser introduzidos imprudentemente durante ou após o processo de manuseio do medicamento. O cloreto de benzalcônio, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno e o álcool benzílico são exemplos de conservantes comumente utilizados (WANCZINSKI et al.,2007).

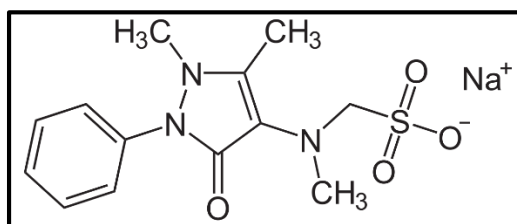
A escolha bem como a presença ou não de um conservante em uma formulação, vai depender da forma farmacêutica, da natureza química dos componentes da fórmula e do pH da preparação (PRISTA et al., 1996; ANSEL et al., 2000; THOMPSON, 2006).

Contaminação de formas farmacêuticas por microrganismos, além dos níveis aceitáveis, leva a perda da estabilidade microbiológica e também afeta a atividade biológica de um produto. Todas estas alterações irão refletir na estabilidade terapêutica e/ou toxicológica, comprometendo o tratamento farmacoterapêutico do paciente (NUNES et al. 1999; WANCZINSKI et al.,2007).

### 3.4 Estabilidade microbiológica da dipirona

A dipirona sódica (figura 1), manifesta-se como pó cristalino, branco ou quase branco e inodoro, sendo solúvel em água e metanol, porém possui pouca solubilidade em metanol e em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio, praticamente insolúvel.

**Figura 1-** Estrutura molecular da dipirona



Após sua administração oral, a dipirona apresenta rápida absorção e ampla metabolização, podendo ser comercializado na forma farmacêutica solução oral, comprimidos e injetáveis (PEREIRA et al., 2002; BRASIL, 2010).

Pertencendo à classe dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), a dipirona pode ser dispensada sem que haja necessidade de apresentação médica ou odontológica.

A dipirona vai atuar reduzindo a síntese de prostaglandina, prostaciclina e tramboxanos, ao inibir de forma irreversível a enzima ciclo-oxigenase (COX) em suas isoformas 1 e 2 (KNAPPMANN; MELO, 2010).

A dipirona em gotas por ser líquida, proporciona condições favoráveis a reações químicas de deterioração dos seus ingredientes ativos veiculados, que podem ser hidrólise, oxidação, complexação e polimerização. Instabilidades de formulações farmacêuticas podem acarretar alterações de suas propriedades organolépticas, que são detectadas somente por análise química (SERAFIM et al., 2007).

As soluções para em gotas possuem facilidade em sua administração, sendo uma das formas farmacêuticas mais utilizadas para a terapia analgésico-antitérmica. Apresentando ainda a vantagem de ter uma biodisponibilidade maior que formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, pois o componente ativo vai ser absorvido pelo trato gastrointestinal de forma mais rápida, já que o princípio ativo está dissolvido no solvente. Alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla, e espera-se que o fármaco ativo mantenha sua eficácia durante o tempo de validade esperado da preparação. Nesse período alterações como descoloração ou escurecimento do produto devem ser motivos para desconfiança de degradação do medicamento. Contaminações microbiológicas podem afetar a estabilidade do fármaco, ocorrendo a quebra da estabilidade da formulação, alterando as características físicas e a aparência, podendo causar a inativação dos princípios ativos e excipientes, agravando quadros clínicos de pacientes prejudicados pela doença (PINTO et al., 2004; YAMAMOTO et al., 2004; FERREIRA; SOUZA, 2007).

No Brasil, estudos sobre a qualidade da dipirona armazenadas em residências foram feitos no estado de São Paulo em Araraquara e os resultados mostraram quantidades de fármaco alteradas e contaminação microbiológica, apesar de estarem dentro de seus prazos de validade. Entre os anos de 2006 a 2011, alguns lotes de medicamentos contendo dipirona foram recolhidos pela ANVISA, por apresentarem resultados insatisfatórios nos ensaios de aspecto, determinação de pH, teor de dipirona e análise de rotulagem reforçando a importância do controle de qualidade (SERAFIM et al., 2007; CAMARGO et al., 2011).

No intuito de prevenir possíveis processos de degradação do fármaco tais como: fotólise, hidrólise e oxidação, as orientações farmacêuticas prestadas ao paciente, através da atenção farmacêutica, são de fundamental importância pois através destas, informações serão repassadas quanto a forma correta de administração de medicamento

e cuidados em relação ao armazenamento. O profissional farmacêutico também poderá informar sobre possível contaminação microbiológica que pode ocorrer durante a utilização da medicação, por falta de higiene ou por exposição do medicamento ao ambiente (YAMAMOTO et al., 2004; DOBLINSKI et al., 2006).

### **3.5 Contaminação microbiana de produtos farmacêuticos não estéreis**

Segundo Rebello (2015), durante o processo produtivo os microrganismos, presentes nas matérias primas, ficam sujeitos a procedimentos, como por exemplo a compressão, matando-os ou diminuindo, fazendo com que a contaminação nas preparações orais sólidas dificilmente ocorra.

O controle de qualidade microbiológico de produtos não estéreis, tem como objetivo comprovar a ausência de microrganismos patogênicos e determinar o número de microrganismos viáveis. Uma elevada quantidade de microrganismos além de comprometer a estabilidade de um produto, pode alterar as características físico-químicas inativando os princípios ativos e excipientes da formulação, ocorrendo desvio da eficácia terapêutica. O aumento de pacientes imunocomprometidos fez com que tivesse maior atenção e quantificação, na identificação de microrganismos em produtos farmacêuticos de uso oral. Microrganismos oportunistas tornam-se infecciosos quando os mecanismos de defesa, do paciente, estão prejudicados ou com o uso de imunossupressores (PINTO et al., 2004).

Medicamentos e cosméticos possuem uma composição complexa, constituindo uma fonte rica em nutrientes para o crescimento de microrganismos. Produtos com maior atividade de água são mais susceptíveis a contaminação, podendo esta vir de diversas fontes, como pessoas que manipulam o produto, matéria-prima, embalagem, locais de acondicionamento, etc. Na produção de medicamentos os excipientes são as matérias primas que mais participam, estando eles em maior proporção, são os que mais influenciam na contaminação microbiológica (LUCENA, 2014).

Os testes microbiológicos, segundo a Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> Ed, (2010), realizados para produtos não estéreis são dois: 1) contagem total de microrganismos mesófilos (bactérias, leveduras e fungos) e 2) pesquisa de microrganismos patogênicos. Tanto a pesquisa de patógenos, quanto limites microbianos, dependem do produto e

também da sua via de administração. O quadro 2 apresenta especificações para medicamentos de uso oral.

