

Luis Henrique Almeida Castro  
(Organizador)

# SAÚDE:

Impasses e desafios enfrentados  
no Brasil 2



 **Atena**  
Editora  
Ano 2022

Luis Henrique Almeida Castro  
(Organizador)

# SAÚDE:

Impasses e desafios enfrentados  
no Brasil 2



Atena  
Editora  
Ano 2022

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
 Prof. Dr. Maurílio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Saúde: impasses e desafios enfrentados no Brasil 2

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Yaidy Paola Martinez  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Luis Henrique Almeida Castro

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S255 Saúde: impasses e desafios enfrentados no Brasil 2 /  
Organizador Luis Henrique Almeida Castro. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0856-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.567220812>

1. Saúde. 2. Brasil. I. Castro, Luis Henrique Almeida  
(Organizador). II. Título.

CDD 613

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

O Brasil enfrenta grandes desafios na garantia da saúde gratuita e de qualidade a toda a população num momento em que tenta recuperar a capilaridade e a boa gestão pública do Sistema Único de Saúde. Passado o pico epidemiológico da pandemia de COVID-19, faz-se necessário que a comunidade científica compartilhe experiências e reflexões no intuito de avançar o debate das políticas de saúde no país. Contribuindo neste sentido, o e-book “Saúde: Impasses e desafios enfrentados no Brasil” da Atena Editora traz ao leitor 35 estudos técnicos e científicos divididos em 2 volumes que tratam desde o contexto pandêmico nacional até a defesa dos direitos humanos e estratégias de ensino em saúde.

Os artigos foram elaborados por profissionais, docentes e acadêmicos de várias Instituições de Ensino Superior e, agradecendo a colaboração e a dedicação destes autores, desejamos a todos uma boa leitura!

Luis Henrique Almeida Castro

**CAPÍTULO 1 ..... 1****HUMANIZAÇÃO DA ENFERMAGEM NO CUIDADO AOS IDOSOS NA UTI**

Rosane da Silva Santana  
 Wildilene Leite Carvalho  
 Cristiane Costa Moraes de Oliveira  
 Lilia Frazão de Oliveira  
 Jéssica Mykaella Ferreira Feitosa  
 Ana Patrícia Bulcão da Silva  
 Daiane Araújo Mendonça Braga  
 Kárita de Sá Lima Uchoa  
 Isadora Duarte Pinheiro Barros  
 Mayrlla Cristina de Macedo Rodrigues  
 Paula Belix Tavares  
 Aryanne Thays Feitosa Façanha  
 Ilzaneth de lima silva  
 Francinélia de Araújo Caland  
 Thalita Costa Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208121>

**CAPÍTULO 2 ..... 12****IMIGRANTES, SAÚDE E DIREITOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dora Mariela Salcedo Barrientos  
 Nathalya Tavares  
 Priscila Mazza de Faria Braga.  
 Maria Luiza da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208122>

**CAPÍTULO 3 .....26****IMPACTOS FUNCIONAIS E CARDIORRESPIRATÓRIOS PÓS-COVID-19**

Cinara de Souza Nunes  
 Gleiciane Moreira dos Santos  
 Amanda Remus Macedo  
 Lemuel de Freitas Marques  
 Walbron Arlan Freire de Sousa  
 Bruna da Silva Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208123>

**CAPÍTULO 4 .....38****IMPUREZAS E DESAFIOS NO CONTROLE DE QUALIDADE EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO BRASIL**

Lucas do Nascimento Silva  
 Thania Raquel Alves dos Passos  
 João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208124>

**CAPÍTULO 5 .....49****INCLUSÃO ESCOLAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS NO COTIDIANO DE PROFESSORES**

Andressa da Silveira  
 Mariana Henrich Cazuni  
 Lairany Monteiro dos Santos  
 Juliana Traczinski  
 Juliana Portela de Oliveira  
 Francieli Franco Soster  
 Gabrielli Maria Huppes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208125>

**CAPÍTULO 6 .....59****INFLUÊNCIAS NA INTERRUÇÃO PRECOCE DO ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO**

Milena dos Santos Barreto  
 Larissa França Padilha  
 Leila Batista Ribeiro  
 Claudia Rocha de Souza  
 Lira Caetano de Lima  
 Yanne Gonçalves Bruno Silveira  
 Natália Coelho da Silva  
 Danilo César Silva Lima  
 Claudiana Soares da Silva  
 Alberto César da Silva Lopes  
 Marcus Vinícius Ribeiro Ferreira  
 Pâmella Thaís de Paiva Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208126>

**CAPÍTULO 7 .....73****INGLÊS NUTRITIVO - UMA INTERVENÇÃO PEDAGÓGICA NO INTERIOR DO CEARÁ**

Perla Silva Rodrigues  
 Maria Valéria Chaves de Lima  
 Aline Bessy da Silva Valente  
 Maria Nildenia de Oliveira Rocha  
 Ellen Caminha Souza  
 Camila Fernandes Maia de Carvalho  
 Érica Galdino Félix  
 Leonel Francisco de Oliveira Freire  
 Helida Lunara de Freitas Aquino  
 Thaina Jacome Andrade de Lima  
 Karlucy Farias de Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208127>

