



EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE
<http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v4i1.90>

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 MG

Nathália Raíssa Gomes de Oliveira¹, Júlia Beatriz Pereira de Souza²

1 Curso de Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

2 Prof^a Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil. E-mail para correspondência: juliabtriz@gmail.com

Resumo

Para que um medicamento seja utilizado pela população faz-se necessária a verificação da conformidade com as especificações farmacopeicas para a comprovação da eficácia e qualidade farmacêutica. O ácido acetilsalicílico é classificado como um anti-inflamatório não esteroideal. Interfere na síntese de prostaglandinas, inibindo as enzimas ciclooxigenases, e desencadeando atividades antipirética, analgésica e antiinflamatória. Também age inibindo a agregação plaquetária no sangue, o que permite sua utilização na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares relacionadas à formação de trombos. O presente trabalho teve por objetivo, avaliar parâmetros físico-químicos do ácido acetilsalicílico 100 mg na forma farmacêutica comprimido de cinco marcas. Foram realizadas análises de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento. Os testes foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira V. Após a realização dos ensaios, analisando os resultados obtidos, observou-se que todas as marcas avaliadas foram aprovadas quanto as especificações de peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento. Para o teste de dureza, as marcas D e E não atenderam aos padrões. As marcas A, B e C estão em conformidade com as especificações de qualidadae, estando dentro dos parâmetros exigidos.

Palavras-chave: Controle de qualidade, ácido acetilsalissílico, comprimidos.

Abstract

For a medicine to be used by the population it is necessary to verify compliance with the pharmacopoeial specifications for the proof of efficacy and pharmaceutical quality. Acetylsalicylic acid is classified as a non-steroidal anti-inflammatory. It interferes in the synthesis of prostaglandins, inhibiting cyclooxygenase enzymes, and triggering antipyretic, analgesic and anti-inflammatory activities. It also acts by inhibiting platelet aggregation in the blood, which allows its use in the prevention and treatment of cardiovascular diseases related to thrombus formation. The objective of the present study was to evaluate the physicochemical parameters of acetylsalicylic acid 100 mg in the tablets pharmaceutical form of five brands. Medium weight, hardness, friability, disintegration and assay analyzes were

performed. The tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia V. After the tests, analyzing the results obtained, it was observed that all brands evaluated were approved for the specifications of average weight, friability, disintegration and assay. For the hardness test, the D and E marks did not meet the standards. The A, B and C marks are conform to the quality specifications and are within the required parameters.

Keywords: Quality Control, Acetylsalicylic acid, Tablet.

1 Introdução

O ácido acetilsalicílico (AAS) classificado como analgésico não opioide, possui propriedades que modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor. É um medicamento bastante estudado, pois foi introduzido na prática clínica em 1899 (BRASIL, 2010).

A primeira forma estável e pura de AAS foi sintetizada pelo químico alemão Félix Hoffman, em 1897 e segundo a literatura, 800.000 pessoas consomem, diariamente, AAS. Passados mais de um século da sua descoberta, o AAS continua a ser alvo de inúmeras pesquisas sobre a sua aplicação terapêutica como analgésico e anti-inflamatório, atuando no controle da febre e na artrite reumatóide (AAS 650mg e 500mg) e na inibição da agregação plaquetária, como prevenção de doenças cardiovasculares (AAS 150mg e 100mg) (BARBOSA et al., 2014).

O uso desse fármaco em crianças com menos de 12 anos não é recomendado pelo Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), devido ao risco (raro) de síndrome de Reye e da maior possibilidade de acidose metabólica. Entretanto, na rotina clínica, o AAS é utilizado em crianças de todas as idades com doenças inflamatórias, mas não é recomendado nos casos de suspeita de quadro viral devido ao maior risco de aparecimento da síndrome (HAMERSCHLAK, et al., 2005).

A utilização AAS também é uma das principais medidas de prevenção das doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (VIANNA, 2010).

A qualidade de um medicamento é uma característica que diz respeito a categorias comercial, legal e moral. No âmbito da saúde, o descumprimento das exigências e qualidades essenciais trazem implicações como, falta de

eficácia no tratamento por subdosagem terapêutica e efeitos tóxicos provocados por superdoses terapêuticas (KOHLENER et al., 2009).

