

VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE CETILPIRIDÍNIO EM ENXAGUANTE BUCAL FABRICADO EM UMA INDÚSTRIA DE PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL

ROCHA, Erlando Sérgio da¹
RU 2817114
MACHADO, Fábio²

RESUMO

O cloreto de cetilpiridínio (CPC) é uma substância que pertence ao grupo dos compostos catiônicos quaternários de amônio que possui atividade antimicrobiana atuando em bactérias gram-positivas, alguns gram-negativos e leveduras. No entanto, uso prolongado desta substância pode causar sensação de queimadura, descoloração dentária, ulceração recorrente, aumento da formação e acumulação de cálculo, caso não esteja em concentrações entre 0,045% e 0,1% , faixa qual considera-se ser seguro e eficaz para uso em enxaguatórios bucal. Diante disto, esta pesquisa teve como objetivo realizar a validação do método analítico de Volumetria de Precipitação para o doseamento do Cloreto de Cetilpiridínio (CPC) em enxaguantes bucal, visto a escassez de métodos padrão de referência nas literaturas farmacopeica brasileira, para procedimento no controle de qualidade físico-químico em indústrias de produtos de higiene bucal. Como metodologia utilizou-se a pesquisa quantitativa, de campo, do tipo experimental, executada em laboratório específico, no município de Fortaleza- CE. Os resultados obtidos na pesquisa demonstraram que o método analítico proposto atende as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados alcançados nas análises de doseamento do CPC, apresentando precisão, exatidão, linearidade e robustez. O método de análise por Volumetria de precipitação permitiu também, uma rápida detecção e quantificação do princípio ativo, demonstrando ser de fácil execução, baixo custo, relativamente rápido e pouco poluente.

Palavras-chave: Validação. Cloreto de Cetilpiridínio. Volumetria de Precipitação.

1 INTRODUÇÃO

O cloreto de cetilpiridínio (CPC) é uma substância que pertence ao grupo dos compostos catiônicos quaternários de amônio que tem eficácia demonstrada no aumento da atividade antimicrobiana quando incorporado em produtos de higiene

¹ Aluno do Centro Universitário Internacional UNINTER. Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso. Julho - 2021.

² Professor Orientador no Centro Universitário Internacional UNINTER.

oral, agindo em bactérias gram-positivas, alguns gram-negativos e leveduras (SANTOS, SIMPLÍCIO & FEITOSA, 2021).

A ação antimicrobiana dessa substância está relacionada com a ligação entre cargas elétricas positiva da substância e a negativa das células bacterianas, que modifica a barreira osmótica da membrana celular, aumentando a permeabilidade celular, agindo com eficácia na redução de biofilme bacteriano (DO MONTE, 2019).

Promovendo desta forma, muitos benefícios com a utilização dos anti-sépticos bucais que contém CPC, tais como a diminuição das bactérias causadoras do mau hálito, da gengivite, da cárie e das placas bacterianas, já que estes atuam onde as escovas não alcançam como também, permanecem por um tempo mais longo, por não ser enxaguado depois de seu uso (COSTA, RIBEIRO & GUTMANN, 2012).

Atualmente, o mercado brasileiro possui uma ampla quantidade de marcas comerciais de enxaguantes bucais que contém o CPC em sua formulação, quais são amplamente aceitáveis pelos consumidores, em função do baixo custo, fácil acesso e de apresentarem resultados satisfatórios imediatos no controle de biofilme (DO MONTE, 2019).

Em virtude desta eficácia, a indústria de produtos de higiene pessoal aderiu o CPC com insumo ativo na formulação de enxaguantes bucal qual, de acordo com a Food and Drug Administration (FDA), é classificado como classe I em eficácia e segurança. Ou seja, para concentrações entre 0,045% e 0,1% o CPC é considerado seguro e eficaz para uso em enxaguatórios bucal. No entanto, o uso prolongado desta substância pode causar sensação de queimadura, descoloração dentária, ulceração recorrente, aumento da formação e acumulação de cálculo, manchas amarronzadas nos dentes, além de alteração no paladar (PIRES, 2020).

