

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

PATRÍCIA DA SILVA VINHÁTICO

**O emprego das Técnicas Voltamétricas no Controle de Qualidade do
Paracetamol em Formulações Farmacêuticas: Uma Revisão de Literatura**

Barreiras – BA

2022

PATRÍCIA DA SILVA VINHÁTICO

O emprego das Técnicas Voltamétricas no Controle de Qualidade do Paracetamol em Formulações Farmacêuticas: Uma Revisão de Literatura

Revisão de Literatura apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Oeste da Bahia como requisito parcial de avaliação na disciplina de TCC II.

Orientador: Prof. Dr. Jonatas Gomes da Silva

Co-orientadora: Prof. Dra. Giovanna Damasceno Sousa

Barreiras – BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

V776 Vinhático, Patrícia da Silva.

O emprego das técnicas voltamétricas no controle de qualidade do paracetamol: Uma revisão de literatura. / Patrícia da Silva Vinhático. – 2022.

25f.

Orientador: Prof. Dr. Jonatas Gomes da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Indústria Farmacêutica. 2. Controle de Qualidade. 3. Paracetamol. I. Silva, Jonatas Gomes da. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 338.4761519

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB

PATRÍCIA DA SILVA VINHÁTICO

**O EMPREGO DAS TÉCNICAS VOLTAMÉTRICAS NO CONTROLE DE
QUALIDADE DO PARACETAMOL EM FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS: Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do Diploma de Graduação no Curso
de Farmácia.

Aprovado em 29 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA:



Documento assinado digitalmente

JONATAS GOMES DA SILVA

Data: 12/07/2022 15:01:12-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

**Prof.(a) Dr. Jonatas Gomes da Silva
(Orientador(a))**



Documento assinado digitalmente

GIOVANA DAMASCENO SOUSA

Data: 11/07/2022 09:32:36-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof.(a) Dr(a) Dra. Giovana Damasceno Sousa (Coorientador(a))

Stefania Neiva

Lavorato:015352246

14

Assinado de forma digital por

Stefania Neiva

Lavorato:01535224614

**Prof.(a) Dr(a) Stefânia Neiva Lavorato
(Membro)**

Paulo Henrique Goncalves

Dias Diniz:06261738416

Assinado de forma digital por Paulo

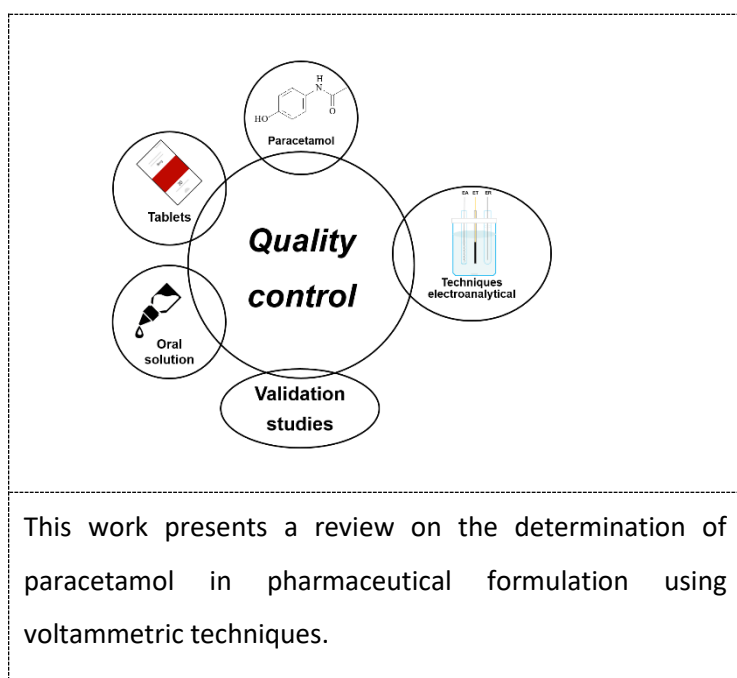
Henrique Goncalves Dias

Diniz:06261738416

Dados: 2022.07.12 15:59:44 -03'00'

Prof.^(a) Dr. Paulo Henrique Diniz
(Membro)

Resumo Gráfico (RG)



**O emprego das Técnicas Voltamétricas no Controle de Qualidade do Paracetamol em
Formulações Farmacêuticas: Uma Revisão de Literatura**

*The use of Voltammetric Techniques in the Dosing of Paracetamol in Pharmaceutical
Formulations: A Literature Review*

Patrícia da Silva Vinhático^a, Giovana Damasceno Sousa^a, Jonatas Gomes da Silva^{b,*}

^aCentro das Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Reitor Edgard Santos, Rua da Prainha,
1326, Morada Nobre, 47.810-047, Barreiras-BA, Brasil

^bNúcleo de Estudos em Eletroanalítica do Oeste da Bahia (NEEOB) da Universidade Federal do
Oeste da Bahia, Campus Reitor Edgard Santos, Rua da Prainha, 1326, Morada Nobre, 47.810-
047, Barreiras-BA, Brasil

*gomes.jonatas@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-9072>

Abstract

Paracetamol is classified as an NSAID of low anti-inflammatory action, over the counter and spread worldwide. It is easily found in several types of medication, whether for acute or chronic pain. The quality control of Paracetamol involves microbiological and physico-chemical tests, recommended by official compendia such as the Brazilian Pharmacopeia, the American and European Pharmacopeia, in addition to ANVISA Resolutions that provide for Good Manufacturing Practices of Medicines. One of the quality control techniques for the dosage of Paracetamol that is already widely used by the pharmaceutical industry is High Performance Liquid Chromatography, which despite obtaining excellent parameters such as specificity and sensitivity, is considered to be expensive, as it requires numerous reagents in large quantities and treatment of samples. The most applied voltammetric techniques, such as Cyclic Voltammetry, Square Wave Voltammetry, Differential Pulse Voltammetry, showed excellent results in studies for the measurement of Paracetamol, presenting high sensitivity and specificity, low quantification limit and wide linear range, thanks to the evolution in the development of working electrodes. Also, they stand out for their cost-effectiveness, little use of reagents, dosing of individual and simultaneous samples with low investment. Given the above, the objective of this review was to investigate the role of voltammetric techniques in the quality control of Paracetamol.