A qualidade de um produto é influenciada por vários fatores que vão desde a matéria prima até o produto final, os quais afetam de maneira considerável a garantia da segurança e eficácia. Diante disso, é esperado que esses produtos apresentem a confiança proposta, independente da marca ou laboratório (CAMARGO, SÁ, NOGUEIRA, 2011).

A análise físico-química destas formulações tem por objetivo garantir a qualidade das mesmas, frente às diversas apresentações comerciais disponíveis no mercado farmacêutico, permitindo assim o alcance do efeito terapêutico esperado e minimização de efeitos adversos.

Assim, a presente a pesquisa teve como objetivo avaliar os parâmetros físico-químicos de qualidade de diferentes marcas de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, por ser o analgésico mais popular presente no mercado farmacêutico, comercializado em Farmácias e Drogarias privadas e também distribuído amplamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como analgésico e anti-agregante plaquetário administrado como profilaxia de eventos cardiovasculares.

2 Metodologia

2.1 Tipo de Pesquisa

Estudo de caráter exploratório e descritivo, realizado por meio de análises no laboratório de controle de qualidade do Centro de Educação e Saúde - UFCG, conforme as especificações da Farmacopéia Brasileira V (2010)

O estudo foi realizado no período de julho a setembro de 2015, com amostras de comprimidos de ácido acetilsalicílico com dosagem de 100 mg de cinco diferentes laboratórios, apresentadas como marcas A, B, C, D e E, adquiridos em farmácias e drogarias do município de Cuité-PB.

2.2 Teste de Peso Médio

Foi determinada a massa de 20 unidades de cada amostra individualmente, em balança analítica (mod. AY 220, Marte). Em seguida, foi calculada a média, e plotados os gráficos de uniformidade de massa. Pode ser aceita até duas

unidades fora dos limites de variação e nenhuma fora do dobro dos limites de variação especificados Farmacopeia Brasileira V, em relação ao peso médio.

2.3 Teste de Dureza

10 comprimidos de cada marca foram testados, um por vez, submetidos à força aplicada diametralmente por aparelho específico (Durômetro, mod. 298/dgp, Nova Ética), obedecendo sempre à mesma orientação e eliminando-se qualquer resíduo superficial antes das determinações no durômetro. Conforme a Farmacopeia Brasileira V, nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 30 N.

2.4 Teste de Friabilidade

Foi aferida a massa de 20 comprimidos de cada amostra. Em seguida, foram introduzidos no friabilômetro (mod. LSF-3001, Logen), com uma velocidade de 25 rotações por minuto e tempo de teste para 4 minutos, totalizando 100 rotações. Passado esse tempo, foram removidos resíduos de pó da superfície dos comprimidos e foram pesados novamente. A diferença entre as massas inicial e final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. Nenhum dos comprimidos ao final do teste, devem se apresentar quebrados, lascados, rachados ou partidos.

2.5 Teste de Desintegração

Realizado com 6 comprimidos de ácido acetilsalicílico de cada marca, sendo colocado um comprimido em cada um dos tubos da cesta, adicionou-se um disco em cada um deles e acionou o desintegrador (mod. 300-1, Nova Ética), a água utilizada como líquido de imersão foi mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Observou o material em cada um dos tubos e todos os comprimidos foram completamente desintegrados, cessando o movimento da cesta em seguida. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos.

2.6 Doseamento

No doseamento dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, foram pulverizados 20 comprimidos de cada marca. Uma quantidade de pó equivalente a 1,5 g de ácido acetilsalicílico foi transferida para um erlenmeyer adicionando 50 mL de hidróxido de sódio 0,5 N e evaporou-se a mistura por 10 minutos. Passado esse tempo, foi adicionada uma gota de fenolftaleína e titulou o excesso de hidróxido de sódio com ácido sulfúrico 0,5 N.

3 Resultados e Discussão

3.1. Avaliação do Peso Médio

O teste do peso médio analisa a massa dos comprimidos e conseqüentemente sua uniformidade. Com a mensuração das massas unitárias dos 20 comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg de cada lote, calculou-se o peso médio e foi determinado o limite de variação aceito para cada amostra. A Farmacopeia Brasileira V (2010), estabelece para comprimidos revestidos com massa entre 80 e 250 mg, um limite de variação de $\pm 7,5\%$.

