

Centro Universitário de Patos - UNIFIP
 Curso de Medicina
 v. 5, n. 3, jul/ set. 2020, p.66-77.
 ISSN: 2448-1394



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

EVALUATION OF THE MICROBIOLOGICAL QUALITY OF DIPIRONE SAMPLES ORAL SOLUTION *IN USE*

Taires Aparecida Marinho dos Santos
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – PB - Brasil
tairesmarinho@gmail.com

Ana Laura de Cabral Sobreira
 Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – PB - Brasil
lauracabralas@gmail.com

Egberto Santos Carmo
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – PB - Brasil
egberto_santos@yahoo.com.br

Camila Albuquerque Montenegro
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – PB - Brasil
camontenegro2502@gmail.com

Júlia Beatriz Pereira de Souza
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – PB – Brasil
juliabtriz@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo fazer a análise microbiológica do medicamento dipirona (solução oral), armazenados em domicílio, na tentativa de demonstrar a ocorrência de contaminações microbianas devido a hábitos de higiene e manipulação inadequada no preparo das doses dos medicamentos mantidos em residências.

Métodos: Foram realizadas análises microbiológicas em 10 amostras de dipirona líquida, dentro dos seus prazos de validade. Para as contagens de microrganismos aeróbios viáveis e de fungos totais foi realizado Contagem em placas (Método Pour-plate). Para pesquisa específica de patógenos (*Enterobactérias*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Salmonella*) foi seguido os procedimentos estabelecidos na Farmacopéia Brasileira 5^o ed.

Resultados: Foram confirmadas contaminações por bactérias e/ou fungos em 9 amostras, estando todas as contaminações dentro dos padrões estabelecidos. Foi também 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.

Conclusões: 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 e que a presença de *E. Coli* remonta a falta de cuidados básicos de higiene.

Palavras-Chave: Análises microbiológicas. Dipirona. Armazenamento de medicamentos.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to do the microbiological analysis of the drug dipyrone (oral solution), stored at home, in an attempt to demonstrate the occurrence of microbial contamination due to hygiene habits and inadequate handling in preparing the doses of drugs kept in homes.

Methods: Microbiological analyzes were performed on 10 liquid dipyrone samples, within their validity periods. For counting of viable aerobic microorganisms and total fungi, plate singing was performed (Pour-plate method). For specific research of pathogens (Enterobacteria, Pseudomonas, Sthaphylococos and Salmonela), the precedents established in the Brazilian Pharmacopoeia 5th ed.

Results: Contamination by bacteria and/or fungi was confirmed in 9 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.

Conclusions: Based on the results obtained in the microbiological analysis of medicines containing dipyrone, it can be inferred that the preservatives used in the formulations analyzed, were efficient in the experimental conditions of use and that the presence of *E. Coli* goes back to the lack of basic hygiene care.

Keywords: Microbiological analyzes. Dipyrone. Medication storage.

1. Introdução

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.¹

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.^{2,3}

Os 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, é 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.²

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.⁴

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 contém 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.^{5,6}

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.⁷

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.^{8,9}

Conhecidos os hábitos de automedicação da sociedade em geral, 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. Constata-se a necessidade de analisar essas soluções para observar se existem microrganismos patogênicos contaminando-os, e orientar os usuários quanto a forma correta de armazenamento e utilização, para que não corram risco de contaminação ao fazerem uso de medicamentos.

2. Metodologia

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 1.

Quadro 1: 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

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, se transferiu alíquotas para os meios de cultura adequados a contagem do número total de micro-organismo (Figura 1).