Keywords: **paracetamol**; quality control; pharmaceutical industry; High Performance Liquid Chromatography; voltammetric techniques; Brazilian Pharmacopeia.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) compreendem os medicamentos de venda livre mais utilizados no mundo para o tratamento de processos inflamatórios.¹ Um exemplo é o paracetamol (Figura 1), de ação analgésica (utilizado para combater qualquer tipo de dor) e antipirética (previne ou reduz a febre) sendo encontrado em diferentes formas farmacêuticas (sólida ou líquida), podendo ser comprado como único princípio ativo ou em associação com outros fármacos, como a cafeína, o carisoprodol, o diclofenaco de sódio, mesilato de diidroergotamina, cloridrato de metoclopramida e outros.²⁻³

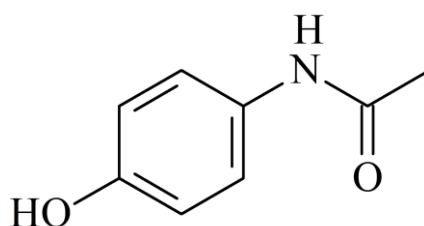


Figura 1. Estrutura química do paracetamol

Os medicamentos são considerados instrumentos importantes na melhoria da saúde, tanto para interromper o processo doença, quanto para a melhora da qualidade de vida.⁴ Com advento da globalização e crescente competitividade no setor, as indústrias farmacêuticas precisaram vencer desafios a fim de se destacar na concorrência do mercado global, para atender a confiança do consumidor, e como consequência a sua satisfação em relação ao produto farmacêutico adquirido.⁵⁻⁶ Com o objetivo de garantir a segurança dos produtos farmacêuticos para uso humano, o controle de qualidade é considerado uma etapa crucial na fabricação de diferentes formulações farmacêuticas e envolve um conjunto de operações como programação, coordenação e execução.⁶ Portanto, as indústrias farmacêuticas precisam adequar-se às determinações impostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como, aos compêndios oficiais como a Farmacopeia Brasileira, e a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de Agosto de 2019, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, que deve acompanhar todas as etapas para obtenção do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até sua descontinuação.⁷

Com o avanço em estudos sobre métodos eletroanalíticos, as técnicas voltamétricas, que são técnicas de pulsos elétricos, aplicados em compostos orgânicos que apresentem eletroatividades, ganham destaques e tem sido aplicadas no doseamento de medicamentos

para determinar parâmetros qualitativos e quantitativos de diversas espécies químicas eletroativas em diferentes matrizes, sendo aplicado também em estudos de análise de águas, análise de contaminantes emergentes em amostras ambientais, análise de combustíveis, entre outros.⁸⁻⁹ Atualmente, com os avanços tecnológicos dessas técnicas, os sistemas eletroquímicos se modernizaram sendo possível produzir resultados semelhantes aos equipamentos mais robustos, assim possuindo como vantagem a questão de ser leves (portáteis) com potencial aplicação *in situ*, além de ser de fácil execução no seu emprego em análises químicas.⁹

Diante o exposto, o objetivo dessa revisão foi demonstrar o emprego das técnicas voltamétricas cíclica, de pulso diferencial e onda quadrada como métodos alternativos no doseamento do paracetamol, em formulações farmacêuticas como único princípio ativo ou em associação, mostrando assim a versatilidade das técnicas voltamétricas no desenvolvimento de métodos eficientes e de baixo custo.

Para a obtenção dos dados para a elaboração da revisão da literatura foi realizado um levantamento bibliográfico no período de 2015 a 2021 sobre a aplicação da Voltametria Cíclica (CV, do inglês *Cyclic Voltametric*), Voltametria de Pulso Diferencial (DPV, do inglês *Voltametric Pulse Diferencial*) e Voltametria de Onda Quadrada (SWV, do inglês *Square Wave Voltammetry*), no doseamento de paracetamol como único princípio ativo ou em associação com outros fármacos.

Paracetamol

Com mais de um século de existência, o paracetamol foi sintetizado por Harmon Northrop Morse em 1878, após surgimento de efeitos tóxicos da Acetanilida e da Fenacetina, sendo sintetizado a partir do grupo nitro o qual é reduzido com zinco metálico, na presença de cloreto de amônio formando o composto N-fenil-hidroxilamina que em seguida é tratado com uma solução de ácido sulfúrico para obtenção do p-aminofenol que sofre acetilação formando o paracetamol (Figura 2) conhecido como acetaminofeno, ou N-acetil-p-aminofenol. Atualmente é o medicamento mais prescrito para crianças e o mais utilizado no mundo para dores aguda e crônica.¹⁰⁻¹¹⁻¹³

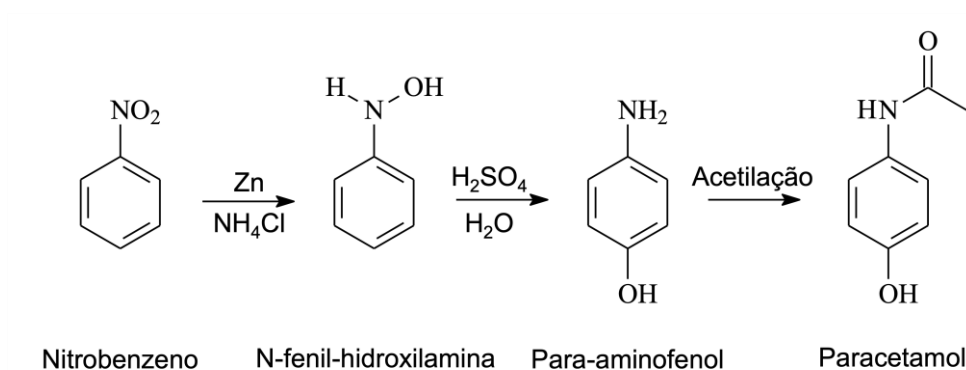


Figura 2. Síntese do paracetamol

O paracetamol é considerado um medicamento seguro dentro das doses recomendadas para o tratamento de dores de cabeça, dos dentes, das costas e dores leves de artrite, bem como na redução da febre.¹⁴ Esse fármaco apresenta-se na forma de pó cristalino branco, sendo solúvel em água quente, álcool e solução aquosa de hidróxido de sódio. O paracetamol possui fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$, estável à temperatura ambiente, luz e umidade.¹⁴⁻¹⁵

O metabolismo do paracetamol é considerado complexo e seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. Nesse artigo, foi considerado que o paracetamol exerça sua função a nível cerebral, com base em estudos recentes,¹³ diferentemente de estudos anteriores que sugeriram que este atuava sobre as Ciclooxygenases (COX-1 e COX-2).¹³⁻¹⁶ No entanto, a explicação mais aceita para justificar essa tese é que o paracetamol requer um ambiente com baixas concentrações de peróxidos nas células, o que não ocorre nos processos inflamatórios.^{12,13-17}

A biodisponibilidade sistêmica do paracetamol é de 75% com meia vida de 1,5 a 2,5 horas.¹⁴ Após a absorção, o Paracetamol sofre biotransformação, principalmente, no fígado, por meio do processo de hidrólise para disponibilização do p-aminofenol, que atravessa a barreira hematoencefálica sendo conjugado com o ácido araquidônico por intermédio da enzima amido hidrolase do ácido graxo (FAAH) formando o seu metabólito ativo, N-araquidonoil-fenolamina, mais conhecido como N-acilfenolamina ou AM404. Dessa forma consegue atuar em receptores cerebrais como no receptor de potencial transitório vanilóide subtipo 1, (TRPV1) além de agir nos receptores canabinóides subtipo 1 (CB1) desencadeando sua ação prolongada na analgesia (Figura 3).¹³