**Quadro 2:** Limites microbianos para produtos orais não estéreis

<i>Tipo de preparação</i>	<i>Bactérias aeróbias UFC/g ou mL</i>	<i>Fungos/ leveduras UFC/g ou mL</i>	<i>Pesquisa de Patógenos</i>
<b>Preparação aquosa</b>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g, ou mL
<b>Preparação não aquosa</b>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g, ou mL

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

### 3.6 Microrganismos importantes

Em formulações farmacêuticas as bactérias mais comuns presentes em contaminações são alguns gêneros da família *Enterobacteriaceae*, especialmente, *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.* e *Salmonella sp.*, Entre os cocos se destacam os *Staphylococcus aureus* especialmente procedentes das mãos dos manipuladores. Na poeira também são encontrados os gêneros *Bacillus* e *Clostridium*. As bactérias patogênicas mais citadas são dos gêneros, *Staphylococcus*, *Salmonella* e *Pseudomonas*, pois são as que mais trazem danos para a saúde humana. Os *Staphylococcus* são bactérias Gram positivas e estão associados ao trato respiratório do homem, ferimentos ou lesões da pele. Salmonelas, bem como coliformes fecais, são indicativos dos hábitos de higiene das pessoas que manipulam estes produtos. *Pseudomonas* geralmente estão presentes em áreas úmidas, e indicam contaminação indireta provocada por poeira ou água. Os fungos são microrganismos amplamente distribuídos no ambiente, e presente na microbiota do homem, contaminado assim facilmente os medicamentos, podendo causar sua deterioração e também causar danos à saúde de quem utiliza, principalmente pessoas que possuem um risco considerável. Por isso é tão importante o controle microbiológico de produtos farmacêuticos orais. (WEBER; FRASSON, 2009).

### 3.6.1 *Enterobacteriaceae*

*Enterobacteriaceae* é uma família de bactérias gram-negativas muito abundante, com um grande número de organismos patogênicos. Os organismos dessa família são bastante conhecidos, alguns pertencendo à flora intestinal de seres humanos e animais, enquanto outros habitam o solo e a água (MARCUS et al., 2010; FRASER et al., 2016).

Na família das *Enterobacteriaceae* uma das bactérias com maior patogenicidade é a *Escherichia coli* (*E. coli*). A maioria dessas bactérias colonizam o trato gastrointestinal de seres humanos e animais, sendo elas bactérias anaeróbias facultativas em forma de bastonete. Os organismos gram-negativos são bastante resistentes a antibióticos, em relação aos gram-positivos. Os principais antibióticos que são utilizados no tratamento da *E. coli* são, a amoxicilina, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas, ciprofloxacina e nitrofurantoína. A resistência a antibióticos tem sido um problema crescente graças ao uso excessivo em seres humanos ou como promotores de crescimento em alimentos para animais. A *E. coli* é um microrganismo muito preocupante em caso de contaminação, pois tem uma taxa de mutações adaptativas elevadas (KAPER et al., 2004; LIM et al., 2010).

Também faz parte dessa família o gênero *salmonella*, sendo composto por três espécies: *Salmonella subterranea*, *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica*. Uma contaminação por *Salmonella enterica* pode provocar salmonelose, que apresenta quadros clínicos da gastroenterite comum da *Salmonella* (diarreia, cólicas abdominais e febre) e febres entéricas (incluindo febre tifoide), essas doenças sistêmicas requerem administração de antibiótico, pois apresentam um certo risco para os portadores (PORWOLLIK et al., 2004; RALPH et al., 1996).

### 3.6.2 *Pseudomonas*

São bacilos gram-negativos onde se encontram mais de 140 espécies, estando cerca de 25 associada a humanos. Estão incluídas *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. cepacia*, *P. stutzeri*, *P. maltophilia* e *P. putrefaciens*. As bactérias são encontradas comumente em ambientes, como solo, água e plantas. Apenas algumas das muitas espécies causam doenças, sendo que das citadas a mais comum é a *Pseudomonas aeruginosa*. Infecções causadas por esse gênero são frequentemente identificadas em hospitais, as contaminações ocorrem através das mãos de técnicos de saúde e por equipamentos hospitalares. Infecções por *Pseudomonas* são consideradas oportunistas,

esse fato associado a resistência de bactérias desse gênero a antibióticos, cada vez maior, tornou o tratamento de infecções desse tipo muito mais desafiante (IGLEWSKI et al., 1996).

### 3.6.3 *Staphylococcus*

O gênero *Staphylococcus* é caracterizado por microrganismos de células esféricas gram-positivas, não esporuladas, com cocos isolados, em pares ou correntes curtas, formando assim correntes irregulares. Esse gênero é formado por 39 espécies e 21 sub-espécies. Entre os *Staphylococcus* o *S. aureus* é considerado o patógeno mais importante da espécie e os principais habitats da maioria são a pele e as membranas de mucosas dos mamíferos e aves. Outras espécies comuns desse gênero são: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. saprophyticus*. *S. auricularis*, *S. capitis* ssp. *capitis* e *urealyticus*, *S. caprae*, *S. cohnii* ssp. *cohnii* e *S. urealyticus*, *S. hominis* ssp. *hominis*, *S. lugdunensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. saccharolyticus*, *S. schleiferi* subsp. *schleiferi*, *S. simiae*, *S. simulans*, *S. warneri* e *S. xylosum*. Esse gênero pode ser diferenciado através da enzima coagulase. A atividade dessa enzima serve para distinguir entre espécies patogênicas e não patogênicas de *Staphylococcus*, sendo um bom indicador da patogenicidade de *S. aureus*. *S. aureus*, *S. delphini* e *S. lutrae* são exemplos de espécie coagulase-positiva, sendo a maior parte restante das espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativa, como exemplo da *S. epidermidis*, espécie mais frequentemente encontrada em seres humanos. Atualmente o *S. aureus* é um dos patógenos que mais causa infecções em pacientes hospitalizados. Uma infecção por esse agente patogênico pode envolver qualquer sistema de órgãos, tendo capacidade de causar uma vasta gama de infecções (OVER et al., 2000; POLGREEN et al., 2004; BECKER et al., 2009).

Geralmente espécies de *S. aureus* colonizam áreas do corpo, particularmente áreas úmidas, como axilas, área inguinal e narinas. A colonização nasal é um importante fator como fonte de infecções invasivas dessa espécie, pois a partir das cavidades nasais pode ser transferido para pele e para outras partes do corpo (BROOKS, 2009).

### 3.6.4 *Escherichia coli* (*E. coli*)

Pertencente à família *Enterobacteriaceae*, a *Escherichia coli* (*E.coli*) constitui parte da microbiota normal do trato intestinal de humanos e de animais de sangue quente. A contaminação por *E. coli* ocorre principalmente através do consumo de água ou alimentos contaminados pela bactéria (ROSA; BARROS; SANTOS, 2016).

A classificação de cepas da *E.coli* é feita de acordo com diferenças antigênicas (sorotipagem) e fatores de virulência. No que diz respeito aos fatores de virulência e manifestações clínicas são consideradas as seguintes classes: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) *E. coli* enterohemorrágica (TRABULSI, 2000; MURRAY et al., 2014).

Murray (2014) diz que as *E.coli* enteropatogênicas (EPEC) são umas das principais causas de diarreia infantil em países pobres. A doença se torna mais rara em adolescentes e em adultos, devido ao desenvolvimento da imunidade protetora. Ocorre pela ligação das bactérias às células epiteliais do intestino delgado ocorrendo a destruição das microvilosidades intestinais. As cepas de *E.coli* enteroinvasivas (EIEC) são estreitamente relacionadas à *Shigella spp.*, em relação às suas propriedades fenotípicas e patológicas. Essas bactérias são capazes de invadir e destruir o epitélio do seu hospedeiro, produzindo uma doença inicialmente caracterizada por diarreia aquosa podendo progredir até a ulceração da região.