Na análise da marca A de ácido acetilsalicílico 100 mg, seu peso médio foi de 0,1513 g e apresentou como limite de variação, 0,1626 g de limite superior (LS) e 0,1400 g de limite inferior (LI), resultando na aprovação dos mesmos, conforme a figura 1A.

A marca B, apresentou peso médio de 0,1579 g, com variação superior 0,1697 g e inferior 0,1461 g, como mostra a figura 1, nenhum dos comprimidos ficou fora dos limites, resultando na aprovação do lote no teste do peso médio.

O ácido acetilsalicílico de marca C, apresentou um peso médio de 0,1458 g e como limites superior e inferior, 0,1567 e 0,1349 respectivamente. A figura 1C mostra que um comprimido ultrapassou o limite superior, porém, esse resultado não influencia na aprovação no teste, já que a Farmacopeia Brasileira (2010), determina que se possa tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro dos limites indicados.

A marca D por sua vez, apresentou peso médio de 0,1510 g e limites de variação 0,1623 e 0,1397, superior e inferior, e conforme a figura 1D, apenas

um comprimido foi igual ao seu limite superior, também não ocorrendo reprovação no teste por estar dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira V (2010).

Os comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg de marca E (figura 1), mostrou um peso médio de 0,1729 g, limite superior de 0,1858 g e limite inferior 0,16 g. Nenhum dos comprimidos ficou fora dos limites, mostrando a aprovação do lote no teste do peso médio.