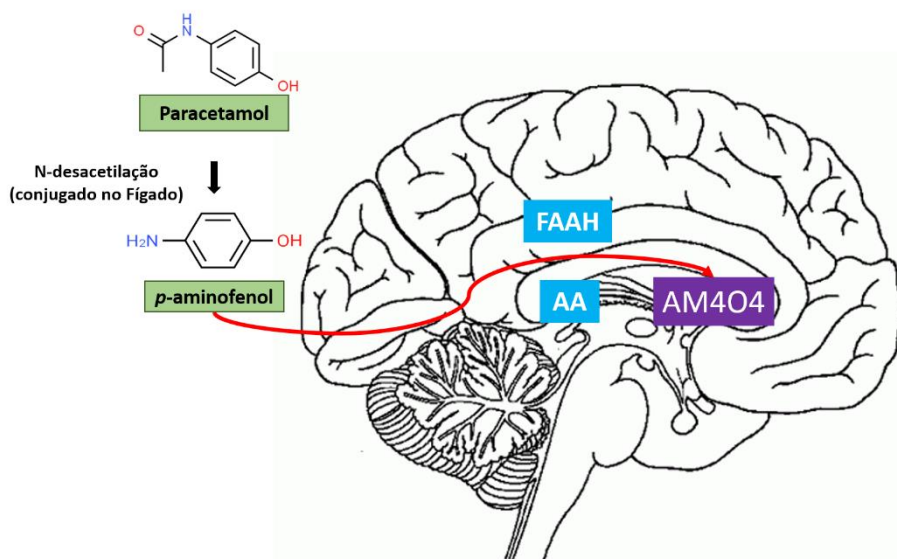


Figura 3. Metabolismo do paracetamol

Amido Hidrolase do Ácido Graxo (FAAH); Ácido Araquidônico (AA); N-acilfenolamina (AM404);

Controle de qualidade do Paracetamol

Dentre as atribuições do controle de qualidade numa indústria de medicamentos e correlatos, estão: desenvolver; alterar; e constituir metodologias analíticas; e operações laboratoriais; bem como realizar estudos internos de validação de métodos; monitorar os aparelhos analíticos; emitir certificados de análises e laudos analíticos; desenvolver e aplicar programas internos de auditorias; de documentações e organizacionais; além de determinar especificações de todos os produtos utilizados na linha de produção (matéria-prima, material de embalagem, produtos intermediários e os finais).⁶

Durante o processo de fabricação são necessários diversos ensaios que controlam a qualidade, a partir dos insumos farmacêuticos ativos (IFA), matérias-primas utilizadas, até o produto final, onde inspeciona-se desde a embalagem até a concentração exata dos princípios ativos. Esses ensaios podem compreender testes microbiológicos e físico-químicos (Figura 4).⁶⁻

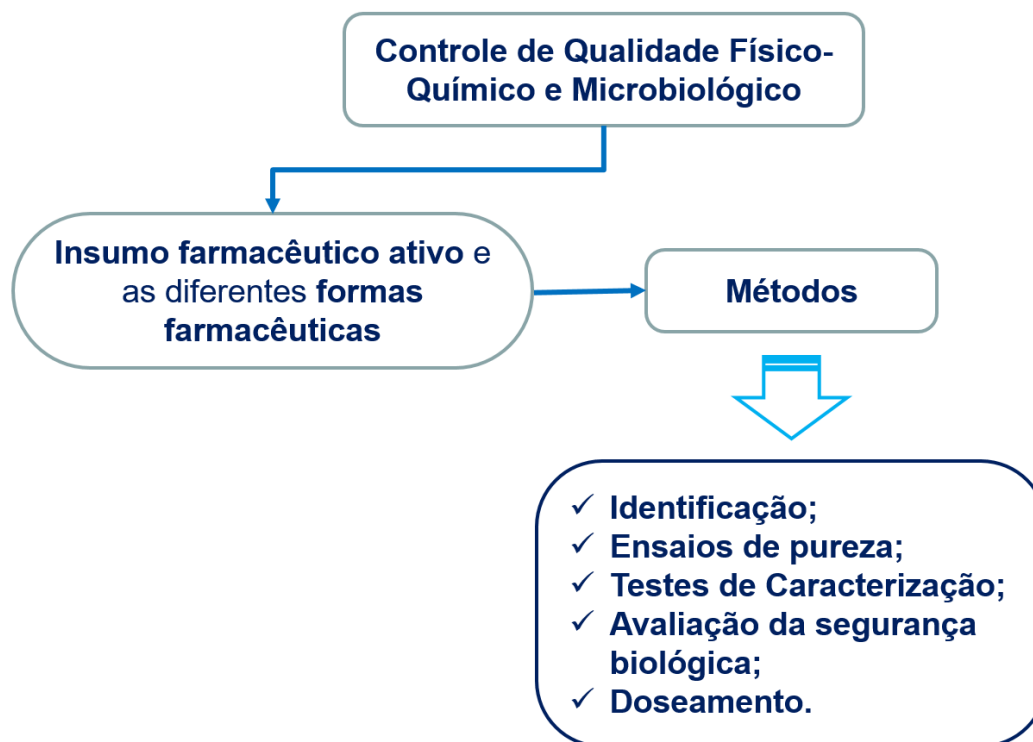


Figura 4. Controles de qualidade Físico-Químico e Microbiológico para a certificação do produto final obtido na indústria farmacêutica

A Farmacopeia Brasileira, é um compêndio farmacêutico nacional que estabelece os parâmetros de exigências para o enquadramento das indústrias para alcançar a qualidade necessária dos produtos.¹⁸ Ela traz métodos específicos para cada IFA e especialidade farmacêutica, tanto para o controle microbiológico quanto para o controle físico-químico.¹⁸

Os métodos convencionais recomendados pelos compêndios oficiais para a determinação de medicamentos contendo paracetamol podem também seguirem as orientações das Farmacopeias Europeia (*European Pharmacopeia*) e Americana (*United States Pharmacopeial Convention - USP*), que incluem as técnicas de Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).^{15-19,20} Na Tabela 1, abaixo, é possível observar os testes exigidos pela Farmacopeia Brasileira para atestar a qualidade do paracetamol, considerando o IFA e as formas farmacêuticas.