Cepas da *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) causam uma doença mais comumente observada em países em desenvolvimento, com alguns relatos em países desenvolvidos. São observadas infecções tanto em crianças de pouca idade quanto em pessoas que viajam para essas áreas. Para que a doença ocorra é necessário é requerido um alto inóculo, as infecções ocorrem principalmente através do consumo de água ou de alimento contaminado com material fecal (FOCACCIA; VERONESI 2005; MURRAY et al., 2014).

Cepas de *E. coli* enteroagregativa (EAEC ou EaggEC) causam diarreia aguda e crônica em crianças que vivem em países desenvolvidos e em desenvolvimento (NATARO; KAPER, 1998). Estudos recentes mostram que a EAEC é uma frequente causa da diarreia em viajantes, competindo com a ETEC em algumas partes do mundo. Conhecida pelas suas características de aderência a cultura de células a *E. coli* difusamente

aderente (DAEC), estimula o alongamento das microvilosidades com as bactérias alojadas na membrana celular, tendo como doença resultante uma diarreia aquosa observada principalmente em crianças entre 1 a 5 anos de idade (MURRAY et al., 2014).

*E. coli* constitui uma das causas mais comuns de infecções das vias urinárias, sendo a responsável por cerca de 90% das primeiras infecções do trato urinário em mulheres jovens. Os principais sintomas são frequência urinária, disúria, hematúria e piúria, porém nenhum desses sintomas é específico da infecção por *E.coli*. A infecção do trato urinário pode acarretar bacteriemia, com sinais clínicos de sepse (BROOKS et al.,2009).

### **3.7 Papel da Assistência Farmacêutica no armazenamento de medicamentos**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde e a Política Nacional de Medicamentos, o uso racional ocorre quando os pacientes recebem a medicamento adequado às suas necessidades clínicas, nas doses correspondentes aos seus requisitos individuais, durante um período de tempo adequado e ao menor custo possível para si e para a comunidade. A atenção farmacêutica, se torna uma ferramenta necessária para que esse uso racional ocorra, ela é uma prática profissional que visa orientar o paciente, proporcionando-lhe qualidade de vida por meio de ações do profissional farmacêutico (BALK et al., 2015).

Atenção é o compêndio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietudes, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente. Portanto, possui como finalidade, detectar e evitar problemas relacionados a medicamentos, aumentando a efetividade do tratamento medicamentoso (TÓTOLI et al., 2011).

Observa-se, assim, o papel fundamental da atenção farmacêutica, pois através desta o farmacêutico fornecerá informações quanto a correta forma de administração do medicamento e cuidados em relação ao armazenamento, prevenindo processos de degradação do fármaco tais como: fotólise, hidrólise e oxidação, orientando também sobre possível contaminação microbiológica que pode ocorrer durante a utilização da medicação, por falta de higiene ou por exposição do medicamento ao ambiente. Problemas com a conservação de medicamentos no Brasil estão relacionados



principalmente ao transporte, ao armazenamento em farmácias, drogarias e domicílios e também as mãos dos pacientes. A falta de conservação desestabiliza o produto, podendo transformá-lo em uma bomba letal. (OLIVEIRA; SCARPA, 1999; YAMAMOTO, et al., 2004; DOBLINSKI et al., 2006).

Um frasco fechado de forma inadequada torna-se uma via de entrada para microrganismos vindos do ambiente, ou em função de mal hábitos de higiene do usuário, principalmente em produtos que apresentam veículo aquoso e diversas fontes orgânicas de carbono, hidrogênio e oxigênio. As farmácias e drogarias brasileiras, muitas vezes, fazem a entrega de medicamentos sem a presença do farmacêutico, que por sua vez é responsável pelas orientações sobre o medicamento e estocagem, visto que um armazenamento inadequado pode levar a perda de sua eficácia através de reações químicas. Por isso, são realizados ensaios de qualidade físico químicos e microbiológicos, para fornecimento de indicativos quanto às condições de produção e armazenamento dos medicamentos (SERAFIM et al., 2007; FARINA; ROMANO-LIEBER, 2009).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

#### 4.1.1 Amostra e reagentes

Foram obtidas 10 amostras de dipirona *in use* a partir de doações, sem critérios de marcas e todas dentro do prazo de validade, de acordo com o quadro 3.

**Quadro 3:** Amostras de dipirona solução oral gotas obtidas para análise

Amostra	Volume (mL)	Lote	Fabricação (mês/ano)	Validade (mês/ano)
A	10	2946	03/2017	03/2019
B	10	2899	09/2016	03/2018
C	20	2163A	02/2018	02/2020
D	20	2120A	12/2017	12/2019
E	20	2120A	12/2017	12/2019
F	20	2120A	12/2017	12/2019
G	10	32416	-	02/2019
H	10	2931	12/2016	12/2018
I	20	2120A	12/2017	12/2019
J	10	2892	09/2016	09/2018

**Fonte:** Dados da pesquisa

Reagentes e meios de cultura:

- Ágar Caseína – soja (Meio I), USP, BD;
- ágar Sabouraud-dextrose (Meio II)
- tampão peptona cloreto de sódio pH = 7,0 e
- água destilada.

#### 4.1.2 Equipamentos e acessórios

- Balança analítica Marte, mod AY220;
- estufa de secagem e esterilização, Biopar®;
- estufa Bacteriológica, Qualxtron®;

- autoclave Vertical, Phoenix®;
- pipetas automáticas, Digipet®;
- bico de Bunsen;
- banho-maria Termostático, Hydrasan®;
- vidrarias diversas (placas de Petri, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, tubos de ensaio, pipeta graduada);
- ponteiras;
- alça níquel-cromo e
- pissetas com álcool a 70%.

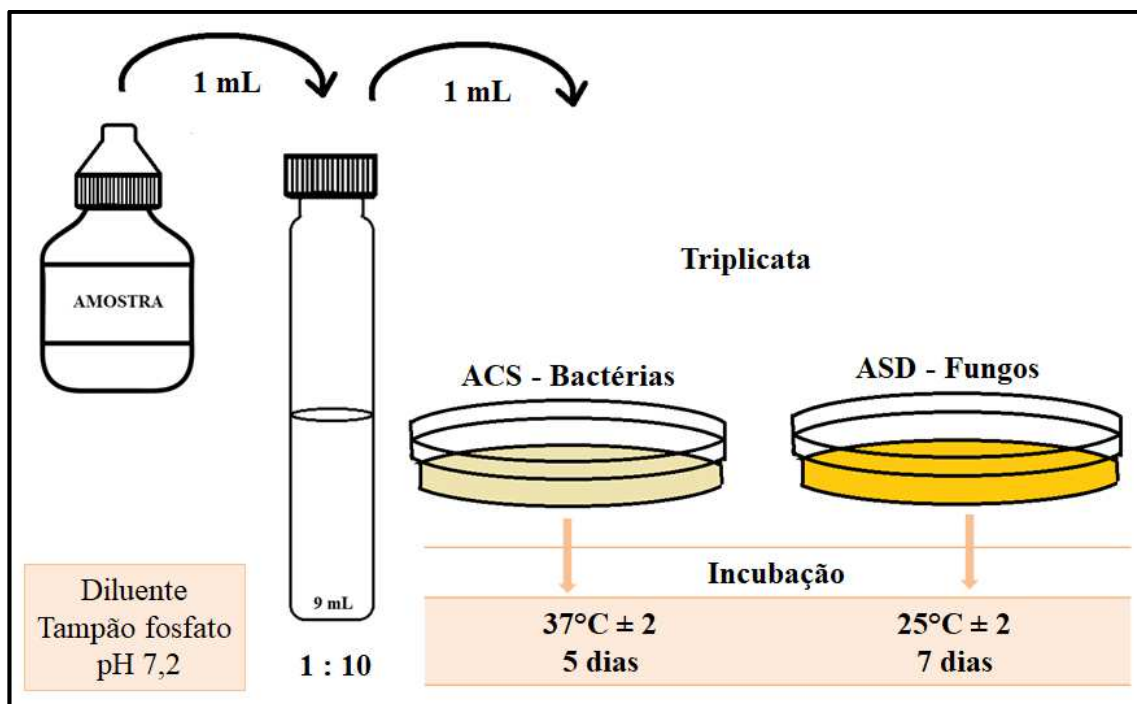
## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Preparo das amostras