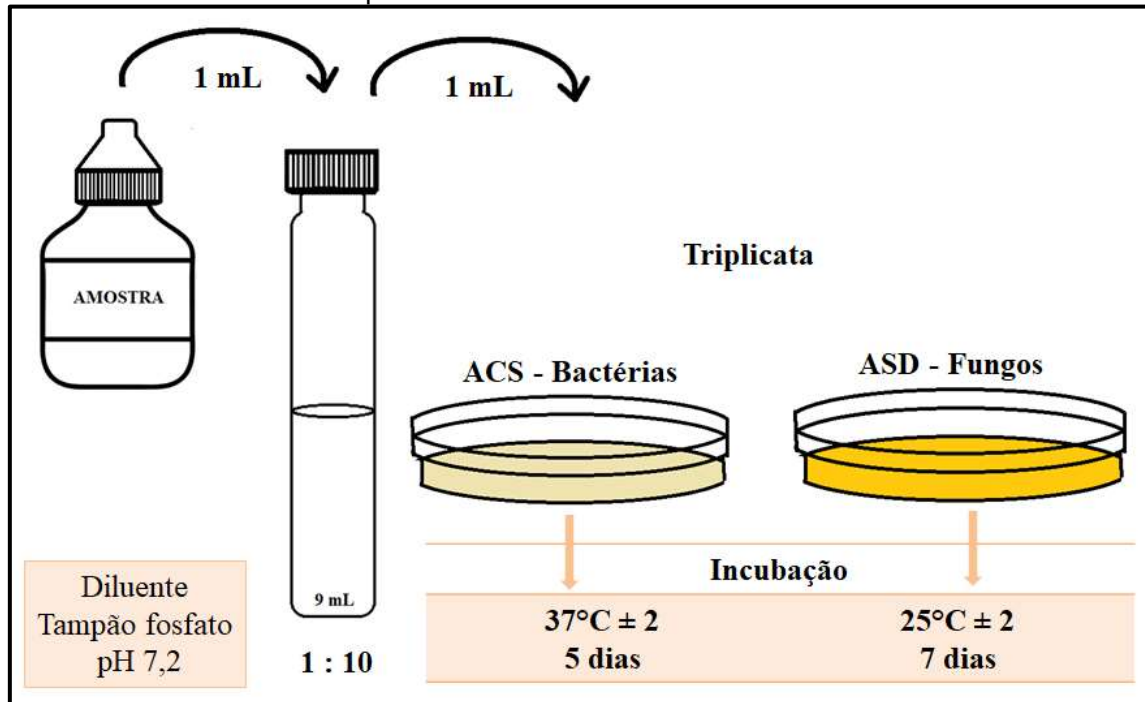
Contagem em placas (Método Pour-plate)

A partir das diluições obtidas no item 2.2, 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 e ágar Sabouraud-dextrose. Para cada placa, adicionou-se 18 mL de meio de cultura, esterilizado e fundido a cerca de 45 °C. Após a solidificação do meio de cultura, incubou-se as placas por 48 a 72 horas entre 35 °C, para bactérias e entre 25 °C por 5 a 7 dias para a contagem de fungos (Figura 1).

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.

Figura 1. Esquema representativo do procedimento para contagem de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona analisadas.



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

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).

Pesquisa de patógenos

Pesquisa de Enterobactérias, *Pseudomonas*, *Staphylococos* e *Salmonela*

Após a contagem dos microrganismos viáveis, foi realizada a pesquisa utilizando meio de cultura seletivo para pesquisa de *Escherichia coli* (Ágar Mac Conkey), *Pseudomonas* (Ágar Cetrimida), *Staphylococos* (Manitol Salgado) e *Salmonela* (Verde Brillhante).

Pesquisa de *Escherichia coli*

Conforme preconizado na FB 5ª Ed. (2010) o meio de enriquecimento para este patógeno 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 e incubadas a 35-37°C durante 24h.

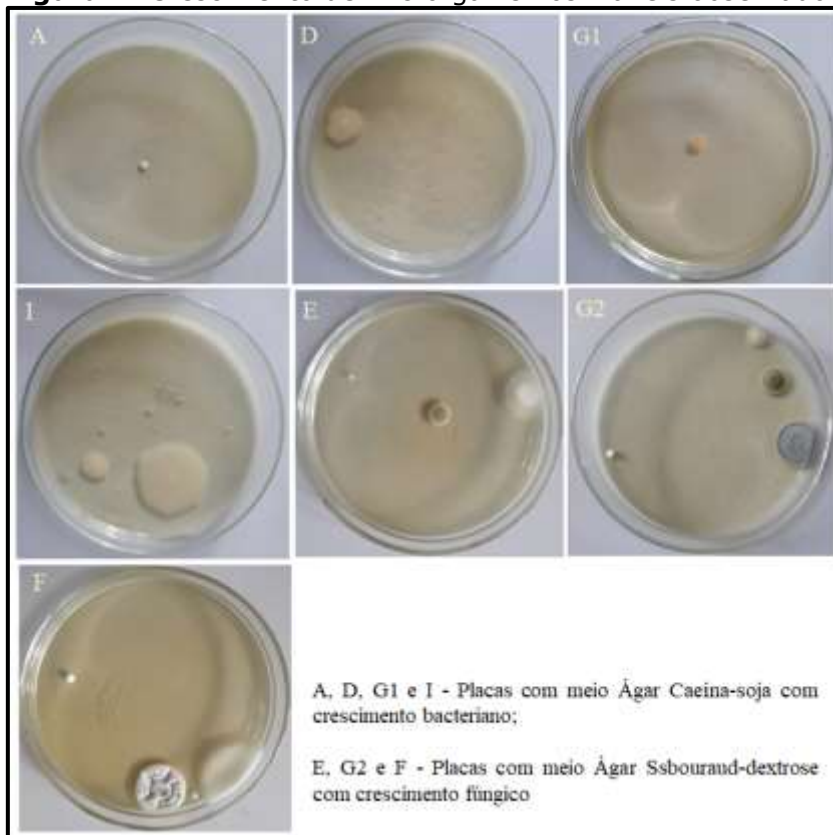
A amostra satisfaz ao ensaio se não se desenvolver colônias de bactérias Gram-negativas em qualquer das placas. No entanto, um crescimento de colônias bem desenvolvidas de bactérias Gram-negativas, geralmente vermelhas ou avermelhadas, indica contaminação que pode ser confirmada através de provas bioquímicas.