**CAPÍTULO 8 .....82****INVESTIGAÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA**

**DO ESTADO DO PARÁ**

Monique Lindsay de Souza Baia  
 Elisângela Ferreira  
 Mônica Custódia do Couto Abreu Pamplona  
 Fabiane Lima da Silva  
 Bruno Thiago Gomes Baia  
 Dayara de Nazaré Rosa de Carvalho  
 Jessica Costa Mourão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208128>

**CAPÍTULO 9 ..... 94****NEUTROPENIA FEBRIL, URGÊNCIA ONCO-HEMATOLÓGICA: REVISÃO DE LITERATURA**

Bibiana Fernandes Trevisan  
 Adelita Noro  
 Aline Tigre  
 Vanessa Belo Reyes  
 Nanci Felix Mesquita  
 Patrícia Santos da Silva  
 Ana Paula Wunder Fernandes  
 Cristiane Tavares Borges  
 Yanka Eslabão Garcia  
 Paula de Cezaro  
 Ana Maria Vieira Lorenzoni  
 Daniela Cristina Ceratti Filippon

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5672208129>

**CAPÍTULO 10..... 100****O MANEJO DO CHOQUE CARDIOGÊNICO**

Brendda Lee Loureiro de Moraes  
 José Siqueira Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081210>

**CAPÍTULO 11 ..... 105****O PAPEL DO ENFERMEIRO AUDITOR EM CENTRO CIRÚRGICO: REVISÃO NARRATIVA**

Cláudia Carina Conceição dos Santos  
 Elizete Maria de Souza Bueno  
 Adriana Maria Alexandre Henriques  
 Fabiane Bregalda Costa  
 Simone Thais Vizini  
 Telma da Silva Machado  
 Zenaide Paulo Silveira  
 Maria Margarete Paulo  
 Letícia Toss  
 Ester Izabel Soster Prates

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081211>

**CAPÍTULO 12..... 111**

OS SERVIÇOS DE SAÚDE OFERTADOS E O DIRECIONAMENTO DOS RECURSOS ORÇAMENTÁRIOS DO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE KENNEDY-ES NA PERSPECTIVA DAS POLÍTICAS DE SAÚDE

Mezaque da Silva José Rodrigues  
Italla Maria Pinheiro Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081212>

**CAPÍTULO 13..... 124**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INTERNAÇÕES POR TRANSTORNOS MENTAIS E COMPORTAMENTAIS NO ESTADO DE ALAGOAS, BRASIL

Maxsuel Oliveira de Souza  
Mariama Augusto Furtado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081213>

**CAPÍTULO 14..... 142**

POSIÇÃO DA MULHER NO TRABALHO DE PARTO E PARTO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Marina Mendes Coelho  
Letícia Toss  
Isadora Marinsaldi da Silva  
Fabiane Bregalda Costa  
Zenaide Paulo Silveira  
Maicon Daniel Chassot  
Claudia Carina Conceição dos Santos  
Elizete Maria de Souza Bueno  
Adriana Maria Alexandre Henriques

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081214>

**CAPÍTULO 15..... 156**

PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO NA POPULAÇÃO LGBTQIA+: REVISÃO INTEGRATIVA

Fabício Vieira Cavalcante  
Bruna da Silva Sousa  
Marcia Regina Pinez  
Camila Rodrigues Azevedo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081215>

**CAPÍTULO 16..... 166**

PSICOEDUCAÇÃO E EDUCAÇÃO EM SAÚDE - A CONSTRUÇÃO DE UMA TECNOLOGIA SOCIAL DE APOIO AO CUIDADOR INFORMAL DE PESSOAS PORTADORAS DE SEQUELAS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

Neudson Johnson Martinho  
Rodrigo Ramos Rodrigues Teixeira  
Cainan Vitor Santos Pinto da Silva  
Gabriel Ramos de Jesus

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081216>

**CAPÍTULO 17..... 174**

UMA REVISÃO CRÍTICA SOBRE O USO DO *P* – VALOR EM PESQUISAS NA  
ÁREA DA SAÚDE

Orlando Luiz do Amaral Júnior

Maitê Munhoz Scherer

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081217>

**CAPÍTULO 18..... 179**

USO INDISCRIMINADO DE SUBSTÂNCIAS PARA EMAGRECER E OS  
DANOS CAUSADOS

Cícero Valter da Silva

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.56722081218>

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 190**

**ÍNDICE REMISSIVO.....191**

# IMPUREZAS E DESAFIOS NO CONTROLE DE QUALIDADE EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO BRASIL

*Data de submissão: 29/10/2022*

*Data de aceite: 01/12/2022*

### **Lucas do Nascimento Silva**

Centro Universitário Unifavip - Wyden  
Caruaru – PE  
<https://orcid.org/0000-0003-1226-767X>