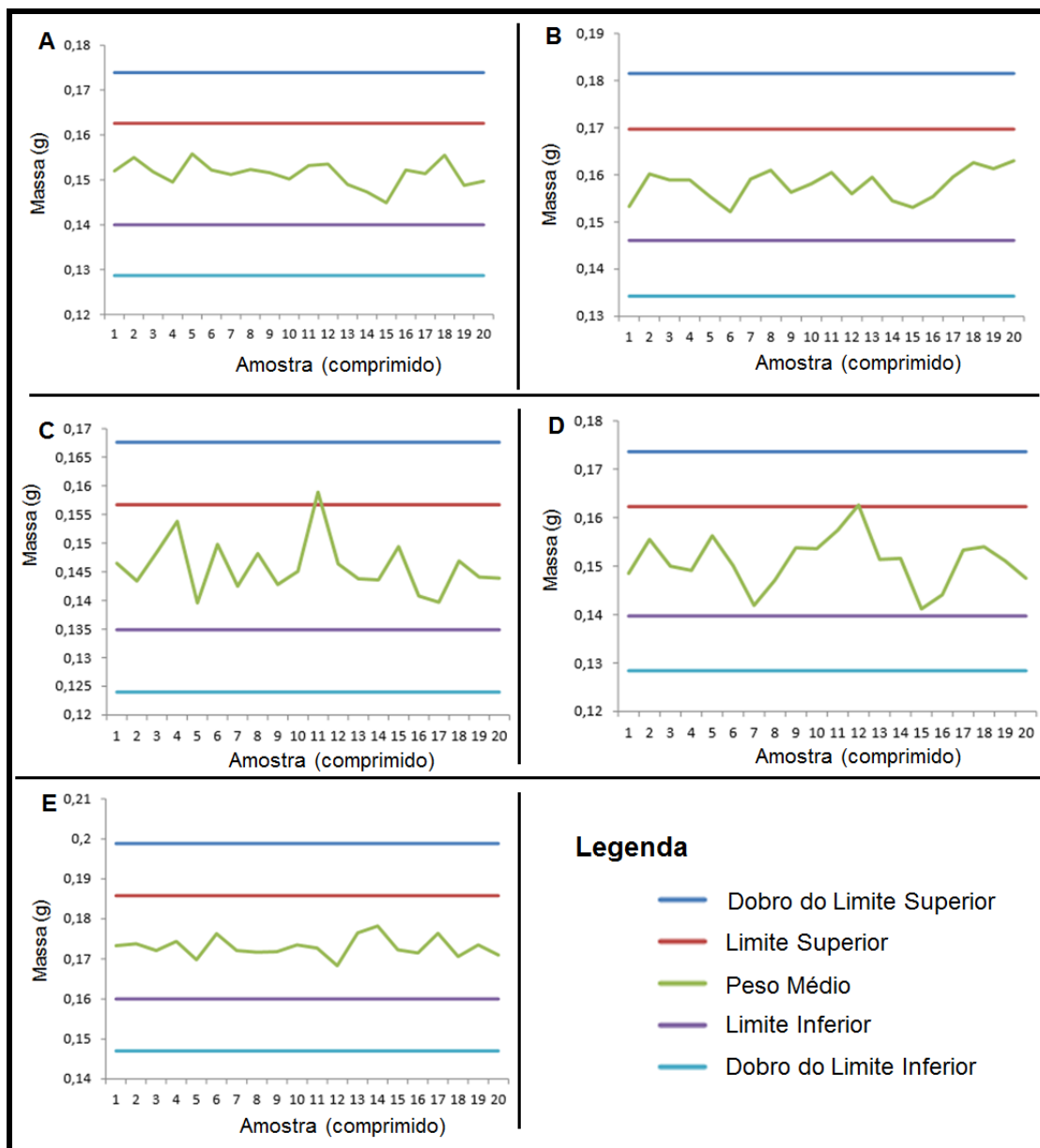


Figura 1: Gráficos de variação de massa das amostras comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg

Fonte: Dados da Pesquisa, 2015

Em estudo realizado por Melo et. al. (2006), com comprimidos similares de ácido acetilsalicílico, a análise de peso médio também obteve resultados aceitáveis, dentro dos padrões das literaturas utilizadas.

No processo de obtenção de comprimidos podem ocorrer vários problemas, que comprometem as características físicas e químicas dos comprimidos. Em vista disso, os comprimidos devem preencher um número de especificações relacionadas com suas propriedades físicas e químicas (SANTOS, 2012).

Além disso, a sua produção pode ser influenciada pelas características da matéria-prima, pelas variáveis do processo, pelo equipamento, pelo tempo de mistura, pela força de compressão e pela ordem de adição dos componentes (NÄRVÄNEN et al., 2008).

A determinação e os ajustes das massas dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas na massa das formas farmacêuticas, a qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO et al., 2005).

3.2 Avaliação da Dureza

O teste de dureza visa determinar a resistência do comprimido a esmagamento ou ruptura sob pressão radial (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Na avaliação de resistência dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, que foi determinada em Newton (N), foi especificada a dureza de dez comprimidos de cada marca escolhida. Observou-se que os comprimidos das marcas A, B e C foram fraturados com uma força acima de 30 N, mostrando que estão dentro dos padrões especificados, e as marcas D e E, apresentando valores de dureza abaixo do especificado, mostraram-se reprovadas no teste, que indica que os comprimidos não apresentam resistência mecânica suficiente para suportar a embalagem, transporte e manuseio.

Segundo Do Nascimento, et al. (2016), a presença de altos valores de coeficiente de variação da dureza de todos os grupos deste estudo, os quais variaram de 9,0% a 29,1%, podem indicar ocorrência de descalibração da força exercida pelos punções da máquina compressora. Este episódio pode acarretar

em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com consequentes variações da biodisponibilidade entre as unidades.

Tabela 1: Dureza (N) dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, analisados

Unidade Teste	Marca				
	A	B	C	D	E
1	51	37	39,5	41	30,5
2	56	45	34,5	28,5	18,5
3	52,5	44,5	42	27	18,5
4	38,5	46	41,5	24	16,5
5	42	48	35,5	36	18,5
6	37	47	30	24,5	21
7	51,5	40	30	26	16,5
8	41	41	32,5	27,5	11,5
9	40	42,5	35	31,5	14
10	45	50	32	30,5	14
Média	45,45	44,1	35,25	29,65	17,95
CV (%)	14,8	9,0	12,6	18,1	29,1
Situação	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Reprovado	Reprovado

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Em decorrência da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente, os comprimidos estão sujeitos a choques mecânicos. Diante disso, é imprescindível que estes apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma dureza adequada (PEIXOTO, 2005).

Um fator adicional a ser considerado com relação à manutenção da qualidade dessas duas marcas nesse teste é a embalagem dos comprimidos, conforme mostra a figura 2. Trata-se de embalagem envelopada constituída de material plástico. Não são favoráveis ao manuseio podendo ocorrer um desgaste e até mesmo a quebra do comprimido no momento da utilização, levando a uma perda de conteúdo, e consequentemente, da garantia de administração de dose adequada do princípio ativo.