As embalagens primárias das amostras foram limpas externamente com algodão embebido em álcool 70°GL, em seguida foram identificadas e submetidas a exposição a radiação UV germicida por 5 minutos, antes das análises. Todo o material utilizado nas análises foi previamente esterilizado.

Transferiu-se 1 mL de cada amostra para tubo de ensaio contendo 9 mL de solução tampão fosfato, pH 7,2. Após as diluições, transferiu-se alíquotas (também de 1 mL) para os meios de cultura adequados a contagem do número total de micro-organismo (Figura 2).

**Figura 2.** Esquema representativo do procedimento para contagem de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona analisadas



**Fonte:** Elaborada pela autora.

#### 4.2.2 Contagem em placas (Método Pour-plate)

A partir das diluições obtidas no item 4.2.1, que corresponde à diluição de  $10^{-1}$ , foram transferidas alíquotas de 1 mL para placas de petri estéreis, em triplicata, utilizando a técnica de semeadura em profundidade. Para as contagens de microrganismos aeróbios viáveis e de fungos totais foram empregados, respectivamente, meio ágar caseína-soja (ACS) e ágar Sabouraud-dextrose (ASD). Para cada placa, adicionou-se 18 mL de meio de cultura, esterilizado e fundido a cerca de  $45^{\circ}\text{C}$ . Após a solidificação do meio de cultura, incubou-se as placas por 48 a 72 horas entre  $35^{\circ}\text{C}$  para bactérias e entre  $25^{\circ}\text{C}$  por 5 a 7 dias para a contagem de fungos (figura 02).

Após o período de incubação necessário, foi realizada a contagem visual de colônias. As placas de ágar caseína-soja que apresentaram até 300 colônias e as placas de ágar Sabouraud-dextrose que apresentaram até 100 colônias foram selecionadas para a contagem de microrganismos viáveis totais.

Para calcular o número aproximado de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) por mL (UFC/mL) foi utilizada a seguinte fórmula:

$$N = \frac{P_1 + P_2 + P_3}{3} \times D$$

- $N = N^\circ$  de UFC/ g ou mL
- $P_1 = n^\circ$  de colônias na placa 1
- $P_2 = n^\circ$  de colônias na placa 2
- $P_3 = n^\circ$  de colônias na placa 3
- $D =$  Diluição utilizada
- Quando não houve crescimento registrou-se a contagem como sendo menor que uma vez a menor diluição.
- Ex: diluição 1 = 10 – expressar a contagem como menor do que 10 unidades formadoras de colônias/ g ou mL.
- **Avaliação do resultado**
- Somente as amostras que apresentaram até 1000 colônias para bactérias e 100 para fungos, foram consideradas aprovadas para registro dos resultados. Os resultados foram expressos como unidades formadoras de colônias (UFC).

### 4.3 Pesquisa de patógenos

#### 4.3.1 Pesquisa de Enterobactérias, *Pseudomonas*, *Staphylococcos* e *Salmonela*.

Após a contagem dos microrganismos viáveis, foi realizada a pesquisa utilizando meio de cultura seletivo para *Escherichia coli* (ágar Mac Conkey), *Pseudomonas* (ágar cetrimida), *Staphylococcos* (manitol salgado) e *Salmonela* (verde brilhante).

#### 4.3.2 Pesquisa de *Escherichia coli*

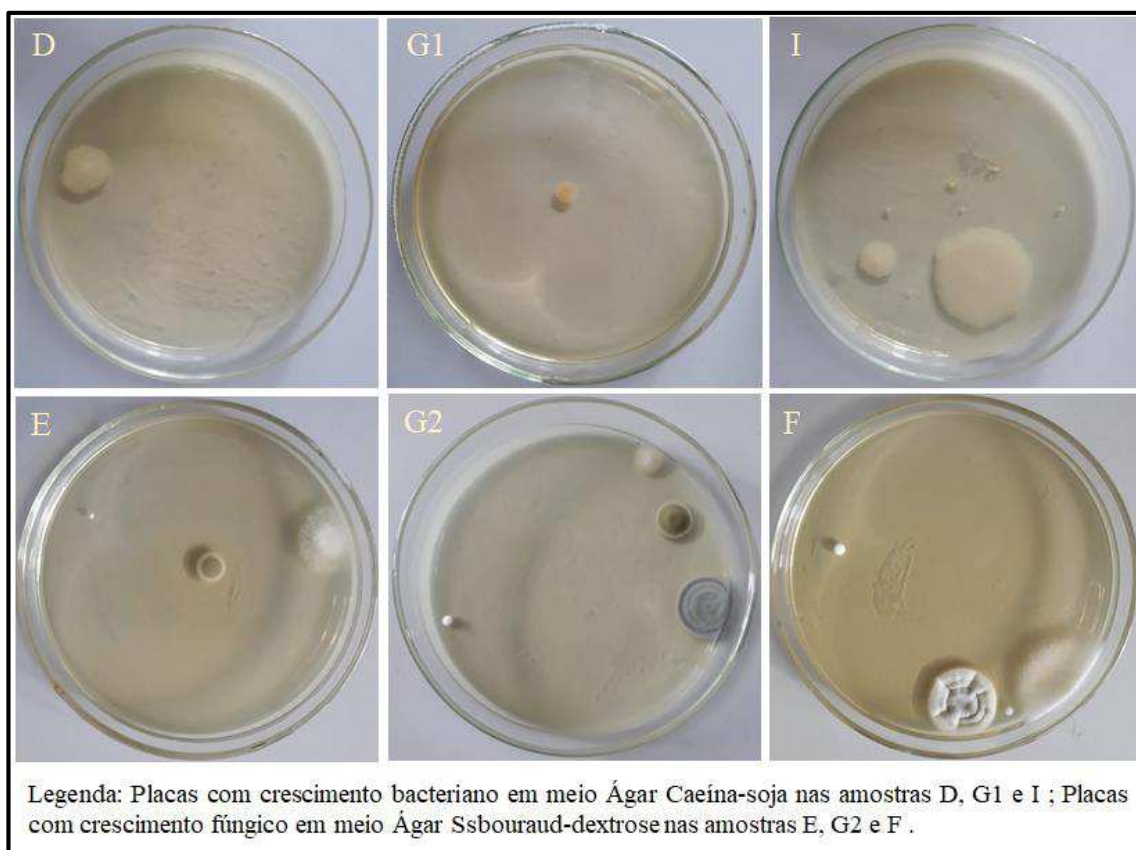
Conforme preconizado na FB 5ª Ed. (2010) o meio de enriquecimento para os patógenos pesquisado é o caldo caseína soja e o meio indicador para a *E. coli* é o caldo MacConkey. Com o auxílio da alça bacteriológica, as colônias foram espalhadas sob a superfície do meio, ágar Mac Conkey, e incubadas a 35-37°C durante 24h. A amostra satisfaz ao ensaio se não se desenvolver colônias de bactérias Gram-negativas em qualquer das placas. No entanto, um crescimento de colônias bem desenvolvidas de bactérias Gram-negativas, geralmente vermelhas ou avermelhadas, indica contaminação que pode ser confirmada através de provas bioquímicas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 10 frascos de medicamento contendo dipirona, os quais foram identificados como sendo A, B, C, D, E, F, G, H, I e J. Estando todas as amostras dentro dos seus prazos de validade.