### **Thania Raquel Alves dos Passos**

Centro Universitário Unifavip - Wyden  
Caruaru – PE  
<https://orcid.org/0000-0002-2464-2708>

### **João Paulo de Melo Guedes**

Centro Universitário Unifavip - Wyden  
Caruaru – PE  
<https://orcid.org/0000-0003-2619-5080>

**RESUMO:** Durante o processo de desenvolvimento de fármacos, bem como em produtos acabados, é necessário um monitoramento específico para a determinação dessas substâncias. Nesse aspecto, metodologias analíticas de caráter altamente sensível e específico têm sido desenvolvidas e ganhando um alto destaque nas últimas décadas, como o uso de técnicas de separação como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG) e eletroforese capilar (EC) e técnicas espectroscópicas. Dessa forma, por meio de uma revisão integrativa, o presente estudo objetivou reunir

informações suficientes sobre as impurezas farmacêuticas e os desafios enfrentados pelas indústrias frente aos seus critérios de aceitação. A avaliação farmacêutica e toxicológica de produtos e insumos farmacêuticos é essencial para descobertas tecnológicas e estratégicas, em meio a formulações, processos químicos, perfis de substâncias ativas e todas as substâncias químicas envolvidas. Embora análises físico-químicas exijam equipamentos cada vez mais modernos e de cara manutenção, e, muitas vezes, isoladamente, não satisfazem completamente as noções relativas à qualidade e segurança. O Brasil segue atualizando suas normativas constantemente, buscando estar em acordo com as guias e resoluções internacionais, ressaltando a relevância do estudo de perfis de impurezas para definição de potenciais tóxicos de substâncias e seus riscos prejudiciais à saúde e à terapia medicamentosa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Impureza do Medicamento; Controle de Qualidade; Preparações Farmacêuticas.

## IMPURITIES AND CHALLENGES IN QUALITY CONTROL IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS IN BRAZIL

**ABSTRACT:** During the drug development process, as well as in finished products, specific monitoring is necessary for the determination of these substances. In this aspect, analytical methodologies of highly sensitive and specific character have been developed and gaining a high prominence in the last decades, such as the use of separation techniques such as high performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC) and capillary electrophoresis (EC) and spectroscopic techniques. Thus, through an integrative review, the present study aimed to gather sufficient information about pharmaceutical impurities and the challenges faced by industries in the face of their acceptance criteria. The pharmaceutical and toxicological evaluation of pharmaceutical products and ingredients is essential for technological and strategic discoveries, in the midst of formulations, chemical processes, profiles of active substances and all the chemical substances involved. Although physical-chemical analyzes require more and more modern equipment and expensive maintenance, and often, in isolation, they do not completely satisfy the notions related to quality and safety. Brazil continues to update its regulations constantly, seeking to comply with international guidelines and resolutions, emphasizing the relevance of studying impurity profiles to define the toxic potential of substances and their harmful risks to health and drug therapy.

**KEYWORDS:** Drug Impurity; Quality control; Pharmaceutical Preparations.

### 1 | INTRODUÇÃO

Uma impureza farmacêutica pode ser definida como qualquer substância indesejável presente no insumo e, ou, produto acabado, não sendo esse o insumo farmacêutico ativo, nem os excipientes (ANVISA, 2013). Essas substâncias podem ser originadas a partir de diferentes fontes, tais como as matérias-primas envolvidas, as etapas da síntese do fármaco e o processo de formulação, devido às interações entre os componentes da fórmula e seu processo de armazenamento. Onde a presença dessas, mesmo que em baixas concentrações, pode levar a alterações na eficácia do tratamento, na segurança e na toxicidade dos produtos farmacêuticos, representando um dos fatores decisivos na qualidade do produto e na segurança do consumidor (SAPRA; KAKKAR; NARASIMHAN, 2012; MISRA; TAKKUR; MAHATA, 2015).

Durante o processo de desenvolvimento de fármacos, bem como em produtos acabados, é necessário um monitoramento específico para a determinação dessas substâncias. A nível mundial, guias, especificações e regulamentações foram estabelecidas por agências regulatórias, como European Medicines Agency (EMA), o Food and Drug Administration (FDA) e o International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Sendo esta última, a criadora do Guia Q3A denominado “Impurities in new drug substances”, que determina como perfil de impurezas como “uma descrição das impurezas identificadas e não identificadas presentes em um novo fármaco”, enquanto a determinação de impurezas “são atividades de análises destinadas à

detecção, identificação ou elucidação estrutural e determinação quantitativa de impurezas orgânicas e inorgânicas e solventes residuais de medicamentos” (GUIDELINE ICH, 2006).

Dentro do contexto da avaliação da qualidade dos insumos e produtos acabados na Indústria Farmacêutica, surge a necessidade da existência de setores de Controle de Qualidade em toda indústria. O quais terão como finalidade principal garantir que todos os ensaios para os insumos farmacêuticos sejam fidedignamente executados e selecionados, para que a aprovação final seja realizada apenas pelos produtos que cumprirem com todas as especificações de qualidade preestabelecidas. Ressaltando sempre a utilização fundamental de uma metodologia confiável durante os testes de Controle de Qualidade (BRASIL, 2014; BARATA-SILVA, 2017).