Portanto, é necessário que as indústrias fabricantes de enxaguantes bucal que contenha o CPC como insumo ativo, realize o doseamento antes de o produto ser distribuído para venda.

Visto esta necessidade, a problemática da pesquisa partiu da seguinte pergunta: “O método de Volumetria de Precipitação é eficaz para uma indústria de produtos de higiene pessoal realizar o doseamento do Cloreto de Cetilpiridínio em enxaguante bucal?”

Pois, para que a determinação da concentração de CPC seja realizada de forma eficaz é necessária a implantação de um método analítico validado qual atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos

resultados, justificando-se a importância deste artigo, visto a escassez de métodos padrão de referência nas literaturas farmacopeica brasileira, para procedimento no controle de qualidade físico-químico em indústrias de produtos de higiene bucal.

Portanto, este estudo teve como objetivo principal realizar a validação do método analítico de Volumetria de Precipitação para o doseamento do Cloreto de Cetilpiridínio em enxaguante bucal, sendo os objetivos específicos avaliar a especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez do método analítico em questão.

Como metodologia utilizou-se a pesquisa quantitativa, de campo, do tipo experimental, executada em laboratório específico, no município de Fortaleza- CE, qual atendeu as demandas do método avaliado. Empregou-se a validação concorrente, ou seja, uma adesão de metodologia de um procedimento similar a outro previamente validado, utilizando como referência o levantamento bibliográfico realizado na Farmacopéia Americana XXXVII - USP 37, 2014.

Para realização das análises foi utilizado amostras de enxaguante bucal contendo Cloreto de Cetilpiridínio 0,05% manipulados pelo laboratório credenciado com diferentes concentrações, que variam de 80-120 % do teor declarado no rótulo.

A autorização legal não se aplicou a este estudo, uma vez que a pesquisa foi realizada apenas em bancada e o produto não foi testado em humanos e/ou em animais.

2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE CETILPIRIDÍNIO EM UM ENXAGUANTE BUCAL

Em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA revogou a RDC nº 134/2001 com a publicação da RDC nº 210/2003, qual instituiu a classificação e os critérios de avaliação dos itens descritos no roteiro de inspeção para fabricantes de medicamentos com base no potencial de risco na qualidade e segurança inerentes ao processo produtivo, confirmando a obrigatoriedade da validação de métodos analíticos (STÁVALE, LEAL & FREIRE, 2021)

Conforme a RDC 210 de 2003, que se refere às boas práticas de fabricação, validação é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados, sendo complementada ainda pela RDC 899 de 2003, qual enfatiza que

validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados, qual deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão e robustez adequada à análise (BRASIL, 2003).

Os procedimentos do controle de qualidade físico-químico e microbiológico de cosméticos, que tem como finalidade comprovar a conformidade ou não do produto, segundo as especificações exigidas, devem ser realizadas por métodos analíticos validados. Pois, a validação assegura a confiabilidade nos resultados obtidos quando amostras são analisadas (BOU-CHACRA & OHARA, 2003).

Neste estudo, o método analítico utilizado para análises de doseamento das amostras contendo CPC, foi adaptado da Monografia Oficial descrita na Farmacopéia Americana 37, volume 02 qual apresenta o método de análise de doseamento por Volumetria de Precipitação (USP 37, 2014).

Assim sendo, este estudo trata-se de uma abordagem experimental, consistindo em uma validação concorrente e prospectiva, realizada durante o estágio de desenvolvimento de um produto, estabelecendo evidência documental de que o método proposto baseia-se em informações geradas durante a implantação do processo de controle de qualidade físico-químico do produto acabado.

Conforme a RDC 166 de 2017:

Validação analítica é a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos (BRASIL, 2017 pág 03).