Após um período de incubação de 48 a 72 horas a 35 °C, para bactérias e a 25 °C por 5 a 7 dias para fungos, realizou-se a contagem do número de colônias. Através da análise microbiológica dos frascos, sem inativação do conservante, verificou-se que 9 das 10 mostras apresentavam alguma contaminação por bactérias e/ou fungos, conforme demonstrado nos exemplos da figura 3.

**Figura 3** – Crescimento de microrganismos viáveis observado nas amostras de dipirona



**Fonte:** Arquivos da pesquisa, 2018

O número permitido de colônias para bactérias e fungos é de  $10^2$  UFC/mL e  $10^1$  UFC/mL respectivamente (Farmacopeia Brasileira, 2010). As amostras não ultrapassaram o limite permitido para bactérias, tendo 5 amostras apresentado contaminações bacterianas maiores que  $10^1$ UFC/mL. Já para os fungos, 8 amostras

apresentaram crescimento de fungos dentro do valor permitido ( $10^1$ UFC/mL) e uma amostra apresentou valor acima do permitido pela farmacopeia brasileira. A contagem geral para bactérias e fungos pode ser observada na tabela 1.

**Tabela 1** - Número de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona

<b>Amostra</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Fungos</b>
<b>A</b>	$0,3 \times 10^1$	$< 10^1$
<b>B</b>	$< 10^1$	$0,3 \times 10^1$
<b>C</b>	$< 10^1$	$< 10^1$
<b>D</b>	$< 10^1$	$2,0 \times 10^1$
<b>E</b>	$< 10^1$	$2,0 \times 10^1$
<b>F</b>	$0,3 \times 10^1$	$2,7 \times 10^1$
<b>G</b>	$0,3 \times 10^1$	$10,7 \times 10^1$
<b>H</b>	$< 10^1$	$1,3 \times 10^1$
<b>I</b>	$4,0 \times 10^1$	$0,7 \times 10^1$
<b>J</b>	$0,3 \times 10^1$	$0,3 \times 10^1$

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2018

Apenas a amostra G apresentou número de fungos maior que o permitido pela farmacopeia brasileira,  $10^1$  UFC/mL, estando todas as outras de acordo com os valores que são estabelecidos, tanto para fungos como bactérias.

A grande maioria das amostras analisadas as contaminações estavam dentro do limite permitido, sugerindo-se, desta forma, que o conservante tenha se mostrado eficaz, nas condições de uso. Sugere-se também que as contaminações ocorridas, não tendo associação com a validade, estejam relacionadas com as condições de armazenamento, bem como, hábitos de higiene e manipulação do usuário.

A utilização de conservantes químicos é uma das principais e mais eficazes formas de garantir a qualidade microbiológica de preparações farmacêuticas ao longo da vida de prateleira e utilização. Sendo o benzoato de sódio, ácido benzoico e os parabenos exemplos de conservantes comumente utilizados em preparações não estéreis e em algumas preparações estéreis de dosagens múltiplas (SCHMITT, 2015).

Os parabenos incluem o metilparabeno e o propilparabeno, que são eficazes em várias faixas de pH, possuindo um largo espectro de ação antimicrobiana, embora sejam mais eficazes contra bolores e leveduras, sendo ainda mais ativos contra bactérias Gram positivas do que contra as Gram negativas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).



O ácido benzoico possui grande atividade em valores de pH entre 2 e 4, possuindo atividade antimicrobiana, apenas, o ácido não dissociado, pois é desta maneira que ele irá penetrar através da parede celular, sendo sua ação dependente do pH do meio. A concentração em soluções orais está entre 0,01 e 0,1%, apresentando moderada atividade bacteriostática contra a maioria das bactérias Gram positivas e menor atividade contra as Gram negativas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

O benzoato de sódio possui características antifúngicas e antibacterianas parecidas com o ácido benzoico não dissociado e, portanto, sua utilização é limitada em virtude da faixa de pH (2 a 5), não possuindo ação conservante em condições alcalinas. Sendo mais solúvel em água do que o ácido benzoico, possui um maior uso em relação a este, além de ser melhor tolerado. Em preparações para uso oral, por exemplo, sua concentração pode variar de 0,02 a 0,5% (PEREIRA, 2011).

De acordo com Serafim et al., (2007) produtos não estéreis, principalmente os que possuem veículo aquoso, sofrem influência de fatores como manuseio, falta de higiene, armazenamento e tempo de exposição do produto aberto, sendo bastante susceptível a contaminações microbianas. Fatores como a luz e o calor podem degradar os seus conservantes, enquanto que o fechamento inadequado do frasco se torna uma via de entrada de microrganismos vindos do ambiente e, devido à perda de escamas da pele por parte dos diferentes usuários diversos contaminantes podem estar presentes nas formulações. A atividade microbiana além de resultar na produção de toxinas, também possui a capacidade de degradação do sistema conservante, exemplos de conservantes susceptíveis a degradação são a clorexidina, cetrimida, compostos fenólicos, ácido benzoico, entre outros. Uma vez que o sistema conservante deve manter sua atividade antimicrobiana durante todo o prazo de validade do medicamento, suas características devem ser estudadas em função do tempo. Portanto, o melhor método é se fazendo uma avaliação microbiológica do produto (PINTO, KANEKO, PINTO, 2015; BOYLAN, 2001).

Totóli et al., (2011), fizeram a verificação da qualidade microbiológica de medicamentos contendo paracetamol armazenados em domicílio e constataram a eficácia do sistema conservante, pois sua atividade mostrou-se suficientemente rápida para evitar contaminações ocorridas no período entre os usos. Também foi possível afirmar que o sistema conservante dos medicamentos analisados não foi degradado pelos

microrganismos presentes, pois ele foi capaz de manter a contaminação abaixo do limite permitido.

Após a determinação do total de microrganismos viáveis, as amostras que apresentaram crescimento bacteriano (A, F, G, I e J) foram cultivadas em meios seletivos para *Escherichia coli* (ágar Mac Conkey), *Pseudomonas* (ágar cetrimida), *Staphylococcus* (manitol salgado) e *Salmonella* (verde brilhante). Após o tempo de incubação verificou-se que as amostras estavam isentas de contaminação por *Salmonella sp.*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*, ou seja, não houve o aparecimento de colônias suspeitas destes patógenos nos seus respectivos meios seletivos.