Impurezas inorgânicas e solventes residuais são de fácil identificação, uma vez que apresentam efeitos fisiológicos e toxicidade conhecidos e presença em quantidades limitadas. Entretanto, substâncias indesejadas orgânicas possuem números ilimitados e vacinações estruturais diversas, o que dificulta o conhecimento científico total sobre elas. Assim, a segurança de um produto farmacêutico não depende somente das propriedades toxicológicas e farmacológicas relacionados ao fármaco, mas também do perfil toxicológico e efeitos adversos devido às impurezas contidas no produto. Tal realidade que, nos últimos anos, tem chamado a atenção da ANVISA, que busca cada vez mais realizar um maior controle das impurezas (JAIN; BASNIWAL, 2013; BARATA-SILVA, 2017).

A perspectiva do avanço desta nova realidade representa um grande desafio para as indústrias, pois as mesmas começam a ter que lidar com o isolamento, a caracterização de impurezas e um controle de qualidade mais rigoroso, que surge como requisito obrigatório para a manutenção da segurança biológica e a eficácia dos produtos (NAGPAL *et al.*, 2011). Nesse aspecto, metodologias analíticas de caráter altamente sensível e específico têm sido desenvolvidas e ganhando um alto destaque nas últimas décadas, como o uso de técnicas de separação como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG) e eletroforese capilar (EC) e técnicas espectroscópicas como a espectrometria de massas (EM), infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) (GOROG, 2008).

Assim, tendo em vista a grande relevância do tema, o presente estudo busca reunir informações suficientes sobre as impurezas farmacêuticas e os desafios enfrentados pelas indústrias frente aos seus critérios de aceitação.

## 2 | MATERIAL E MÉTODO

Os pesquisadores desenvolveram uma pesquisa de revisão integrativa. De acordo com Botelho, Cunha e Macedo (2011), este tipo de pesquisa viabiliza sistematizar o conhecimento científico sobre um determinado tema, permitindo que o pesquisador se aproxime da problemática que busca apreciar e avalie de maneira panorâmica a produção científica e sua evolução ao longo do tempo.

Foram acessadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo para localizar artigos a partir da inserção dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Impureza do Medicamento, Controle de Qualidade e Preparações Farmacêuticas.

Crítérios de inclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos, com texto completo disponível e que tragam resultados relacionados a impurezas em insumos farmacêuticos. Enquanto que os critérios de exclusão foram: produções repetidas, monografias, dissertações e teses.

A coleta de dados ocorreu mediante aplicação de um instrumento de coleta a fim de extrair dados referentes a identificação dos estudos, como autores, título, ano de publicação, idioma e periódico, além de dados metodológicos como delineamento metodológico e dados referentes às principais impurezas detectadas e os mecanismos utilizados para sua identificação e prevenção. A coleta de dados foi realizada nos meses de junho e julho de 2022.

Foi realizada uma síntese qualitativa dos dados extraídos na etapa de coleta de dados. Em seguida, os dados sintetizados foram analisados e interpretados a partir de uma análise comparativa. Por fim, os resultados foram postos em quadros a fim de melhor apresentá-los no artigo final.

### **3 | RESULTADOS**

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 817 produções na MEDLINE e 16 na LILACS, totalizando 843. No entanto, cinco foram removidas por serem repetidas e 826 foram excluídas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Restando 12 artigos para serem extraídos, conforme apresentado na figura 1.

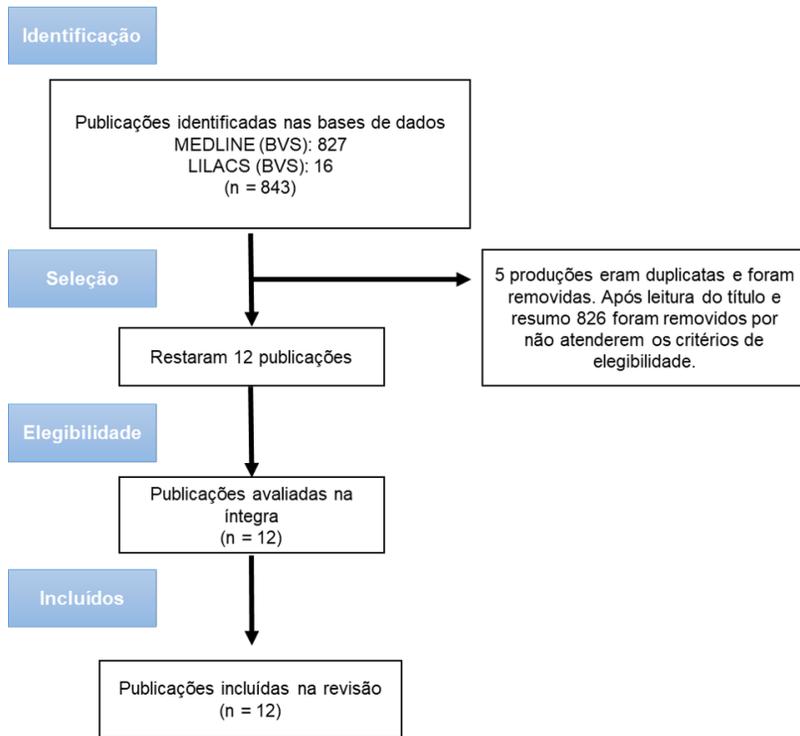


Figura 1. Seleção dos estudos.