A legislação define ainda que no caso de metodologia analítica não descrita em farmacopéias ou protocolos oficiais, devidamente reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, o método será considerado validado, desde que sejam avaliados os parâmetros de especificidade e seletividade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão e robustez (BRASIL 2017).

O método de análise avaliado nesta pesquisa, a Volumetria, refere-se à análise química quantitativa efetuada pela determinação do volume de uma solução, cuja concentração é exatamente conhecida (solução padrão), que reage quantitativamente com um volume conhecido da solução que contém a substância a

ser determinada. Assim sendo, a volumetria de Precipitação fundamenta-se em reações químicas em que, no ponto de equivalência, se formam quantitativamente produtos pouco solúveis –precipitados (BUCKERIDGE, 2016).

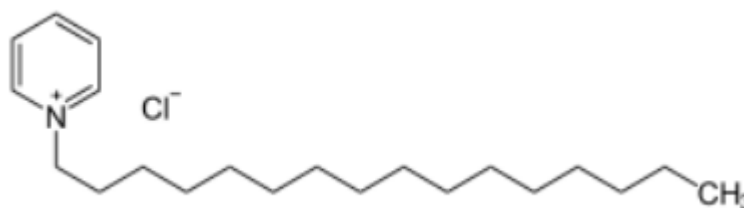
2.1 PARTE EXPERIMENTAL

O método analítico de Doseamento aplicado para as análises das amostras do enxaguante bucal contendo CPC foi adaptado da Farmacopéia Americana XXXVII, volume 2, ano 2014, página 2272, qual aponta o método de Volumetria de Precipitação como a técnica padrão para o doseamento do insumo farmacêutico ativo Cloreto de Cetilpiridínio.

Como titulante, foi empregado o tetrafenilborato sódico, solução amplamente utilizado em reações de precipitação para análise de alcalóides, aminas protonizadas e sais de amônio quaternário, como também em íons de amônio, potássio e prata (ROSA, 2017).

Neste experimento, o CPC - um sal de amônio quaternário – figura 01, reage com o indicador, o azul de Bromofenol (corante aniônico), formando complexo azul, solúvel em clorofórmio e este complexo colorido reagirá com Tetrafenilborato sódico para formar composto insolúvel. O desaparecimento da cor azul indica o fim da reação.

Figura 01. Composição química do Cloreto de Cetilpiridínio



Fonte: MAROTTA-OLIVEIRA & MARCHETTI, 2011.

Os ensaios foram realizados em triplicatas e os resultados descritos em gráficos e tabelas foi a média das leituras obtidas. Para adaptação do procedimento analítico, calculou-se primeiramente o valor da concentração de 0,045% e 0,1%,

visto que este são os valores considerados seguro e eficaz para uso em enxaguatórios bucal.

Inicialmente, foram preparadas amostras de enxaguante bucal com diferentes concentrações de CPC baseadas no valor declarado (0,05g/100mL), das quais deveriam ser preparadas com 10% e 20% acima do teor declarado e a 10% e 20% abaixo do valor declarado, conforme tabela 01.

Tabela 01- Amostras com variações de concentração de CPC

AMOSTRAS	CONCENTRAÇÃO	PERCENTUAL
Amostra 01	0,040g/100mL	20% abaixo do VD
Amostra 02	0,045g/100mL	10% abaixo do VD
Amostra 03	0,050g/100mL	Valor declarado (VD)
Amostra 04	0,055g/mL	10 % acima do VD
Amostra 05	0,060g/mL	20% acima do VD

Fonte: autor da pesquisa

Procedimento padrão

As amostras foram preparadas rigorosamente no mesmo no laboratório de análise, onde ocorreram as demais etapas do processo de validação.