Figura 2: Embalagens das amostras comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg analisados

Fonte: Dados da Pesquisa, 2015

3.3. Avaliação da Friabilidade

Esse teste determina a resistência dos comprimidos à abrasão e é feito em comprimidos não revestidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Tabela 2: Friabilidade dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, analisados

Marca	Friabilidade (%)
A	0,31
B	1,3
C	1,2
D	0,34
E	1,5

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

A friabilidade variou de 0,31% na marca A, a 1,5% na marca E, conforme tabela 3. E nenhum se apresentou lascado, rachado ou partido. Segundo a metodologia da Farmacopeia Brasileira V (2010), o valor máximo aceitável de perda no peso é de 1,5% e nenhuma unidade pode se apresentar lascada, rachada ou partida.

A adequação neste parâmetro mostra que os comprimidos apresentam qualidade no que diz respeito ao uso de excipientes, tamanho de partícula, formulação e compressão, dentre outros fatores de produção. Isso garante também uma integridade nos comprimidos ao chegarem ao consumidor evitando uma perda de massa não só deles, mas também do fármaco (JUNG, 2008).

Em comparação com o estudo feito por Melo et. al., 2006, todos os comprimidos também foram aprovados nesse teste.

Contudo, pode-se observar uma relação entre a baixa dureza e a friabilidade dos comprimidos da marca E. Ambos os parâmetros refletem a resistência mecânica e são grandezas inversamente proporcionais, logo, quanto menor a dureza maior a friabilidade de um comprimido.

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto legal desta Farmacopeia, constituindo-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.4. Avaliação do tempo de Desintegração

O teste de desintegração verifica se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira V (2010).

Tabela 3: Desintegração dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, analisados

Marca	Tempo (s)
A	25
B	4
C	24
D	4
E	27

Fonte: Dados da pesquisa, 2015

Avaliados os resultados expressos na tabela 3, observou-se que todos os comprimidos desintegraram dentro do tempo preconizado pela Farmacopeia Brasileira V (2010), que estabelece como critério geral para comprimidos não revestidos que o tempo limite para desintegração é de 30 minutos. Pode ser destacada a desintegração das marcas B e D que ocorreu em um tempo bem curto em relação às demais. Esse tempo justifica-se por essas duas marcas apresentarem durezas menores. Vale salientar, que esses valores não repercutem na absorção, já que todas ocorreram dentro do tempo especificado.

A desintegração dos comprimidos, afeta de forma direta a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Portanto, o comprimido deve ser desintegrado em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio de dissolução, para que a absorção e biodisponibilidade

sejam favorecidas, e ação farmacológica no organismo ocorra de maneira apropriada (PEIXOTO, 2005).

Dessa forma, todas as marcas de comprimidos avaliadas foram aprovadas nesse teste, garantindo que seu princípio ativo seja liberado no tempo adequado para que a ação terapêutica tenha resultados favoráveis ao tratamento.

3.5. Doseamento

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

A concentração de princípio ativo abaixo da declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, e uma concentração acima da declarada pode resultar em intoxicações, representando riscos à saúde do paciente (BIANCHIN, 2012).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira V (2010), as especificações do valor de fármaco rotulado são de no mínimo 95% e no máximo 105%.

As análises para esse teste foram feitas em triplicata e todas as marcas avaliadas estão dentro dos padrões especificados.

No presente estudo, todas as amostras apresentaram teores em conformidade com as especificações. Os valores médios de doseamento encontrados variaram de 101% a 104%, conforme apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados dos ensaios de doseamento dos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, analisados (n=3)

Marca	Teor (%)	
	Média	CV (%)
A	102,85	0,89
B	101,58	0,20
C	102,94	1,70
D	103,62	0,51
E	103,95	0,32

Fonte: Dados da pesquisa, 2015

Xavier, Sousa (2013) analisaram o teor de ácido acetilsalicílico 100 mg e os resultados obtidos mostraram que todos os comprimidos não cumpriram as especificações quanto ao doseamento, podendo diminuir, consideravelmente, a credibilidade dos produtos avaliados.

Condições inapropriadas de armazenagem e transporte podem influenciar a uma degradação mais rápida do princípio ativo. Diante disso, pode haver rejeição do medicamento pelo paciente em um esquema terapêutico adotado, devido ao odor de ácido acético (MELO, 2006).