3. 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.

Após um período de incubação de 48 a 72 horas com cerca de 35 °C, para bactérias e entre 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 2.

Figura 2. Crescimento de microrganismos viáveis observado nas amostras de dipirona.



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

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 apresentando 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. A contagem geral para bactérias e fungos pode ser observada na tabela 1.

Tabela 1. Número de microrganismos viáveis nas amostras de dipirona.

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

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

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, 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.

Para Sobreira e colaboradores a carga microbiana elevada de um produto não estéril pode levar não somente à sua deterioração, com as mudanças físicas e químicas associadas, bem como a riscos de infecção para o usuário. Assim sendo, os produtos farmacêuticos orais e tópicos, que não são estéreis, devem ser submetidos aos controles da contaminação microbiana.¹⁰

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. 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.⁴

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* (MacConkey), *Pseudomonas* (Ágar cetrímida), *Staphylococcus* (Ágar manitol salgado) e *Salmonella* (Ágar verde brilhante). Após o tempo de incubação verificou-se que as amostras estavam isentas de contaminação por *Salmonella sp.*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

As cinco amostras (A, F, G, I e J) cultivadas no meio Macconkey apresentaram coloração vermelha, sendo indicativo de contaminação por *E. coli*. 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 2, a partir dos resultados das provas bioquímicas (Figura 3), que confirmaram a contaminação por *E. coli* em todas as cinco amostras suspeitas (A, F, G, I, J).

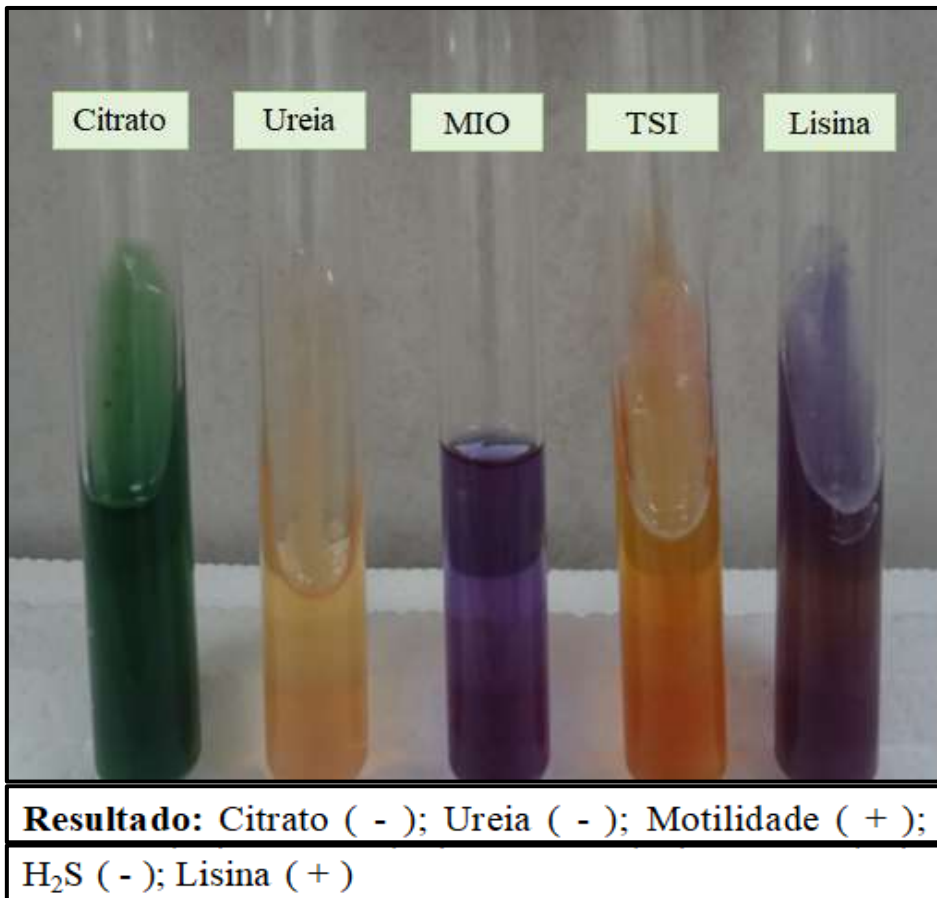
Quadro 2. Resultado de pesquisa de bactérias patogênicas.