Tabela 1. Testes descritos na Farmacopeia Brasileira¹⁵⁻¹⁸ para o controle de qualidade do IFA, comprimido e solução oral do paracetamol

MÉTODOS GERAIS	INSUMO FARMACÊUTICO	COMPRIMIDO	SOLUÇÃO ORAL
IDENTIFICAÇÃO	Espectro de Absorção no Infravermelho / Espectro de Absorção no Ultravioleta/ Cloreto férrico	Espectro de Absorção no Infravermelho/Presença de Precipitado com Ácido Clorídrico/ Temperatura de fusão	Espectro de Absorção no Ultravioleta/ Cromatografia em camada delgada
ENSAIO DE PUREZA			
pH	Determinação Potenciométrico do pH	-	Determinação Potenciométrico do pH
SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS (4-aminofenol/ 4-nitrofenol/ cloroacetanilida/ p-cloroacetanilida	CLAE	Cromatografia em camada delgada/ CLAE	CLAE
LIMITE DE 4- AMINOFENOL	-	CLAE	CLAE
SUBSTÂNCIAS FACILMENTE CARBONIZÁVEIS	APLICA	-	-
SULFETOS	APLICA	-	-
CLORETOS	APLICA	-	-
SULFATOS	APLICA	-	-
METAIS PESADOS	APLICA	-	-
ÁGUA	APLICA	-	-
RESÍDUO POR INCINERAÇÃO	APLICA	-	-
TESTES DE CARACTERIZAÇÃO			
DETERMINAÇÃO DE PESO	-	APLICA	-
TESTE DE DUREZA	-	APLICA	-
TESTE DE FRIABILIDADE	-	APLICA	-
TESTE DE DESINTEGRAÇÃO	-	APLICA	-
UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	-	APLICA	-
DETERMINAÇÃO DE VOLUME	-	-	APLICA
TESTE DE GOTEJAMENTO	-	-	APLICA

TESTE DE DISSOLUÇÃO	-	APLICA	-
MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA BIOLÓGICA			
CONTAGEM DO NÚMERO TOTAL DE MICRO-ORGANISMOS MESOFÍLICOS	APLICA	APLICA	APLICA
PESQUISA DE MICRO-ORGANISMOS PATOGENICOS	APLICA	APLICA	APLICA
MÉTODOS DE DOSEAMENTO	Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta	Espectrometria no ultra-violeta, visível e infravermelho/ CLAE	Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta/ CLAE

Como demonstrado na Tabela 1, o primeiro teste a ser realizado é o de identificação do paracetamol no IFA, no comprimido e na solução oral. Esse ensaio pode ser realizado principalmente por meio das técnicas espectrofotométricas.¹⁵⁻¹⁸ Em seguida, são realizados os ensaios de pureza do IFA e das especialidades farmacêuticas, a pesquisa pelas espécies químicas relacionadas, que são àquelas que estão em menor concentração, sendo que para o insumo, as espécies químicas relacionadas investigadas são: o 4-aminofenol, 4-nitrofenol e cloroacetanilida, determinados por CLAE. Para a forma sólida as espécies químicas relacionadas são 4-aminofenol e cloroacetanilida que são analisadas por CLAE e por cromatografia em Camada Delgada, respectivamente. Para a forma farmacêutica líquida, o 4-aminofenol é a substância relacionada, sendo analisada por CLAE.¹⁵⁻¹⁸

Os ensaios para determinação de sulfetos, sulfatos, cloretos, metais pesados, água e resíduos por incineração são realizados apenas para o IFA e, estes podem estar ausentes ou presentes. Estando presentes, devem estar dentro do limite estabelecido pela farmacopeia.¹⁵⁻¹⁸

Também são necessários os testes de controle microbiológicos, que nesses casos, são realizados obrigatoriamente: a contagem do número total de micro-organismos mesófilos e a pesquisa de micro-organismos patogênicos, mas além desses testes em caso da forma injetável do paracetamol é necessário realizar também, os testes de pirogênios e/ou endotoxinas bacterianas e de esterilidade. Finalmente, são realizados os testes de doseamento que possuem o objetivo de verificar o teor do princípio ativo no IFA e nas formas farmacêuticas a Farmacopeia Brasileira indica os métodos espectrofotométricos e cromatográficos para essa avaliação, como já mencionados.¹⁵⁻¹⁸

Entretanto, as técnicas instrumentais espectrofotométricas requerem, muitas vezes, pré-tratamento das amostras como por exemplo etapas de extração, formação de complexos e derivatização da amostra, além da mistura de vários fármacos em um só medicamento podendo ser um fator limitante para o uso de técnicas espectrofotométricas.²¹ As técnicas cromatográficas, apesar de apresentarem ótimos parâmetros de sensibilidade e seletividade, como por exemplo a CLAE, considerada de alto custo, de alta complexidade, que requer grande estrutura de laboratório, análises por vezes demoradas e necessidade de reagentes caros em grande quantidade e em variedade, além da mão de obra especializada para o emprego das técnicas para fins de controle de qualidade no insumo farmacêutico, no comprimido e na solução oral.²²⁻²³

Técnicas Voltamétricas

A voltametria é descrita como uma técnica eletroquímica que estuda as relações entre o potencial, a corrente e o tempo durante a eletrólise de uma espécie química de interesse, onde um potencial variável (sinal de excitação) é aplicado na forma de varredura, sobre o eletrodo de trabalho e o eletrodo de referência em uma célula eletroquímica ou eletrodo impresso (Figura 5), a corrente é medida entre o eletrodo de trabalho e eletrodo auxiliar.¹⁰⁻¹⁵ Dessa forma, o parâmetro aplicado ou sinal de excitação é o potencial (E) e o parâmetro medido é a corrente resultante (i), obtendo-se assim a seguinte função, $i = f(E)$, sendo que o registro gráfico da corrente em função do potencial é conhecido como voltamograma.⁹⁻¹⁰

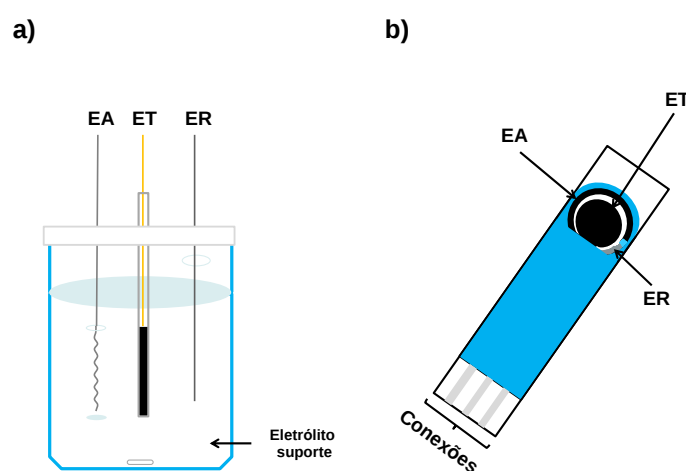


Figura 5. Célula Eletroquímica (a) e Eletrodo Impresso (b)
EA: Eletrodo Auxiliar; ET: Eletrodo de Trabalho; ER: Eletrodo de Referência

O desenvolvimento de técnicas voltamétricas tem sido aplicado em estudos para determinação de muitos medicamentos, mostrando sua importância para o controle de qualidade na escala industrial, devido agilidade do processo e por não precisar principalmente de derivatização dos espécimes.⁴¹ A Tabela 2 apresenta alguns exemplos de estudos empregando as técnicas voltamétricas de CV, DPV e/ou SWV no doseamento de paracetamol em amostras farmacêuticas.