As cinco amostras cultivadas em ágar Mac conkey apresentaram coloração vermelha, sendo indicativo de contaminação por *E. coli*. A seletividade do ágar MacConkey consiste na inclusão de sais biliares, inibindo o crescimento de microrganismos que não são capazes de crescer no intestino e também cristal de violeta inibindo o crescimento de cocos. Patógenos entéricos Gram negativos que crescem no intestino e os comensais intestinais podem crescer em meio ágar MacConkey, bem como *Pseudomonas aeruginosa*, raramente encontrada no intestino (REBELLO, 2015).

Para a confirmação da contaminação por *E. coli* foram realizadas as seguintes provas bioquímicas: Crescimento em citrato, teste de uréase, lisina- descarboxilase, ágar tríplice açúcar- ferro (TSI) e o meio MIO. Os resultados para a pesquisa de patógenos podem ser observados no quadro 4, a partir dos resultados das provas bioquímicas (Figura 4), que confirmaram a contaminação por *E. coli* em todas as cinco amostras suspeitas (A, F, G, I, J).

**Figura 4** – Provas bioquímicas para a confirmação da presença de *E. coli*



**Fonte:** Arquivos da pesquisa, 2018

Na metade das amostras analisadas (5 de 10 amostras), após o período de incubação no meio Ágar Caseína, houve crescimento bacteriano. Constatando-se através de provas bioquímicas que todas as cinco amostras apresentavam contaminação por *Escherichia coli*.

**Quadro 4** – Resultado de pesquisa de bactérias patogênicas

<b>Amostra</b>	<b><i>E. coli</i></b>	<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b><i>Salmonella spp</i></b>	<b><i>S. aureus</i></b>
<b>A</b>	<b>Positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>B*</b>	-	-	-	-
<b>C*</b>	-	-	-	-
<b>D*</b>	-	-	-	-
<b>E*</b>	-	-	-	-
<b>F</b>	<b>Positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>G</b>	<b>Positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>H*</b>	-	-	-	-
<b>I</b>	<b>Positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>J</b>	<b>Positivo</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>*Não houve crescimento bacteriano</b>				

Fonte: Dados da pesquisa, 2018

*Escherichia coli* é uma bactéria comensal que pode ser encontrada na microbiota intestinal de uma variedade de animais, incluindo o homem. Entretanto, nem todas as cepas são inofensivas, sendo as patogênicas capazes de causar doenças debilitantes em tecidos intestinais e extra intestinais, como gastroenterite, intoxicação alimentar, infecções nos tratos urinários e respiratórios, às vezes, podendo levar ao óbito. Como a *E. coli* faz parte da microbiota intestinal de vários animais, sendo liberada nas fezes, ela é usada como indicador de contaminação fecal (KAPER; NATARO; MOLBY, 2004).

Um estudo realizado por Ferreira et al. (2014) fez a análise microbiológica de dipirona em gotas armazenadas em residências do município de São Luís de Montes Belos, no qual a determinação da qualidade dos medicamentos foi feita através da pesquisa de coliformes totais. Nenhuma das amostras analisadas apresentou desenvolvimento de coliformes, sendo um indicativo do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por parte das indústrias farmacêuticas e consumidores.

Produtos farmacêuticos contaminados com microrganismos patogênicos, tais como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Salmonella spp*, tonam-se extremamente perigosos, pois podem vir a causar infecções ao paciente e/ou agravar ainda mais seu quadro de saúde (BONFILIO et al., 2013).

Serafim et al., (2007), em um estudo semelhante, sem a inativação do sistema conservante, analisaram 21 amostras de dipirona sódica armazenadas em domicílios, observando contaminações microbiológicas por *S. aureus*, *E. coli* e *Salmonella sp*, que

são microrganismos considerados patógenos e, portanto, devem estar ausentes em preparações para uso interno, também foram detectados um grande número de fungos e leveduras em 26,2% das amostras analisadas.

Tótolí et al., (2011), analisaram 30 frascos de medicamentos contendo paracetamol em gotas, também armazenados em domicílios, todos dentro do prazo de validade. Por meio da análise microbiológica dos frascos verificaram-se que 90% destes apresentavam alguma contaminação por bactérias e/ou fungos, sendo inexistente a presença de bactérias patogênicas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella* sp).

A má higienização das mãos pode causar contaminações por microrganismos patogênicos, estando estas também relacionadas com o contato com superfícies inanimadas como, por exemplo, superfícies de vasos sanitários, maçanetas, bebedouros, torneiras. Comportamentos como estes podem levar à contaminação ao indivíduo no momento da alimentação por via oral, ou no contato da mão com a boca por outros motivos, bem como no contato com o nariz e os olhos (MURRAY, 2014).

As enterobactérias (Ex: *Escherichia coli*) fazem parte da microbiota transitória das mãos, juntamente com as bactérias não fermentadoras (Ex: *Pseudomonas aeruginosa*), além dos fungos e vírus, são microrganismos patogênicos e geralmente estão relacionados com surtos de infecções, pois não estão intimamente aderidos a pele. A microbiota transitória coloniza a camada mais superficial da pele, o que permite sua remoção mecânica pela higienização das mãos com água e sabão, sendo eliminada com facilidade quando se utiliza uma solução antisséptica. (ANVISA, 2007; LOCKS et al., 2011).

Sabe-se que as mãos constituem a principal via de transmissão de micróbios nas atividades de vida diária, existindo medidas preventivas, com destaque para a educação em saúde da população quanto às boas práticas de higiene pessoal, com especial ênfase na lavagem rigorosa das mãos após o uso do banheiro, na preparação de alimentos, antes de se alimentar e na disposição sanitária de fezes (ALMEIDA et al., 2013).

Um estudo feito por Almeida et al. (2013) mostrou a importância da lavagem das mãos, após exposição a possíveis formas de contágio, sendo esta uma atitude importante na eliminação de micróbios exógenos, presentes nas mãos, podendo evitar infecções em pessoas ou contaminação em objetos, com os quais venham a ter contato. Foi demonstrado no estudo que as mãos podem apresentar contaminação, por *E. coli*, após a

utilização do vaso sanitário, mesmo através de diversas camadas do papel higiênico utilizado. O trabalho ainda relata a importância dos hábitos de higiene tanto nos ambientes hospitalares quanto fora deles, demonstrando que as práticas higiênicas são um dever de cidadania, uma vez que, através de suas mãos, uma pessoa, poderá contaminar objetos e locais que outros indivíduos irão tocar ou consumir, podendo assim ser um vetor de várias infecções.

Diversos estudos disponíveis na literatura analisam o local de preferência e as condições de armazenamento de medicamentos. Beckhauser et al. (2012) pesquisaram o local de preferência para o armazenamento de medicamentos, mostrando que o cômodo preferencial para o estoque é a cozinha, o que se deve possivelmente à acessibilidade do local, pela presença de líquidos que podem ser ingeridos com o medicamento e de utensílios domésticos como colheres para medida de soluções e suspensões. Ainda segundo o estudo, os locais preferidos para a guarda de medicamentos, no ambiente da cozinha, foram dentro de armários e sobre eletrodomésticos como geladeira e forno de micro-ondas. Balk et al. (2015) em um estudo semelhante, identificaram como locais de preferência para o armazenamento o quarto e a cozinha, também devido à acessibilidade dos locais. No estudo verificaram nove locais de armazenamento, em 35% os medicamentos estavam expostos à luz, 40% à umidade e 55% ao calor.