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

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

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* (Figura 3).

Figura 3. Provas bioquímicas para a confirmação da presença de *E. Coli*.



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Um estudo realizado por Ferreira e pesquisadores 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.¹¹

Tótolli e pesquisadores 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).¹²

Uma pesquisa realizada em farmácias do município de Campinas-SP avaliou 774 amostras comercializadas de medicamentos não estéreis, destas 77 correspondiam a amostras aquosas de uso oral (xarope, suspensão e solução). Neste total de 774 amostras, 42 estavam em desacordo com os limites estabelecidos pela Farmacopeia,

apresentando contaminação por microorganismos e patógenos, tendo a *Escherichia coli* responsável pela contaminação de 5 amostras e reprovação destas.¹³

Em estudo desenvolvido por Ratajczak e colaboradores que avaliou 1285 produtos não estéreis, somente 24 amostras (1,87%) apresentou não conformidade, destas apenas uma amostra aquosa para uso oral apresentou contagem de bactérias ($4,2 \times 10^4$ UFC/mL).¹⁴

A má higienização das mãos pode causar contaminações por microorganismos 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.¹⁵

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 microorganismos 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.²

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.¹⁶

Diversos estudos disponíveis na literatura analisam o local de preferência e as condições de armazenamento de medicamentos. Balk e colaboradores 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.¹⁷

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.

4. Conclusões

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. Dentre as amostras analisadas, 5 apresentaram contaminação bacteriana e 8 contaminações 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 aeruginosa* e *Salmonella sp*, mas 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 demonstra que o papel do farmacêutico não está apenas em dispensar o medicamento, mas também, em orientar a população quanto ao armazenamento e manuseio correto destes, pois além de ocorrer a diminuição da atividade terapêutica, pode levar a contaminação dos produtos pela exposição inadequada.

Referências

1. Lima GB, Nunes LCC, Barros JAC. Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo programa saúde da família. *Ciencias & saúde coletiva*; 2010. 15:3517-3522.
2. Resolução nº 1 da ANVISA de 29 de julho de 2005 (BR). Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial da União*. 1 ago 2005.
3. Carvalho JP, Santos AS, Santos AS, Teixeira CS, Nogueira MS. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. *Fármacos & Medicamentos*; 2004. 8:22-27.
4. Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. 2015; 4º ed. São Paulo: Atheneu.
5. Pereira SLG. Alteração de Conservantes no Pós-registro e Possíveis Impactos na Qualidade dos Medicamentos Fabricados no Brasil [dissertação]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/UNESP; 2011. 111 p.

6. Rebello RF. Otimização e verificação dos métodos microbiológicos empregados no controle de qualidade de medicamentos de uso oral [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Fármacos/FioCruz; 2015. 84 p.
7. Schmitt PO. Influência de excipientes farmacêuticos sobre a eficácia de sistemas conservantes [dissertação]. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí; 2015. 91 p.
8. Serafim EOP *et al.* Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. *Revista Brasileira de ciências farmacêuticas*. 2007; 43:127-135.
9. Baumer JD, Retzlaff FA, Krug S, Zétola M, Bazzo GC. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. *Farmácia & Ciência*. 2011; 2:10-22.
10. Sobreira ALC, Costa DA, Carmo ES, Souza JBP. Aspectos legais e qualidade de um produto fitoterápico à base de graviola (*Annona muricata* Linn). *Infarma-Ciências Farmacêuticas*. 2019; 31:305-316.
11. Ferreira BCA, Novais EB, Ribeiro RBC, Fernandes KCF. 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*. 2014; 7:109-120.
12. Tótolli EG, Salgado HRN, Moreno AH. Verificação da qualidade microbiológica de medicamentos contendo paracetamol encontrados em algumas residências de Américo Brasiliense/SP. *Revista Uniara*. 2011; 4:37-49.
13. Vieira NR, Oliveira WV, Almeida JFM. Controle de qualidade microbiológica de produtos não estéreis. *Brazilian Journal of Development*. 2020; 6:2889-2901.
14. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Sawicka P, Długaszewska J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015; 23:303-307.
15. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller M. A. *Microbiologia Médica*. 2014; 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
16. Almeida RM, Santos TC, Palasson RR, Cabral MC, Liberto MIM. Higienização das mãos: Questão de educação, saúde e cidadania. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2017; 40:206-215.
17. Balk RD, Torres OM, Barbosa TM, Gollino GP, Chies LFS. Avaliação das condições de armazenamento de medicamento em medicamentos em domicílios do município de Uruguaiana- RS. *Saúde (Santa Maria)*. 2015; 41:233-240.