Tabela 2. Parâmetros da determinação do paracetamol em amostras farmacêuticas empregando técnicas farmacêuticas

Fármaco (s)	Técnica voltamétrica	Eletrodo (s)	Eletrólito Suporte e pH	Faixa linear	LD	LQ	Ref.
Paracetamol	CV/DPV	Eletrodo de pasta de Nanotubo de Carbono modificado com Ácido Poli Oxálico	Tampão fosfato 0,2 mol L ⁻¹ (pH 7,0)	2,0 – 10 µmol L ⁻¹ 15,0 –50 µmol L ⁻¹	1,50 × 10 ⁻⁸ mol L ⁻¹	5,02 × 10 ⁻⁸ µmol L ⁻¹	[24]
Paracetamol	DPV	Eletrodo de Carbono Impresso	Tampão fosfato (pH 7,0)	0,05–190 µmol L ⁻¹	0,013 µmol L ⁻¹	-	[25]
Paracetamol	CV/SWV	Micropartículas de cobalto (Co MPs) Eletrodo de Prata modificado	NaOH 0,1 mol L ⁻¹ (pH 12,6)	0,5–100 µmol L ⁻¹	0,42 µmol L ⁻¹	-	[26]
Paracetamol	SWV	Eletrodo de carbono vítreo modificado com Nanotubos de Carbono de paredes múltiplas	Tampão fosfato (pH 7,0)	2,0×10 ⁻¹⁰ µmol L ⁻¹ / 1,5× 10 ⁻⁵ µmol L ⁻¹	9,0×10 ⁻¹¹ mol L ⁻¹	-	[27]
Paracetamol	DPV/SWV	Eletrodo Sólido de Grafite não modificado	Tampão fosfato (pH 7,88)	3 – 15 mg L ⁻¹	0,3017 mg L ⁻¹	0,9144 mg L ⁻¹	[28]
Paracetamol	CV	Eletrodo de Pasta de Carbono modificado com Zeólita	KCl (pH 3,0)	0,1 – 190 µmol L ⁻¹	0,04 µmol L ⁻¹	-	[29]
Paracetamol	DPV	Eletrodos baseados em Poli (verde de metileno) e nanotubos de carbono	Tampão fosfato (pH7.0)	200 µmol L ⁻¹	4.3 µmol L ⁻¹	-	[30]
Paracetamol, Cafeína, Ácido Ascórbico e Aspirina	DPV	Eletrodo de Carbono Vítreo modificado na presença de β - Ciclodextrina	Tampão Fosfato (pH 7.0)	0,1 – 80 µmol L ⁻¹	9,7 × 10 ⁻⁸ mol L ⁻¹	-	[31]
Paracetamol e Triptofano	DPV	Eletrodo de Grafite modificado com Nanocompósito e Oxido de Grafeno	Tampão fosfato (pH 7,0)	0,5 – 100,0 µmol L ⁻¹	0,1 µ mol L ⁻¹	-	[32]
Paracetamol e Norepinefrina	CV/DPV	Eletrodo de Pasta de Carbono modificado com poli (verde naftol B)	Tampão fosfato (pH 7,0)	20 – 70 µmol L ⁻¹	1,6 µ mol L ⁻¹	-	[33]
Paracetamol e Cafeína	CV/ DPV	Eletrodo de Disco de Carbono Vítreo modificado com um composto que consiste em Poli (Alizarin Violet 3B), nanotubos de carbono com paredes múltiplas e grafeno	Tampão fosfato (pH 4,5)	0,2-100 µmol L ⁻¹	0,01 µ mol L ⁻¹	-	[34]

Paracetamol	DPV	Nanocompósito baseado em Nanopartículas de óxido cúprico / nanofolhas de grafeno	Tampão Britton–Robinson (pH 3,4)	0,025–5,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,008 $\mu\text{mol L}^{-1}$	-	[35]
Paracetamol e Dopamina e Ácido Ascórbico	DPV	PSNSB/CPE	Tampão fosfato (pH 4,6)	0,033–158.4 $\mu\text{mol L}^{-1}$	5,36 x 10 ⁻⁹ mol L ⁻¹	-	[36]
Paracetamol e cafeína	DPV	Eletrodo de Carbono Vítreo modificado com Polímero Impresso Molecularmente	Tampão Britton Robson (pH 2,0)	50-900 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 50- 2000 $\mu\text{mol L}^{-1}$	16 $\mu\text{mol L}^{-1}$	-	[37]
Paracetamol Paracetamol, Cafeína e Tripitofano	CV/DPV	Eléctrodo de Carbono Vítreo Revestido em um Composto SnS/TiO ₂ GO	Tampão fosfato (pH 7,0)	9,8 nmol L ⁻¹ – 10,07 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 0,0098–280 $\mu\text{mol L}^{-1}$	6,7 nmol L ⁻¹ . 7,5 nmol L ⁻¹	-	[38]
Paracetamol e Cafeína	SWV	Eletrodo de Diamante dopado com Boro	Tampão Britton Robson (pH 2,0/ 7.0)	1-50 mg L ⁻¹	0,005 mg L ⁻¹	-	[39]
Paracetamol Paracetamol e Cafeína	DPV	Eléctrodo de Diamante dopado com Boro	Solução de ácido sulfúrico (pH 3,6 e 4,6)	2x10 ⁻⁷ –5x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ 2x10 ⁻⁷ – 5x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹	2,62x10 ⁻⁸ mol L ⁻¹ 3,63 X 10 ⁻⁸ mol L ⁻¹	8,73 X 10 ⁻⁸ mol L ⁻¹ 1,21x10 ⁻⁷ mol L ⁻¹	[40]

LD: Limite de detecção; LQ: Limite de quantificação; PSNSB/CPE: Eletrodo de Carbono modificado com Nanopartículas de Base de Schiff; SnS/TiO₂GO: Sulfeto de Estanho com Dióxido de Titânio e Oxido de Grafeno