Fonte: Os autores.

A amostra final foi composta por 12 artigos, todos estavam no idioma inglês. Quanto ao país de origem das pesquisas, observou-se predominância na amostra de estudos na China, com seis artigos (JIN et al., 2018; FANG et al., 2020; CHAN et al., 2021; REN et al., 2022; WANG, T. et al., 2022; WANG, Z. et al., 2022). Outros países presentes na amostra foram: Estados Unidos (GOLLAPALLI et al., 2019; ACHANTA et al., 2022), Suécia (OTTSSON et al., 2021), Polônia (JUROWSKI et al., 2019; ZMYLOWSKI; KSIĄŻEK; SZTERK, 2020) e Índia (GANGULI et al., 2019). As demais informações coletadas foram sintetizadas no quadro 1.

Citação	Medicamento analisado	Indicação uso de medicamento	Impurezas identificadas	Método utilizado para identificação
WANG et al., 2022	Ingredientes farmacêuticos ativos de TSD-1, um novo antagonista do receptor P2Y12	Antiagregante plaquetário	Ácido 4-nitrobenzenossulfônico, metil 4-nitrobenzenossulfonato, etil 4-nitrobenzenossulfonato e isopropil 4-nitrobenzenossulfonato	Foi desenvolvido um novo método de cromatografia líquida de ultra desempenho (UPLC-MS/MS)
ACHANTA et al., 2022	Cloreto de colina (1), O-(2-hidroxi-etoxietil) trimetilamônio iodeto (iodeto de colina RCA, 2) e bitartrato de colina	Regularização de certos processos metabólicos no fígado	Não especificado	Medições espectrométricas de ressonância magnética nuclear em 400 e 60 MHz
REN et al., 2022	Mezlocilina sódica e sulbenicilina sódica	Antimicrobianos	Impurezas polimerizadas	Um método HPSEC com coluna TSK-gel G2000SWxl e um método RP-HPLC com coluna analítica C18
WANG et al., 2022	Sugamadex sódico	Gama-ciclodextrina modificada, um agente reversor do bloqueio neuromuscular de ligação seletiva.	Ortodissulfóxido sugamadex e metadissulfóxido sugamadex.	Técnica de análise composta: espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear e HPLC
OTTSSON et al., 2021	AZD5718	Ingrediente farmacêutico ativo que está sendo desenvolvido para o tratamento da doença arterial coronariana para reduzir mortalidade e morbidade	Tautômeros fechados de cadeia em anel	Cromatografia preparativa, ressonância magnética nuclear (RMN), detecção cromatográfica por espectrometria de massa (MS), MSMS e espectroscopia ultravioleta (UV)
CHAN et al., 2021	Produtos farmacêuticos e de medicina chinesa patenteada	Anti-inflamatórios	Corticosteróides	Espectrometria de massa de cromatografia líquida
ZMYLOWSKI; KŚIAŻEK; SZTERK, 2020	105 amostras de comprimidos de metformina de 13 fabricantes diferentes	Hipoglicemiante	N-nitrosodimetilamina (NDMA) e outras sete nitrosaminas	Um método GC-MS/MS com ionização EI foi desenvolvido
FANG et al., 2020	Escutelarina, puerarina e espinheiro marinho	Plantas medicinais com múltiplos fins (produtos homólogos de medicamentos e alimentos)	Aflatoxina B1, fumonisina e outras micotoxinas	Cromatografia líquida de ultra performance-espectrometria de massas (UPLC-MS/MS) combinada com extração acelerada por solvente (ASE) e QuEChERS.
GOLLAPALLI et al., 2019	Solução oftálmica de moxifloxacina	Colírio antibiótico. Combate de infecções causadas por bactérias sensíveis ao moxifloxacino	Aduto de API (moxifloxacina) com um composto lixiviável (monoformato de etilenoglicol)	Espectrometria de massa em tandem