Para procedimento padrão de realização da análise, pipetou-se, volumetricamente, 50ml da amostra e transferiu-se para o erlenmeyer. Adicionou-se 10ml de Clorofórmio e agitou-se, rodando o erlenmeyer. Acrescentou-se 0,4 ml de solução de Azul de bromofenol (0,1:200) e 5ml de uma solução de bicarbonato de sódio (0,42:100) recém preparado. Titulou-se a preparação com Tetrafenilborato de sódio 0,02 Mol/L, até que a coloração azul desapareça da camada clorofórmica. Adicionou-se as últimas porções do Tetrafenilborato de sódio gota a gota, agitando a preparação vigorosamente após cada adição.

Conforme a USP 37, cada mL de Tetrafenilborato de sódio 0,02 Mol/L, equivale a 6,800mg de CPC, assim sendo calculou-se o teor de CPC na amostra como segue:

$$\text{Cloreto de Cetilpiridínio (g/100ml)} = \frac{Vg \times Fc \times 0,00680 \times 100}{50}$$

$$\text{Valor rotulado (\%)} = \frac{g/100ml \times 100}{0,05}$$

Onde: Vg é o volume de Tetrafanilborato de sódio (0,02 Mol/L) gasto na titulação da amostra e Fc é o fator de correção do Tetrafanilborato de sódio (0,02 Mol/L).

A validação do método foi realizada em termos de especificidade/seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez, conforme legislação vigente.

2.1.1 Especificidade/Seletividade

Neste estudo, para que fosse garantido que os resultados encontrados de concentração não fossem afetados por possíveis interferentes, como por exemplo, impurezas, produtos de degradação ou componentes da matriz, foi realizado testes em branco, que correspondem à análise da formulação sem o ativo CPC.

Preparou-se três amostras de teste em branco e mediu-se 3 vezes cada. O método apresenta especificidade quando o resultado das análises do teste em branco é zero, isto é, o produto titulado é exclusivamente o princípio ativo.

2.1.2 Linearidade

Preparou-se 5 níveis de solução de análise em concentrações distintas, conforme preparo das soluções de análises descrito na tabela 01, medindo três vezes cada amostra.

Foi elaborada uma curva de calibração onde os eixos foram: concentração esperada X concentração encontrada, utilizando o Excel como ferramenta para criação do gráfico.

Conforme a RDC 166 de 2017, o método apresenta linearidade quando o coeficiente de correlação estiver acima de 0,99 (BRASIL, 2017).

2.1.3 Precisão

Foi realizado uma série de 6 determinações da solução de análise a 100% no mesmo laboratório, em dias distintos, por analistas diferentes. Conforme a resolução utilizada para embasamento da pesquisa, a precisão de um método é avaliada através do desvio padrão e/ou coeficiente de variação das medidas obtidas, onde o coeficiente de variação não deve ultrapassar 2%. Calculado através da fórmula:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100$$

Onde, *DP* é o desvio padrão e *CMD* é a concentração média determinada.

Ainda, conforme a RDC 899/2003

O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5% (BRASIL, 2003, 2.5.3 pág. 4).

No entanto, nesta pesquisa, considerou-se uma margem menor, ou seja, não admitindo valores superiores a 2%.

2.1.4 Exatidão

A exatidão foi verificada adicionando-se quantidades conhecidas do princípio ativo a formulação placebo em 3 concentrações diferentes: 80, 90, 100, 110 e 120 %, cobrindo a faixa especificada no enxaguante bucal, calculado através da fórmula:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

2.1.5 Robustez

Segundo a RDC 899 de 2003, a robustez de um método é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos, ou seja, indica sua confiança durante o uso normal.

Para esta análise, foi realizado o método analítico em estudo, durante dias diferentes, por analistas diferentes com variação de quantidade de indicador (Azul de bromofenol), de Bicarbonato de sódio e Clorofórmio na titulação.

2.3 RESULTADOS E DISCURSSÃO

Na observação da especificidade do método, verificou-se que não há interferência dos excipientes da formulação do enxaguante bucal com o princípio ativo do mesmo (CPC), independente da sua concentração, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 2.