Dos dezessete artigos da Tabela 2, seis aplicaram a CV, para a análises qualitativas do processo de oxidação do paracetamol na superfície do eletrodo de trabalho, em um determinado eletrólito suporte e pH. Portanto, geralmente CV é a primeira técnica aplicada para estudos eletroquímicos tanto da matéria-prima quanto de produtos farmacêuticos, gerando informações qualitativas importantes sobre os processos redox de espécies eletroquimicamente ativas em diferentes eletrodos de trabalho, bem como da cinética das reações redox que envolvem a transferência de elétrons além de sistemas reacionais associados a processos de adsorção na superfície do eletrodo de trabalho⁴²⁻⁴³. Na CV um potencial (sinal de excitação) é aplicado entre eletrodo de trabalho e o de referência em um valor onde não ocorre a oxidação/redução do analito, em seguida aplica-se uma varredura catódica ou anódica (depende da espécie química), em seguida, em um determinado tempo a varredura de potencial é invertida (geralmente até o potencial inicial). Um voltamograma cíclico é gerado apresentando, se a espécie química analisada for eletroativa, picos de correntes de oxidação e/ou redução.⁹⁻⁴²

Treze trabalhos utilizaram a DPV como método para o doseamento do princípio ativo paracetamol, sendo que cinco destes quantificaram os fármacos individualmente e nove simultaneamente como pode ser observado na Tabela 2. Na DPV, o potencial é aplicado na forma de pulso, com o valor aumentando ao longo do tempo. A corrente catódica ou anódica é medida antes da aplicação e no final do pulso, gerando assim um voltamograma mais adequado para finalidade quantitativa, pois a contribuição da corrente capacitiva nesse contexto é muito pequena em relação à corrente faradaica⁹. Os estudos utilizando a DPV mostraram resultados satisfatórios para a determinação destes compostos, devido sua alta sensibilidade, gerando limites de detecção mais baixos, na ordem de 10^{-7} a 10^{-8} mol L⁻¹, por consequência da redução da corrente capacitiva nas medidas de corrente, o que faz com que essa técnica seja uma das mais utilizadas.⁴²

A aplicação da SWV foi investigada em quatro artigos para determinação tanto individualmente quanto simultaneamente do paracetamol, como pode ser observado na Tabela 2. Essa técnica gera pulsos de alta amplitude com sinal constituído por ondas quadradas simétricas que são sobrepostas a uma rampa de potencial em forma de escadas podendo fornecer correntes de pico maiores que a DPV, sendo destaque entre as demais técnicas voltamétricas por apresentar alta velocidade nas análises.⁴³

Com o desenvolvimento de eletrodos de trabalho modificados (Tabela 2), para controlar a natureza físico-química da interface eletrodo-solução, alterar a reatividade e seletividade do eletrodo de trabalho para manter a estabilidade e consequentemente aumentar a área superficial e a taxa de transferência de elétrons, é possível a obtenção de LD menores.⁴⁴ Como foi investigado por Doullache *et al.*,²⁶ a partir do desenvolvimento de um Eletrodo de Trabalho modificado com um filme de micropartículas de Cobalto e Platina, utilizando CV e SWV, para a determinação de paracetamol, observou-se melhor desempenho da técnica, obtendo correntes mais altas, aumentando a sensibilidade, com baixo LD e curto tempo de medição.

Como já foi mencionado, uma aplicação importante de CV é o estudo do comportamento eletroquímico de espécies químicas orgânicas, como o paracetamol. Nesse caso, foi investigado por todos os artigos da Tabela 2. O mecanismo do processo de oxidação do paracetamol em diferentes eletrodos de trabalho só é possível devido a sua característica eletroativa o que possibilita a sua quantificação por diferentes técnicas voltamétricas. Sendo dependente do tipo de eletrodo ou modificação e do pH do meio.⁴⁵⁻⁴⁷ De acordo com Raoof *et al.*,⁴⁷ o paracetamol sofre oxidação formando seu metabólito tóxico, N-acetil-p-benzo-quinonaimina (NAPBQI) em pH neutro com potencial positivo e com a transferência de 2 prótons e 2 elétrons, sendo um mecanismo de oxi-redução irreversível, (Figura 6).

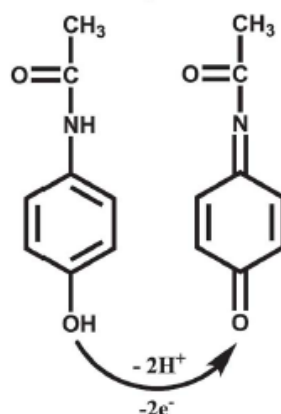


Figura 6. Oxidação do paracetamol em N- acetil-p-quinoneimina

Fonte: **Adaptado de [47]**

Karikalan *et al.*,²⁷ em seu trabalho, ao investigar sobre o comportamento eletroquímico do paracetamol em diferentes pH, concluiu que ocorre uma instabilidade do seu produto oxidado, NAPBQI, tanto em meio ácido quanto em meio básico, sugerindo que o pH neutro é mais favorável pelo fato do metabólito permanecer mais estável. HEALY *et al.*,³¹ corroboram

com esse estudo, uma vez que a partir de seus ensaios observaram que em solução alcalina (pH 9,2) as correntes de 1,8 μA foram inferiores quando comparado com as correntes de 3,8 μA em um pH próximo de neutro (pH 6,5). Mobarakeh e Nizamzadeh-Ejhieh²⁹ explicam em seu trabalho que a alta concentração de íons H^+ em meios mais ácidos dificultam a oxidação do paracetamol e que em meios mais alcalinos essa interferência é ainda mais significativa.

Observa-se em alguns estudos da Tabela 2 que os parâmetros de limite de detecção, faixa linear e o limite de quantificação, tanto individual quanto simultâneo do paracetamol, sendo que os limites de detecção são considerados semelhantes aos obtidos por métodos cromatográficos (CLAE) e espectrofotométricos o que sugere a alta sensibilidade das técnicas voltamétricas. No entanto, para o doseamento de fármacos, o limite de quantificação é um parâmetro considerado mais importante, uma vez que, consegue quantificar concentrações traços com precisão e exatidão. Esse parâmetro foi analisado apenas em três artigos da Tabela 2.

Quando se desenvolve um novo método analítico, para que seja confiável, aceito em termos regulatórios e utilizado pelas Indústrias Farmacêuticas, este deve passar pelo processo de validação analítica, o que traz alguma resistência, quanto à utilização de novas técnicas, em virtude de que muitos laboratórios industriais já estão adaptados a determinados métodos analíticos, como os métodos cromatográficos e espectrofotométricos já validados internamente. Entretanto, um novo método analítico, deve atender às exigências da RDC 166 de 24 de Julho de 2017,⁴⁸ conforme segue:

- Se a validação for empregada para um método de identificação, é necessário apenas comprovar sua seletividade;
- Para métodos de doseamento, é preciso comprovar a precisão, que pode ser determinada pelo teste de repetibilidade ou pela precisão intermediária ou reprodutibilidade; exatidão; seletividade; linearidade e delimitar a faixa de trabalho;
- Para utilizar métodos analíticos farmacopéicos, é necessário validá-los parcialmente, incluindo os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade;
- Para validação de métodos analíticos devem ser utilizadas Substâncias Químicas de Referência (SQR) na comparação à resposta obtida com o analito.