JUROWSKI et al., 2019	Géis farmacêuticos para dentição contendo ervas disponíveis na Polônia	Indicado para aliviar a dor e a coceira comuns no surgimento da primeira dentição em crianças.	Cobre, manganês e zinco	A espectrometria de absorção de chama (FAAS) após digestão induzida por micro-ondas (ácido nítrico concentrado)
GANGULI et al., 2019	Preparações indígenas (PIs)	Alívio de infecções e doenças crônicas e melhorar o bem-estar	Metais pesados: chumbo, cádmio, arsênico e mercúrio	Espectroscopia de absorção atômica assistida por micro-ondas.
JIN et al., 2018	Produtos farmacêuticos à base de plantas e alimentos saudáveis	Finalidade múltipla	18 glicocorticóides, dentre eles: succinato sódico de hidrocortisona (HSS), prednisolona (PDL), prednisona (PDS), hidrocortisona (HCS), metilprednisolona (MPS), betametasona (BTM), dexametasona (DXM) e triancinolona acetona (TA), acetato de prednisolona (PLA), acetato de hidrocortisona (HA), acetato de fludrocortisona (FA), acetato de prednisona (PA), acetato de cortisona (CA), acetato de dexametasona (DA), butirato de hidrocortisona (HB), acetato de triancinolona acetona (TAA), fluocinonida (FN) e halcinonida (HC)	Cromatografia líquida-quadrupolo-tempo de espectrometria de massa (LC-Q-TOF-MS/MS) e HPLC

Quadro 1. Resultados da coleta de dados.

## 4 | DISCUSSÃO

A essencialidade dos produtos farmacêuticos para a saúde humana é amplamente reconhecida pelo homem. Nesse sentido, estudos de qualidade e segurança de medicamentos, além de tornarem-se fundamentais, encontram-se diretamente dependentes da análise de ativos, ingredientes farmacêuticos e impurezas presentes em tais produtos. Dessa forma, os métodos analíticos escolhidos buscam alcançar resultados cada vez mais seletivos, velozes e benéficos para o meio ambiente (HARVEY et al., 2017).

Neste contexto, vista necessidade de métodos cada vez mais sensíveis para identificação de potenciais impurezas genotóxicas (IG), Wang e colaboradores (2022) desenvolveram um novo método de quantificação, por meio da espectrometria de massa em tandem de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), para detectar sulfonato, substância potencialmente tóxica, no TSD-1 (novo antagonista do receptor P2Y12, pró-droga do metabólito ativo do clopidogrel). Durante a realização da pesquisa, além de validarem o método criado, os autores salientaram as vantagens do desenvolvimento de pró-drogas de metabólitos ativos, uma vez que estes podem minimizar as resistências às drogas causadas por possíveis polimorfismos genéticos.

Para o FDA (2008), impurezas genotóxicas, e ou cancerígenas, seriam aquelas

substâncias com capacidade de estimular mutações genéticas, ou seja, quebras e rearranjos de cromossomos. Tornando-se inviável a utilização de tais substâncias em limites acima dos estabelecidos para sua exposição. Assim, a fim de estudar mais sobre agentes cancerígenos (AC), Bharate (2021), realizou um estudo a respeito das nitrosaminas, principais ACs entre drogas que contêm aminas secundárias. Neste estudo a autora relatou o potencial de formação de impurezas em medicamentos da classe dos anti-hipertensivos. Já que o uso do nitrito de sódio como reagente durante a síntese leva a possíveis reações colaterais e o desenvolvimento de nitrosaminas como produto.

Desse modo, como não há um mecanismo limiar para a quantificação da aceitabilidade de exposições à IG, torna-se essencial a avaliação farmacêutica e toxicológica de produtos e insumos farmacêuticos. Para que assim haja um maior controle dos níveis IG, e estes permaneçam o mais baixo possível nos casos em que sua presença não pode ser evitada (KATNY; FRANKWOSKY, 2017). Estando estas avaliações, inerentemente relacionadas às descobertas tecnológicas e estratégicas, em meio a formulações, processos químicos, perfis de substâncias ativas e todas as substâncias químicas envolvidas, sejam elas secundárias ou reagentes (MAGGIO et al., 2014).

Sabe-se que as impurezas encontradas em produtos farmacêuticos se classificam como orgânicas, inorgânicas, outros materiais e solventes residuais. Logo, diferente das nitrosaminas, compostos orgânicos proeminentes de moléculas que possuem aminas e nitritos, há impurezas inorgânicas, conhecidas, por exemplo, como metais pesados. Na pesquisa realizada em 2019, Ganguli e colaboradores buscaram investigar amostras de preparações indígenas quanto à toxicidade de metais pesados. Em seus resultados, os autores verificaram altos níveis de chumbo e mercúrio entre os principais constituintes de tais preparações, estes que podem ter sido gerados durante o processo de fabricação. Em conclusão os autores indicaram o risco potencial de tais metais em fetos e gestantes, estando estes voltados tanto para natimortos como malformações congênitas.