4 Conclusão

Os dados obtidos permitiram observar que:

Todas as marcas avaliadas apresentaram-se em conformidade quanto às especificações de peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento, com resultados semelhantes, mostrando que as poucas diferenças não influenciam na qualidade dos comprimidos, já que os parâmetros foram cumpridos;

As marcas D e E estavam fora dos limites especificados para o teste de dureza, representando risco para a saúde da população, já que a fragilidade desses comprimidos pode acarretar em uma perda de princípio ativo, ocasionando falha terapêutica.

5 Referências

BARBOSA, P.; GOMES, D.; MOREIRA, I.; FERNANDES, A.; PEREIRA, O. R. Caracterização do conhecimento e perfil do consumo de ácido acetilsalicílico em utentes de farmácias comunitárias de três localidades do distrito do Porto. In: **Pharmacy Master Symposium 2014**. Instituto Politécnico de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde, 2014.

BIANCHIN, Mariana Domingues et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & saúde coletiva. Rio de Janeiro. Vol. 17, n. 2 (2012), p. 491-498, 2012.** Disponível em: <

<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/49748/000821833.pdf?sequence=1>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: RENAME**. Brasília, 2010. Disponível em: <
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf>

CAMARGO, C. F. A; SÁ, V. B; NOGUEIRA, L. G. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de Referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade/GO. **II Seminário de Pesquisas e TCC da Faculdade União dos Goyazes**, 2011. Disponível em: <
<http://docplayer.com.br/2733967-Estudo-comparativo-de-dipirona-gotas-entre-medicamentos-de-referencia-generico-e-similar-comercializado-na-cidade-de-trindade-go.html>>

DO NASCIMENTO, A. A; CARDOSO, N. A; RODRIGUES, G. A; VASCONCELOS, T. Y. L; MARQUES, F. V. B. S; MENDES, J. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016. Disponível em:<
<http://oaji.net/articles/2016/3425-1469535720.pdf>>

FARMACOPÉIA BRASILEIRA / Brasil. Ministério da Saúde. 5ª ed. Anvisa: Brasília, 2010. Disponível em:<
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>

HAMERSCHLAK, Nelson et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study. **São Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 3, p. 101-104, 2005. Disponível em:<
<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v123n3/a02v123n3.pdf>>

JUNG, M. R. **Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de Hidroclorotiazida 50 mg**. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação

em Farmácia). Centro Universitário Feevale Instituto de Ciência da Saúde Curso de Ciências Farmacêuticas, Novo Hamburgo. 2008.

KOHLER, L. F; NASCIMENTO, H. D; SCHWENGBER, E. D. L; BANDEIRA, Z. M. P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009. Disponível em:<
http://rbfarma.org.br/files/pag_309a315_avaliacao_biofarmacotecnica_227_90-4.pdf>

MELO, E. B; MINNETO, A; VIOLIN, I; BRAGA, R; ANDRADE, E; MARIOT, S; SCHNEIDER, D. S.; L; GODOY, M. F. S; LUCCA, P. S. R. Medicamentos similares e saúde pública: Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farm Bonaer**. 25(3): 344-50, 2006. Disponível em:<
http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/3/LAJOP_25_3_1_4_R39178J80P.pdf>

NÄRVÄNEN, T; LIPSANEN, T; ANTIKAINEN, O; RÄIKKÖNEN, H; YLIRUUSI, J. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal Pharmaceutics**, v.357, p. 132-138, 2008. Disponível em:<
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517308001026>>

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. Disponível em:<
<http://cebrim.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>

SANTOS, D. P. G., **Obtenção e Caracterização de Comprimidos de Captopril 50 mg Via Compressão Direta**. 2012. 28f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012. Disponível em:<
<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2729/1/PDF%20-%20Diego%20Pereira%20Gabriel%20dos%20Santos.pdf>>

VIANNA, C. A., **Prevalência do uso do ácido acetilsalicílico (AAS) como prevenção de doenças cardiovasculares na cidade de Pelotas, RS.** Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2010. Disponível em:< <http://www.epidemiologia.ufpel.org.br/uploads/teses/dissert%20viana.pdf>>

XAVIER, M. P; SOUSA, S. F. de. Análise do teor de ácido acetilsalicílico 100 mg em comprimidos comercializados no município de Gurupi – TO. **Revista Amazônia.** 1(3):35-42, 2013. Disponível em:< <http://www.revistaamazonia.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/517>>