Tabela 02. Resultados da Especificidade do método de Precipitação na análise de Determinação do teor de CPC em enxaguante bucal

Concentração (g/100 ml)	Placebo (%)	Amostra (%em relação V.R)	
0,040	0	80,20	80%
0,040	0	80,20	
0,040	0	80,20	
0,050	0	100,60	100%
0,050	0	100,60	
0,050	0	100,60	
0,060	0	119,60	120%
0,060	0	119,60	
0,060	0	119,60	

Fonte: dados da pesquisa

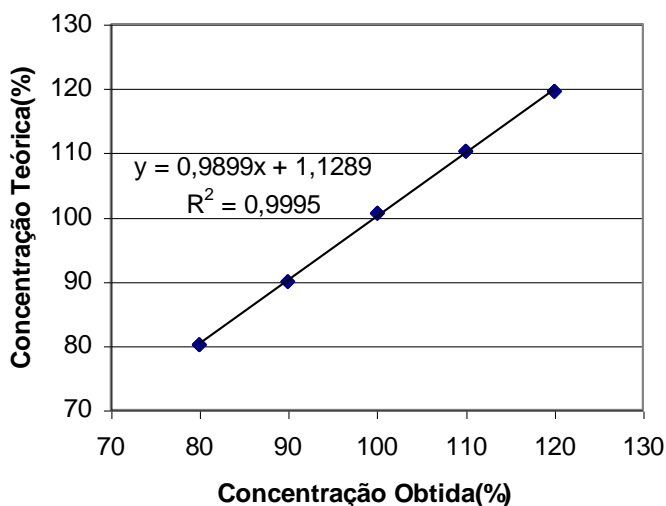
Para Brito e colaboradores (2003), o termo especificidade, muitas é vezes empregado como sinônimo de seletividade, pois define a capacidade do método em detectar o analito de interesse na presença de outros componentes da matriz, já a seletividade refere-se à capacidade de detecção de substâncias.

Neste estudo, constatou-se que em todas as titulações realizadas nas amostras em branco (placebo) o resultado foi zero e nas amostras com concentrações distintas, com variação entre 80-120%, os resultados foram dentro do limite de aceitação, mostrando que o método é seletivo e específico.

Nos resultados da análise da linearidade, exposto no Gráfico 01, obteve-se um coeficiente de correlação (r) de 0,9995, apresentando, portanto, uma correlação

quase perfeita, ou seja, os valores crescem no mesmo sentido e estão muito próximos de 1. A variação Y em função X pode ser aplicada pelo método linear, onde Y: 0,9899 e X: 1,1289.

Gráfico 01. Resultado da análise de Linearidade do método de Precipitação na análise de Determinação do teor de CPC em enxaguante bucal



Fonte: dados da pesquisa

A precisão do método titulométrico foi avaliada através do desvio-padrão (DP) e do coeficiente de variação (CV) conforme a Tabela 3.

Tabela 03. Resultados da análise de Precisão do método de Precipitação na análise de Determinação do teor de CPC em enxaguante bucal

Amostra	Analista A	Analista B	Analista A	Analista B
	Dia 01	Dia 01	Dia 02	Dia 02
A1	100,6	100,6	100,6	100,6
A2	100,6	100,6	100,6	100,6
A3	100,6	100,6	100,6	100,6
Média	100,6	100,6	100,6	100,6
Mínimo	100,6	100,6	100,6	100,6
Máximo	100,6	100,6	100,6	100,6
DP	0,00	0,00	0,00	0,00
CV	0,00	0,00	0,00	0,00

Fonte: dados da pesquisa

Os resultados expostos na tabela acima, mostram que o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (VC), foram iguais a zero, ou seja, não ultrapassaram os valores exigidos na legislação, sendo, portanto, um método preciso.