Análises físico-químicas exigem equipamentos cada vez mais modernos e de cara manutenção, todavia, muitas vezes apenas eles não satisfazem completamente as noções relativas à qualidade e segurança. Fato que pode ser corroborado por Fang et al. (2020), onde foi utilizado um método combinado para obtenção dos resultados. Assim, medicamentos abaixo dos padrões exigidos pelos órgãos reguladores têm se tornado um grande problema de saúde pública. Nesse sentido, diversos casos de produtos comercializados no Brasil sem atender os requisitos de regularidade estabelecidos pelas Farmacopeias americana e europeia já foram reportados. Sendo eles referentes a fatores de armazenamento e estocagem inadequada ou requisitos que não atendem a concentração do fármaco e suas impurezas (BARATA-SILVA et al. 2017).

Alguns estudos citam, fora a fabricação inadequada, a indevida consideração aos medicamentos genéricos, como diazepam, risperidona e clozapina. Tal desatenção, embora testes de bioequivalência compatíveis, seria a causadora de concentrações

plasmáticas e velocidades de absorção reduzidas (OCHI et al., 2014). Nessa perspectiva, além da elucidação estrutural, identificação e determinação quantitativa de impurezas, as avaliações farmacêuticas também dizem respeito a produtos de degradação de insumos, podendo estes surgir a partir de armazenagem inadequada, situações de estresse e efeitos da luz, pH, temperatura e transporte (BARATA-SILVA et al., 2017).

Enfatizando, assim, a importância do contínuo aprimoramento sistemática a qual está sendo momentaneamente utilizada. Onde os farmacêuticos tornam-se peças-chaves e devem ainda serem capazes de realizar o controle de qualidade via testes rápidos de eficácia antimicrobiana. Visando determinar, inclusive, o nível de crescimento microbiano que uma droga é capaz de suportar (REN et al., 2022).

## 5 | CONCLUSÃO

O profissional farmacêutico, dentro da indústria, tem feito um grande progresso no desenvolvimento de métodos que visam a identificação e quantificação de impurezas. Todavia, sempre há oportunidades de aprimoramento, visto que pequenas mudanças em estruturas de cadeias de substâncias químicas podem gerar inúmeros efeitos. É claro o crescimento de pesquisas e publicações referentes a análise de impurezas no cenário internacional, embora a conjuntura nacional também esteja em constante avanço, visto os dispendiosos métodos compreendidos.

Entretanto, o Brasil segue atualizando suas normativas constantemente, buscando estar em acordo com as guias e resoluções internacionais. Nesse aspecto, diante do estudo, nota-se a escassez de pesquisas de campo realizadas nesse aspecto e em solo nacional. Uma vez que ressalta-se a relevância do estudo de perfis de impurezas para definição de potenciais tóxicos de substâncias e seus riscos prejudiciais à saúde e à terapia medicamentosa.

## REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia – GESEF. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**, v. 2, 2013.

BARATA-SILVA, Cristiane et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, p. 362-370, 2017.

BHARATE, Sonali S. Critical analysis of drug product recalls due to nitrosamine impurities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 6, p. 2923-2936, 2021.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro de Almeida; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**. Belo Horizonte, v.5, n. 11, p. 121-136 · maio-ago. 2011 · ISSN 1980-5756. Disponível em: <<http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>>. Acesso em: 07 maio 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RDC N °37, de 6 de julho de 2009. **Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 de julho de 2009. Seção 1, p.40, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº69, de 8 de dezembro de 2014. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de Abril de 2014. Seção 1, p.43, 2014.

CHAN, Candace Yim et al. Detection of 28 Corticosteroids in Pharmaceutical and Proprietary Chinese Medicinal Products Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. **Journal of Chromatographic Science**, v. 59, n. 6, p. 548-554, 2021.

FANG, Zhen et al. Determination of 16 mycotoxins in drug and food homologous products by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with accelerated solvent extraction and QuEChERS. **Se pu= Chinese Journal of Chromatography**, v. 38, n. 7, p. 782-790, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for industry: good reprint practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices (draft guidelines)**. Rockville, 2008.

GANGULI, Abhijit et al. Heavy metals in indigenous preparations used for sex selection during pregnancy in India. **Biological trace element research**, v. 188, n. 2, p. 239-244, 2019.

GOLLAPALLI, Ramarao et al. Identification of an adduct impurity of an active pharmaceutical ingredient and a leachable in an ophthalmic drug product using LC-QTOF. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 10, p. 3187-3193, 2019.

GOROG, Sandor. Drug safety, drug quality, drug analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 48, Vol. 48, 247-253. 2008.

GUIDELINE, ICH Harmonised Tripartite. **Impurities in new drug substances Q3A (R2)**. In: Proceedings of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva, Switzerland. 2006.

HARVEY, James et al. Management of organic impurities in small molecule medicinal products: Deriving safe limits for use in early development. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 84, p. 116-123, 2017.

JAIN, Deepti; BASNIWAL, Pawan Kumar. Forced degradation and impurity profiling: recent trends in analytical perspectives. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 86, p. 11-35, 2013.

JIN, Pengfei et al. Screening and quantification of 18 glucocorticoid adulterants from herbal pharmaceuticals and health foods by HPLC and confirmed by LC-Q-TOF-MS/MS. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 35, n. 1, p. 10-19, 2018.