Medicamentos não devem ser armazenados em locais como pias, banheiros, armários próximos a janelas, fogões ou a fornos de micro-ondas, sendo importante também a correta lavagem das mãos antes de qualquer contato com medicamentos, não devendo armazená-los junto a alimentos e não deixar frascos abertos ou desprotegidos (SERAFIM et al., 2007)

Um armazenamento inadequado pode levar a fatores que causam a aceleração de diversos mecanismos de degradação das moléculas dos fármacos, o que gera preocupação, pois pode comprometer a estabilidade e ocasionar inefetividade terapêutica no tratamento do usuário. Problemas relacionados ao armazenamento de medicamentos podem ser reduzidos, ou até solucionados se houver orientação farmacêutica quanto aos locais de acondicionamento, ou a leitura de orientações contidas nas bulas, porém a maioria dos medicamentos encontrados nos domicílios é dispensado pelo SUS e o sistema disponibiliza a medicação com ausência da sua embalagem secundária e bula. (BALK et al., 2015).

As contaminações constatadas nos medicamentos mostram a importância dos bons hábitos de higiene e também a necessidade da presença do profissional farmacêutico em estabelecimentos de dispensação de medicamentos, pois este poderá levar orientações e informações aos usuários, quanto a maneira correta de armazenamento e conservação da estabilidade dos referidos produtos.

## 6 CONCLUSÃO

- Com base nos resultados obtidos na análise microbiológica dos medicamentos contendo dipirona, pode-se inferir que os conservantes utilizados nas formulações analisadas, foram eficientes nas condições experimentais de uso;
- cinco amostras apresentaram contaminação bacteriana e 8 contaminação fúngica, estando todas dentro dos limites especificados pela Farmacopeia brasileira, não apresentando relação entre a validade dos medicamentos e as contaminações ocorridas, sugerindo-se, assim, que as mesmas estejam relacionadas com as condições de armazenamento bem como, hábitos de higiene e manipulação do usuário.
- nas amostras que houve crescimento bacteriano não foram identificadas contaminações microbiológicas por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosai* e *Salmonella sp*, foi confirmada a contaminação por *E. coli* em 5 das 10 amostras analisadas, sendo essa bactéria patogênica indicadora de contaminação fecal;
- a presença de *E. coli* na metade das amostras estudadas remonta a falta de cuidados básicos de higiene, fato que poderia ser evitado com atitudes bem simples como a higienização das mãos com água e sabão;
- este trabalho demonstrou que o papel do farmacêutico não está apenas em dispensar o medicamento, mas também, em orientar a população quanto ao armazenamento e manuseio correto dos mesmos, pois além de ocorrer a diminuição da atividade terapêutica, pode levar a contaminação dos produtos pela exposição inadequada.



## REFERÊNCIAS

AIACHE, J.M.; RENOUX, R.; AIACHE, S. **Iniciação do conhecimento do medicamento**. 2º. ed. São Paulo: Andrei, 1998.

ALLEN, L.V; POPOVICH, N.G; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

ALMEIDA, R. M. et al., Higienização das mãos: Questão de educação, saúde e cidadania. **Cadernos de ciência e saúde**. v.3, n.4, p. 21- 26, 2017.

BALK, R. D. et al. Avaliação das condições de armazenamento de medicamento em medicamentos em domicílios do município de Uruguaiana- RS. **Saúde (Santa Maria)**, v.41, n.2, p. 233- 240, 2015.

BAUMER, J.D.; RETZLAFF, F.A.; KRUG, S.; ZÉTOLA, M.; BAZZO, G.C. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. **Farmácia & Ciência**, v.2, n.2, p10-22, 2011.

BECKER, K.; SKOV, R. L.; EIFF, C. V. **Manual of Clinical Microbiology** .11. ed. Baltimore: Manual of clinical, 2015.

BECKHAUSER, G. C.; VALGAS, C.; GALATO, D. Perfil do estoque domiciliar de medicamentos em residências com crianças. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v.33, n.4, p. 583- 589, 2012.

BOYLAN, J.C. Líquidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. (Org.). **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Comissão da Farmacopeia Brasileira**. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2\\_Revisao\\_2\\_COFAR\\_setembro\\_2012\\_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccf0741](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccf0741). Acessado em: 17 de mar. de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Monografia para Dipirona Solução Oral. Volume 2. ed. V. p. 912, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RE N° 398, de 12 de novembro de 2004**, D.O.U. de 16 de novembro de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>. Acessado em: 17 de nov.de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RE N° 135, de 18 de maio de 2005**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/135\\_05rdc.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/135_05rdc.pdf). Acessado em: 11 de nov. de 2017.

BROOKS, G.F; CARROLL, K.C; BUTEL, J.S; MORSE, S.A. **Microbiologia médica**. 24. ed. Rio de Janeiro: McGraw- hill Interameicana do Brasil Ltda., 2009.

CAMARGO, C. F. A; DE SÁ, V B; NOGUEIRA, L G. **Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO**. 2011. Monografia (bacharel em farmácia) - Faculdade União de Goyazes, Trindade.

CARINE, D.A, **Estabilidade de medicamentos: Fatores interferentes com destaque em material de embalagem**. 2016. 29 f. Monografia (especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos. Rio de Janeiro.

CARVALHO, J.P.; SANTOS, A.S.; SANTOS DE SÁ, A.; TEIXEIRA, C.S.; NOGUEIRA, M.S. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Revista Farmacos & medicamentos**, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894427/Estabilidade+de+Medicamentos+no+%C3%82mbito+da+Farmacovigil%C3%A2ncia/f44f878d-cd54-4496-b1bd-4c9a0252b7a1> Acesso em: 02/11/2017.

DOBLINSKI, P. M. F; FORLIN, J; FLORENCE, G. M. V; MORANDI, F; MELLO, J.C.P; DELAPORTE, R. H. Assistência farmacêutica domiciliar na vila Boa Esperança do município de Toledo. **Infarma**, v.14, n. 7/8, p.72-75, 2001.

FARINA, S S.; ROMANO-LIEBER, N. S. Atenção Farmacêutica em Farmácias e Drogarias: existe um processo de mudança? **Saúde Soc**. São Paulo, v.18, n.1, p.7-18, 2009.

FERNANDES, L.C. **Caracterização e análise da farmácia caseira ou estoque domiciliar de medicamentos**. 2000. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) . Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

FERREIRA, A. O; SOUZA, G.F. **Preparações orais líquidas**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

FERREIRA, B. C. A. et al. Estudo de estabilidade físico-química e microbiológica de dipirona em gotas armazenadas em residências do município de São Luis de Montes Belos-GO. **Revista Faculdade Montes Belos**, v.7, n.1, p. 109-120, 2014.

FOCACCIA, R; VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

GENNARO, A. R. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

GOMES, M.J.V.M; REIS, A.M.M; **Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar**. Ed. São Paulo: Atheneu; 2003.

HOEFLER, R.; Boletim farmacoterapêutica. **Pharmacia Brasileira**. Distrito Federal, vol. 10, n.3, p.49-54, 2005.