Os resultados da análise de exatidão do método de volumetria de Precipitação das amostras de enxaguantes bucal contendo CPC foram descritos na tabela 04, determinados através da fórmula descrita na metodologia.

Tabela 04. Resultados da análise de Exatidão do método de Precipitação na análise de Determinação do teor de CPC em enxaguante bucal

A M O S T R A	CONCENTRAÇÃO DAS AMOSTRAS									
	0,040 g (80% VR)		0,045g (90% VR)		0,050g (100% VR)		0,055g (110% VR)		0,060g (120% VR)	
	Concentração Obtida (g/100ml)	Valores da Exatidão (%)	Concentração Obtida (g/100ml)	Valores da Exatidão (%)	Concentração Obtida (g/100ml)	Valores da Exatidão (%)	Concentração Obtida (g/100ml)	Valores da Exatidão (%)	Concentração Obtida (g/100ml)	Valores da Exatidão (%)
A 1	0,0401	100,25	0,0449	99,77	0,0503	100,60	0,0551	100,18	0,0598	99,66
A 2	0,0401	100,25	0,0449	99,77	0,0503	100,60	0,0551	100,18	0,0598	99,66
A 3	0,0401	100,25	0,0449	99,77	0,0503	100,60	0,0551	100,18	0,0598	99,66

Fonte: dados da pesquisa

Percebeu-se que os valores do resultado da exatidão do método ficaram entre 99,66-100,25%, ou seja, o método se mostrou ser preciso e exato.

Quando o método Titulométrico foi submetido à aplicação do atributo robustez, mudança da quantidade de Azul de bromofenol, quantidade de Bicarbonato de sódio e quantidade de Clorofórmio usada na titulação, verificou-se que não ocorreu variação significativa na quantificação do princípio ativo na suspensão quando da inserção de pequenas e deliberadas mudanças, conforme descrito abaixo na tabela

Tabela 05. Resultado da Robustez do método de Precipitação na análise de Determinação do teor de CPC em enxaguante bucal

Bicarbonato de sódio	3ml	5ml	7ml
Teor 1	100,60%	100,60%	100,60%
Teor 2	100,60%	100,60%	100,60%
Média	100,60%	100,60%	100,60%
Azul de bromofenol	0,2ml	0,4ml	0,6ml
Teor 1	100,60%	100,60%	100,60%
Teor 2	100,60%	100,60%	100,60%
Média	100,60%	100,60%	100,60%
Clorofórmio	8ml	10ml	12ml
Teor 1	100,60%	100,60%	100,60%
Teor 2	100,60%	100,60%	100,60%
Média	100,60%	100,60%	100,60%

Fonte: dados da pesquisa

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados obtidos, comprovou-se que o método analítico proposto atende as exigências das aplicações analíticas e os critérios de aceitação conforme a ANVISA, apresentando precisão, exatidão e linearidade, corroborando a eficácia e reprodutibilidade do método de Volumetria de Precipitação, para determinação do teor de Cloreto de Cetilpiridínio 0,05g/100ml, na faixa de aceitação de 80 a 120%.

O método de análise por Volumetria de precipitação permitiu também, a confiabilidade dos resultados obtidos, uma rápida detecção e quantificação do princípio ativo, demonstrando ser de fácil execução, baixo custo, relativamente rápido e pouco poluente.

Assim sendo, o objetivo do estudo foi alcançado e atendeu a necessidade de validação de um método analítico para que indústrias fabricantes de enxaguantes bucais que contenha o CPC como insumo ativo, possam se reportar para embasamento de pesquisa.

REFERÊNCIAS

BOU-CHACRA, Nádya Araci e OHARA, Mitsuko Taba. **Validação de método para avaliação da qualidade sanitária de preparação cosmética de base lipófila. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** 2003, v. 39, n. 2, pp. 185-194. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-93322003000200009>>. Epub 30 Mar 2009. ISSN 1516-9332. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322003000200009>. Acesso em: 24 Junho 2021.