A semelhança entre os três métodos, é o fato de não requerer nenhum tipo de pré-tratamento das amostras e no caso dos medicamentos que apresentam outras espécies químicas, como os excipientes, esses interferentes foram investigados em alguns estudos descritos na Tabela 2. No entanto, para análises em formulações farmacêuticas não foram

significantes ou até mesmo observou-se a ausência de interferências nos eletrodos, meios e pHs estudados, o que confere aos métodos voltamétricos alta seletividade, sobretudo, em baixas concentrações.

Conclusão:

O paracetamol pode ser classificado como um Medicamento Isento de Prescrição (MIP), ou seja, de venda livre. Para que sua utilização seja segura faz-se necessário garantir a qualidade, sobretudo, a determinação da quantidade da espécie química ativa descrita nos rótulos, afim de evitar efeitos indesejáveis e prejudiciais à saúde da população. Apesar Das técnicas voltamétricas ainda terem aplicabilidade limitada, no ramo da indústria de medicamentos, têm se mostrado técnicas versáteis, dado a sua possibilidade de medição *in situ*, baixo custo, menor tempo de análise, possibilidade de doseamento simultâneo e preciso de vários analitos. Ainda, a voltametria apresenta alta especificidade, seletividade, devido aos processos de oxirredução dos analitos que ocorrem em um potencial específico, além de alta sensibilidade, exatidão e ampla faixa linear. Desse modo, os baixos limites de detecção e quantificação no doseamento de paracetamol, demonstrado nesta revisão, corroboram com as vantagens e a importância desses métodos como técnicas complementares no controle de qualidade de medicamentos, tanto como método de identificação, quanto para o doseamento de diferentes formas farmacêuticas, podendo vir a ser validado pelas indústrias farmacêuticas e aplicada nas análises do controle de qualidade de medicamentos sem prejuízos.

Agradecimentos

Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB). O presente trabalho foi realizado com apoio da CAPES (Código de Financiamento 001- Portal Periódicos)

Referências Bibliográficas

1. Padroso, C. R. P.; Batista, F. L.; O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde* **2017**, 3, 48. [\[Link\]](#)
2. Torres, L. V.; Oliveira, P. S.; Macêdo, C. L.; Wanderley, T. L. R.; Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança* **2019**, 17, 93. [\[Link\]](#)
3. Perone, C. A. S.; Queiroz, A. S.; Dalosso, V. M.; Determinação de paracetamol (acetaminofenol) em produtos farmacêuticos usando um biossensor de Polifenol oxidase, obtida de extrato bruto de banana nanica (*Musa acuminata*). *Rev Inst Ciênc Saúde* **2007**, 25, 133-9. [\[Link\]](#)
4. Junior, D. M. P.; Pepe, V. L. E.; Osorio-de-Castro, C. G. S.; Massena, E. P.; Portela, M. C.; Miranda, M. C.; Silva, R. S.; A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro* **2008**, 24, 2081-2090. [\[Crossref\]](#)
5. Kesić, D.; Strategic Analysis of the World Pharmaceutical Industry. *Management* **2009**, 14, 59. [\[Link\]](#)
6. Rocha, T. G.; Galende, S.B.; A importância do controle de qualidade na Indústria Farmacêutica. *Revista UNINGÁ Review* **2014**, 20, 97. [\[Link\]](#)
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 301, de 21 de Agosto de 2019. [\[Link\]](#)
8. Aleixo, L. M.; Voltametria: Conceitos e Técnicas. *Chemkeys* **2003**. [\[Link\]](#)
9. Pacheco, W. F.; Semaan, F. S.; Almeida, V. G. K.; Ritta, A. G. S. L.; Aucélio, R. Q.; Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. *Rev. Virtual Quim.*, **2013**, 5, 516. [\[Crossref\]](#)
10. Vieira, A. L.; França, G. G.; As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. *Revista Oswaldo Cruz* **2015**, 6, 2357. [\[Link\]](#)
11. Baptistella, L. H. B.; Giacomini, R. A.; Imamura, P. M.; Síntese dos analgésicos paracetamol e fenacetina e do adoçante dulcina: um projeto para química orgânica experimental. *Quim. Nova* **2003**, 2, 284. [\[Crossref\]](#)
12. Graham, G. G.; Davies, M. J.; Day, R. O.; Mohamudally, A.; Scott, K. F.; The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* **2013**, 21, 201. [\[Crossref\]](#)
13. Ohashi, N.; Kohno, T.; Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Frontiers in Pharmacology* **2020**, 11. [\[Crossref\]](#)
14. Borges, R. S.; Jesus, A. C. S. P. S.; Cardoso, L. F.; Neri, C. C.; Moraes, R. B.; Barros, V. A.; Silva, A. B. F.; Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento de derivados do paracetamol. *Quim. Nova* **2018**, 41, 1167. [\[Crossref\]](#)
15. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2. [\[Link\]](#)
16. Mühlbauer, M.; Paracetamol, um AINE particular. *Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José* **2016**, 7, 02. [\[Link\]](#)