- IGLEWSKI, B.H. **Medical Microbiology**. 4.ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- KAPER, J.B.; NATARO, J.P.; MOBLEY, H.L.T. Pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**. *Baltimore*, v.2, n.2, p.123 – 140, 2004.
- KNAPPMANN, A.L.; MELO, E.B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de cascavel. **Ciência & saúde coletiva**. Paraná- PR. v.15, n. 3, p.3467-3476, 2010.
- KOROLKOVAS, A. **Química farmacêutica**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- LEITE, E.G. **ESTABILIDADE**: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. 178 f. Dissertação (pós-graduação em ciências farmacêuticas) - Faculdade de farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- LIM, J.Y.; YOON, J.; HOVDE, C.J. A brief overview of *Escherichia coli* O157: H7 and its plasmid O157. **Microbiol Biotechnol**. v. 20, n.1, p. 5-14, 2010.
- LIMA, G.B.; NUNES, L.C.C.; BARROS, J.A.C. Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo programa saúde da família. **Ciencias & saúde coletiva**, v.15, n.3, p. 3517-3522, 2010.
- LUCENA, K.P. **Qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB**. 2014. Monografia (Bacharel em farmácia) -Departamento de ciências farmacêuticas, Universidade federal da Paraíba, João Pessoa.
- MANFIO, J.L.; DAL'MASO, A.; PUGENS, A.M.; BRUM, J. Determinação do prazo de validade do medicamento carbocisteína xarope através do método de Arrhenius. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p. 563-570, 2007.
- MEDEIROS, A.C.D.; PORTO, K.L.; PAIVA, A.V.R.; PROCÓPIO, J.V.V. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. **Revista de biologia e farmácia**, v.1, n.1, p.1-12, 2007.
- MEIRELLES, L. M. L; Estabilidade de medicamentos: estado de arte. **Revista eletrônica de farmácia**, Teresina, v.11, n.4, p. 06-26, 2014.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- NATARO, J. P.; KAPER, J.B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n.2, p. 142-201, 1998.
- NUNES, J.M. et al. Aquisição de medicamentos no setor público: O binômio qualidade: Custo. **Caderno Saúde Pública**. v.15, n. 4, p. 769 – 776, 1999.

- OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V. Alteração e conservação de medicamentos. **Infarma**, Brasília, v. 9, n. 1, p. 11-17, 1999.
- OVER, U.; TUC, Y.; SOYLETIR, G. Catalase-negative *Staphylococcus aureus*: a rare isolate of human infection. **European Society of Clinical Microbiology Infection**. v.6, n. 12, p. 681–682, 2000.
- PAULA, D. J. **Desenvolvimento de formulação na forma de solução oral de sildenafil para uso na disfunção erétil**. 2010. 99 f. Dissertação (mestrado em ciências da saúde) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia.
- PEREIRA, A.V; PENCKOWSKI, L; VOSGERAU, M; SASSÁ. Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção em fluxo pela geração de íons triiodeto. **Química Nova**. vol. 25, N. 4, p.553-557, 2002.
- PEREIRA, S. L. G. **Alteração de Conservantes no Pós-registro e Possíveis Impactos na Qualidade dos Medicamentos Fabricados no Brasil**. Universidade Estadual Paulista. Araraquara – SP, 2011b.
- PINTO, T.J.A.; YAMAMOTO, C.H.; MEURER, V.M.; REZENDE, P. Controle de Qualidade Microbiológico de Produtos Farmacêuticos, Cosméticos e Fitoterápicos Produzidos na Zona da Mata, MG. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 2., 2004, Belo Horizonte. **Anais...**Belo Horizonte: UFCG, USP. 2004, p. 1-7.
- PINTO, T.J.A; KANEKO, T.M, PINTO, A.F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
- POLGREEN, P.M.; HERWALDT, L.A. *Staphylococcus aureus* colonization and nosocomial infections: Implications for prevention. **Current infectious disease reports**. v.6, n.6, p. 435–441, 2004.
- PORWOLLIK, K.; BOYD, E.F.; CLOY, C.; CHENG, P.; FLOREA, L.; PROCTOR, E. Characterization of *Salmonella* entérica subspecies genovars by use of microarrays. **Journal of bacteriology**. v.186, n.17, p. 5883-5898, 2004.
- PRISTA, NOGEIRA L.; ALVES, CORREIA A.; MORGADO, R. **tecnologia Farmacêutica: Estabilidade dos medicamentos**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- RALPH, A.G.; Musher, D.M. **Medical Microbiology**. 4. ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- RAMOS, S.V.V. **Validação de metodologia analítica aplicada ao controle de qualidade microbiológica de formas farmacêuticas líquidas e determinação da eficácia de conservantes**. Tese (doutorado). 164p. 2010. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- REBELLO, R.F. **Otimização e verificação dos métodos microbiológicos empregados no controle de qualidade de medicamentos de uso oral**. Tese (mestrado). 84p. 2015. Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

**Resolução n. 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum**, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>>. Acesso em: 24 de Agos.de 2017.

ROSA, L. J.; BARROS, F.R.; SANTOS, O.M. Características da *Escherichia Coli* enterohemorrágica (EHEC). **Revista saúde & ciência em ação**, v.2, n.1, p.2447-9330, 2016.

ROWE, R.C; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. Ed. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

SALAY. M.C. Tecnologia de Embalagem de Sólidos. **Revista fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v.7, n.41, p. 36-41, 2006.

SCHMITT, P.O. **Influência de excipientes farmacêuticos sobre a eficácia de sistemas conservantes**. 2015. 91f. Dissertação (mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí (SC).

SERAFIM, E.O.P.; DEL VECCHIO, A.; GOMES, J.; MIRANDA, A.; MORENO, A.H.; LOFFREDO, L.M.C.; SALGADO, H.R.N.; CHUNG, M.C. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de ciências farmacêuticas**, v.43, n.10, p.127-135, 2007.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM, N. P. J. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.30, n.2, p.129-135, 2009.

STULZER, H.K.; SILVA, S.; ANTONIO, M. Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo captopril. *Acta Farmacêutica Bonaerense*, v.25, n.4, p.497-504, 2006.

TABORIANSKI, A.M. **Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti- retrovirais em preparações farmacêuticas** (dissertação) São Paulo: Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

THOMPSON, J.E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N.; MORENO, A. H. Verificação da qualidade microbiológica de medicamentos contendo paracetamol encontrados em algumas residências de Américo brasiliense/SP. **Revista Uniara**, v.14, n.2, p.37-49, 2011.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O. F.; CANDEIAS, J. N. **MICROBIOLOGIA**, 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

WANCZINSKI, B.J.; SANCHES, D.S.; WOLF, T.G. Estabilidade de medicamentos. **Revista Uningá**, v.12, n.1, p. 57-68, 2007.

WEBER, L.Z; FRASSON, A.P.Z. Controle microbiológico do ambiente interno de farmácias de manipulação. **Revista contexto & Saúde**, v.9, n.17, p.39-44, 2009.

YAMAMOTO, C. H; PINTO, T. J A; MEURER, V. M; CARVALHO, A.M.; REZENDE, P. R. Controle de Qualidade Microbiológico de Produtos Farmacêuticos, Cosméticos e Fitoterápicos Produzidos na Zona da Mata. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 2., 2004, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2004.