BRASIL. Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. **Aprova o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a fabricação de medicamentos.** Órgão emissor: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/210.pdf. Acesso em: 10 de Maio 2021.

BRASIL. **Resolução RDC nº 166, de 24 de Julho de 2017.** Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Órgão emissor: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412. Acesso: 28 de Maio 2021.

BRASIL. Resolução- RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. **Aprova o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.** Órgão emissor: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html. Acesso em: 17 de Maio 2021.

BRITO, Natilene Mesquita; AMARANTE JUNIOR, Ozelito Possidônio De; POLESE, Luciana; RIBEIRO, Maria Lúcia; **Validação De Métodos Analíticos: Estratégia E Discussão. Pesticidas: R.Ecotoxicol. e Meio Ambiente,** Curitiba, v. 13, p. 129-146, jan./dez. 2003.

BUCKERIDGE, Yara Maria. **Métodos de doseamento dos fármacos inscritos nos mais recentes códigos oficiais.** 2016. 74 f. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia-Bioquímica) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/145391>>. Acesso em: 20 de junho.

COSTA, Ana Leticia Gutmann; RIBEIRO, Joseane; GUTMANN, Ana Paula. Avaliação dos efeitos benéficos e prejudiciais á saúde bucal pelo uso contínuo de enxaguantes bucais. **PRÁTICAS EM INICIAÇÃO**, p. 25. Londrina, 2012. Disponível em:<https://www.unifil.br/portal/images/pdf/documentos/livros/iii-simposio-de-iniciacao-cientifica.pdf#page=26> Acesso em: 23 de Maio 2021.

DO MONTE, Aglaeide Kelly Bezerra. **Análise e classificação dos enxaguantes bucais disponíveis no mercado brasileiro.** Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte. 2019. Disponível em: <https://unileao.edu.br/repositoriobibli/tcc/ANA%20L%C3%8DDIA%20RAMOS%20ALVES.pdf>. Acesso em: 23 de Maio 2021.

MAROTTA-OLIVEIRA, Samantha Sant'Anna; MARCHETTI, Juliana Maldonado. Determinação de heparina fracionada em preparações farmacêuticas utilizando turbidimetria. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1063-1067, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/RQFQsYR8GmM3yFJJ57hD6Tn/?lang=pt>. Acesso em: junho 2021.

PIRES, Ana Catarina Morais. **Efeito da introdução de um elixir com flúor e cloreto de cetilpiridínio após a escovagem, na redução da placa bacteriana e da gengivite**. Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Dentária. Tese de mestrado. 2020. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/46433/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o_MIMD_AnaCatarinaPires_2019-2020.pdf. Acesso: 07 de Maio 2021.

ROSA, Gilberto Marques. **Análise Volumétrica ou Titrimétrica** .2017. Disponível em: https://www.academia.edu/7896300/An%C3%A1lise_Volum%C3%A9trica_ou_Titrim%C3%A9trica. Acesso: Abril 2021

SANTOS, Tainã Figueiredo; SIMPLÍCIO, Elys Cristina; FEITOSA, Alfredo Carlos Rodrigues. EXPECTRO DE AÇÃO E EFEITOS ADVERSOS DOS COLUTÓRIOS BUCAIS MAIS UTILIZADOS. **IX Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**.v.6. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Controle%20Qualidade/Downloads/4449-13964-1-PB.pdf>. Acesso: 07 de junho 2021.

STÁVALE, Monique Collaço de Moraes, LEAL, Maria da Luz Fernandes e FREIRE, Marcos da Silva. **A evolução regulatória e os desafios na perspectiva dos laboratórios públicos produtores de vacinas no Brasil**. Cadernos de Saúde Pública. v. 36, n. Suppl 2, e00202219. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00202219>>. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00202219>. Acessado: 24 Junho 2021.

UNITED States Pharmacopeia USP. **National Formulary**. 37^a edição. volume 2. Rockville, 2014. página 2272.