17. McCrae, J. C.; Morrison, E. E.; MacIntyre, I. M.; Dear, J. W.; Webb, D. J.; Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **2018**, 84, 2218. [[Crossref](#)]
18. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1.
19. **Farmacopeia Americana**. The United States Pharmacopeial Convention.
20. **Farmacopeia Europeia**. EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 7.
21. Montaseri, H.; Forbes, P. B. C.; Analytical techniques for the determination of acetaminophen. A review. *Trends in Analytical Chemistry* **2018**, 108, 122. [[Crossref](#)]
22. Wang, Y.; Ding, Y.; Li, L.; Hu, P.; Nitrogen-doped carbon nanotubes decorated poly (L-Cysteine) as a novel, ultrasensitive electrochemical sensor for simultaneous determination of theophylline and caffeine. *Talanta* **2018**, 178, 449. [[Crossref](#)]
23. Tyszk- Rotko, K.; Pietrzak, K.; Sasal, A.; Adsorptive stripping voltammetric method for the determination of caffeine at integrated three-electrode screen-printed sensor with carbon/carbon nanofibers working electrode. *Adsorption* **2019**, 25, 913. [[Crossref](#)]
24. Manjunatha, G. J.; Charithra, M. M.; Electroanalytical Determination of Acetaminophen Using a Polymerised Carbon Nanotube Based Sensor. *Journal of Electronic Materials* **2021**, 50, 6929. [[Crossref](#)]
25. Karikalan, N.; Karthik, R.; Chen, S.; Velmurugan, M.; Karuppiah, C.; Electrochemical properties of the acetaminophen on the screen printed carbon electrode towards the high performance practical sensor applications. *Journal of Colloid and Interface Science* **2016**, 483, 109. [[Crossref](#)]
26. Doulache, M.; Saidat, B.; Trari, M.; Square Wave Voltammetry for Analytical Determination of Paracetamol Using Cobalt Microparticles Film Modified Platinum Electrode. *Russian in Electrochemistry* **2017**, 53, 461. [[Crossref](#)]
27. Kutluay, A.; Aslanoglu, M.; Modification of electrodes using conductive porous layers to confer selectivity for the voltammetric detection of paracetamol in the presence of ascorbic acid, dopamine and uric acid. *Sensores and Actuators* **2013**, 185, 398. [[Crossref](#)]
28. Suchacz, B.; Wwsolowski, M.; Voltammetric quantitation of acetaminophen in tablets using solid graphite electrode. *Anal. Methods* **2016**, 8, 3307. [[Crossref](#)]
29. Ahmadpour-Mobarakeh, L.; Nezamzadeh-Ejhieh, A.; A zeolite modified carbon paste electrode as useful sensor for voltammetric determination of acetaminophen. *Materials Science & Engineering C* **2015**. [[Crossref](#)]
30. Barsan, M. M.; Toledo, T. C.; Brett, C. M. A.; New electrode architectures based on poly(methylene green) and functionalized carbon nanotubes: Characterization and application to detection of acetaminophen and pyridoxine. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2015**, 736, 8. [[Crossref](#)]
31. Healy, B.; Rizzuto, F.; Rose, M.; Yu, T.; Breslin, C. B.; Electrochemical determination of acetaminophen at a carbon electrode modified in the presence of β -cyclodextrin: role of the activated glassy carbon and the electropolymerised β -cyclodextrin. *Journal of Solid State Electrochemistry* **2021**, 25, 2599. [[Crossref](#)]
32. Beitollahia, H.; Garkani-Nejadb, F.; Tajikc, S.; Ganjalid, M. R.; Voltammetric Determination of Acetaminophen and Tryptophan Using a Graphite Screen Printed Electrode Modified with Functionalized Graphene Oxide Nanosheets Within a Fe₃O₄@SiO₂ Nanocomposite Hadi Beitollahia*, Fariba Garkani-Nejadb, Somayeh Tajikc and Mohammad Reza Ganjalid. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **2019**, 18, 80. [[Crossref](#)]
33. Kuskur, C. M.; Swamy, K.; Jayadevappa, H.; Poly (naphthol green B) modified carbon paste electrode for the analysis of paracetamol and norepinephrine. *Ionics* **2019**, 25, 1845. [[Crossref](#)]

34. Wang, Y.; Wu, T.; Bi, C.; Simultaneous determination of acetaminophen, theophylline and caffeine using a glassy carbon disk electrode modified with a composite consisting of poly(Alizarin Violet 3B), multiwalled carbon nanotubes and graphene. *Microchim Acta* **2016**, *183*, 731. [[Crossref](#)]
35. Khoshhesab, Z. M.; Simultaneous electrochemical determination of acetaminophen, caffeine and ascorbic acid using a new electrochemical sensor based on CuO–graphene nanocomposite. *Royal Society Chemistry* **2015**, *5*, 95140. [[Crossref](#)]
36. Soltani, N.; Tavakkoli, N.; Ahmadi, N.; Davar, F.; Simultaneous determination of acetaminophen, dopamine and ascorbic acid using PbS nanoparticle-decorated Schiff-base-modified carbon-paste electrode. *Comptes Rendus Chimie* **2015**, *18*, 438. [[Crossref](#)]
37. Mulyasuryani, A.; Tjahjanto, R. T.; Andawiyah, R.; Simultaneous Voltammetric Detection of Acetaminophen and Caffeine Base on Cassava Starch—Fe₃O₄ Nanoparticles Modified Glassy Carbon Electrode. *Chemosensors* **2019**, *7*, 49. [[Crossref](#)]
38. Murugan, E.; Kumar, K.; Fabrication of SnS/TiO₂@GO Composite Coated Glassy Carbon Electrode for Concomitant Determination of Paracetamol, Tryptophan, and Caffeine in Pharmaceutical Formulations. *Analytical Chemistry* **2019**, *91*, 5667. [[Crossref](#)]
39. Silva, W. P.; Silva, L. A. J.; França, C. H.; Souaia, R. M. F.; Muñoz, R. A. A.; Richter, E. M.; Square-wave Voltammetric Determination of Propyphenazone, Paracetamol, and Caffeine: Comparative Study between Batch Injection Analysis and Conventional Electrochemical Systems. *Electroanalysis* **2017**, *29*, 1860. [[Crossref](#)]
40. Sadok, I.; Tyszczyk-Rotko, K.; Nosal-Wiercińska, A.; Bismuth particles Nafion covered boron-doped diamond electrode for simultaneous and individual voltammetric assays of paracetamol and caffeine. *Sensors and Actuators* **2016**, *235*, 263. [[Crossref](#)]
41. Yilmaz, B.; Kaban, S.; Akcay, B. A.; Ciltas, U.; Differential pulse voltammetric determination of diclofenac in pharmaceutical preparations and human serum. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *51*. [[Crossref](#)]
42. Silva, J. G.; *Tese de Doutorado em química*, universidade de Brasília, 2012. [[Link](#)]
43. Gupta, V. K.; Jain, A. K.; Shoora, S. K.; Multiwall carbon nanotube modified glassy carbon electrode as voltammetric sensor for the simultaneous determination of ascorbic acid and caffeine. *Electrochimica Acta* **2013**, *93*, 248. [[Crossref](#)]
44. Piton, G. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de São Carlos Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia Departamento de Química, 2021. [[Link](#)]
45. Eisele, A. P. P.; Clausen, D. N.; Tarley, C. R. T.; Dall’Antonia, L. H.; Sartori, E. R.; Simultaneous Square-Wave Voltammetric Determination of Paracetamol, Caffeine and Orphenadrine in Pharmaceutical Formulations Using a Cathodically Pretreated Boron-Doped Diamond Electrode. *Electroanalysis* **2013**, *25*, 1734. [[Crossref](#)]
46. Kanga, X.; Wanga, J.; Wua, H.; Liua, J.; Aksay, I. A.; Lina, Y.; A graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of paracetamol. *Talanta* **2010**, *81*, 759. [[Crossref](#)]
47. Raoof, J. B.; Ojani, R.; Baghayeri, M.; Amiri-Aref, M.; Application of a glassy carbon electrode modified with functionalized multi-walled carbon nanotubes as a sensor device for simultaneous determination of acetaminophen and tyramine. *Analytical Methods* **2012**, *4*, 1579. [[Crossref](#)]
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 166, de 24 de Julho de 2017. [[Link](#)]