JUROWSKI, Kamil et al. The toxicological analysis of Cu, Mn and Zn as elemental impurities in pharmaceutical herbal products for teething available in pharmacies in Poland. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 53, p. 109-112, 2019.

KĄTNY, M.; FRANKOWSKI, M. Impurities in drug products and active pharmaceutical ingredients. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 47, n. 3, p. 187-193, 2017.

MAGGIO, Rubén M. et al. Pharmaceutical impurities and degradation products: Uses and applications of NMR techniques. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 101, p. 102-122, 2014.

MISRA, Bishal; THAKUR, Abhimanyu; MAHATA, Partha Pratim. Pharmaceutical impurities: a review. **International Journal of Pharmaceutical Chemistry**, v. 5, n. 07, p. 232-239, 2015.

NAGPAL, Sunny et al. A review on need and importance of impurity profiling. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 7, n. 1, p. 62-70, 2011.

OCHI, Nobuaki et al. Cisplatin-induced hyponatremia in malignancy: comparison between brand-name and generic formulation. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 2401, 2014.

OTTOSSON, Jenny E. et al. Characterization and demonstration of drug compound ring-chain tautomer formation and its impacts on quality control. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 198, p. 114020, 2021.

REN, Xiaojuan et al. Analysis of polymerized impurities in mezlocillin sodium and sulbenicillin sodium using two chromatographic separation mechanisms coupled to tandem mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 210, p. 114584, 2022.

SAPRA, A.; KAKKAR, S.; NARASIMHAN, B. Sources of impurities: A Review. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 57-59, 2012.

WANG, Taiyu et al. Quantitative Determination of Four Potential Genotoxic Impurities in the Active Pharmaceutical Ingredients in TSD-1 Using UPLC-MS/MS. **Molecules**, v. 27, n. 13, p. 4129, 2022.

ZMYSŁOWSKI, Adam; KSIAŻEK, Iza; SZTERK, Arkadiusz. N-nitrosodimethylamine contamination in the metformin finished products. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5304, 2020.

**A**

- Acessibilidade 20, 50, 51, 115, 121  
Acidente vascular encefálico 166, 167, 169, 173  
Agente comunitário de saúde 18, 23, 24  
Aleitamento materno 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72  
Auditoria de enfermagem 105, 106, 107, 108, 109, 110

**C**

- Choque cardiogênico 100, 101, 102, 103, 104  
Comportamento 31, 146, 148, 149, 150, 152, 154, 160, 161  
Controle de qualidade 38, 40, 41, 46  
Covid-19 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 170

**D**

- Depressão 15, 30, 36, 68, 71, 135, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 172, 183, 185  
Desempenho físico funcional 27  
Desmame precoce 60, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71

**E**

- Educação alimentar e nutricional 74, 75, 76, 79, 80  
Educação em saúde 166, 167, 169, 172  
Educação infantil 49, 51, 58, 74, 75  
Educação permanente 112  
Evidência estatística 174, 177

**F**

- Fadiga 17, 26, 27, 28, 29, 30, 144, 172

**G**

- Gestação 15, 22, 60, 61, 67, 68, 82, 84, 86, 87, 91, 92  
Gestão em saúde pública 112

**H**

- Hipóxia 27, 28, 34

**I**

- Inclusão escolar 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58  
Internação hospitalar 124

**L**

Lactação 60, 62, 63

**M**

Maternidade 66, 68, 71, 72, 82, 85, 144, 151, 154

**N**

Neutropenia febril 94, 95, 96, 97, 98, 99

**O**

Obesidade 79, 80, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 188, 189

Orientação sexual 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 164

**P**

Preparações farmacêuticas 38, 41

p-valor 174, 175, 176, 177

**S**

Saúde da mulher 70, 153, 154

Saúde pública 18, 23, 45, 69, 72, 93, 111, 112, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 129, 140, 141, 154, 156, 157, 187, 189

Sexualidade 23

Sibutramina 179, 180, 184, 185, 186, 187, 188, 189

Sífilis congênita 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93

Síndrome do desconforto respiratório 27, 29

Sistema Tributário 112, 114

Sistema Único de Saúde 3, 21, 22, 56, 111, 112, 126, 128, 140, 162

**T**

Trabalho de parto 142, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Transtorno mental 124, 127, 138, 140

**U**

Urgência onco-hematológica 94

# SAÚDE:

Impasses e desafios enfrentados  
no Brasil 2

 [www.arenaeditora.com.br](http://www.arenaeditora.com.br)

 [contato@arenaeditora.com.br](mailto:contato@arenaeditora.com.br)

 [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)

 [www.facebook.com/arenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/arenaeditora.com.br)

# SAÚDE:

Impasses e desafios enfrentados  
no Brasil 2

-  [www.arenaeditora.com.br](http://www.arenaeditora.com.br)
-  [contato@arenaeditora.com.br](mailto:contato@arenaeditora.com.br)
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  [www.facebook.com/arenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/arenaeditora.com.br)