

Avaliação da qualidade físico-química e microbiológica de cápsulas de ômega-3 comercializadas no município de Nova Serrana - MG

Evaluation of quality physical chemistry and microbiological of Omega-3 capsules sold on the city of Nova Serrana – MG

SILVA, R. A.¹; SOUZA JUNIOR, E. A.¹; LOPES, L. H. C.¹; PEDROSA, D. O.¹; SILVA, K. O.¹; CORTEZ, E. N.¹; BRAZ, S. R.²; AMARO, S. H.¹; BRAZ, W. R.^{1*}

¹Centro Universitário Una de Bom Despacho, Bom Despacho/MG, Brasil;

²Instituto Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG, Brasil.

***Autor correspondente:** Wilson Rodrigues Braz

Centro Universitário Una de Bom Despacho, Rodovia BR-262, Km 480, s/ n - Zona Rural, Bom Despacho/MG/Brasil, CEP 35600-000.

Telefone: (37) 3516-1200. E-mail: wilsonbraz@prof.una.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.1-4>

Resumo

A ingestão de ω -3 como suplemento alimentar traz benefícios a saúde como prevenção de doenças cardiovasculares, supressão da resposta inflamatória e desenvolvimento neural. Os principais ativos responsáveis por esses efeitos são os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e o docosaexaenóico (DHA). Devido ao aumento do consumo e fácil aquisição destes suplementos faz-se necessário o seu controle de qualidade para a segurança à saúde do consumidor. Objetivo: Avaliação dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos de cápsulas de ômega-3 comercializadas na cidade de Nova Serrana-MG. Metodologia: Foram amostradas quatro marcas comercializadas nas drogarias da região central da cidade de Nova Serrana-MG, e realizadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição os testes para peso médio, desintegração, teor de cinzas sulfatadas, índice de acidez, determinação do índice de peróxidos, análise de perfil lipídico, contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos e pesquisa de *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella sp* e coliformes totais. Resultados: 100% das amostras satisfazem os requisitos microbiológicos. Nos testes físico-químicos 50% (A e D) das amostras apresentaram índice de peróxidos superiores aos limites determinados. Para perfil lipídico as amostras B e D obtiveram valores divergentes quanto ao valor rotulado para ALA (alfa-linoleico), EPA e DHA. Conclusão: Os desvios de qualidade apresentados apontam para a necessidade do cumprimento das Boas Práticas de fabricação descritas pela RDC nº 17 de 2010 e adequação das empresas ao controle sanitário de suplementos alimentares previstos na RDC nº 243 de 2018.

Palavras-chaves: Ômega-3; Controle de Qualidade; Cápsulas.

Abstract

The diet of ω -3 as food supply bring benefic to heath like prevent heart disease, suppression of inflammation and developmental neurology. The principal actives for that's effects is the fatty acid eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA). Because the growth of consumption and the easely acess of food supply turn the quality control is necessary to protect consumer health. Objectives: Evaluating the physical chemical and microbiology parameters of the omega-3 fatty acids sold in downtown Nova Serrana-Mg. Methods: Four brands were sampled in drugstores in the central region of the city of Nova Serrana-MG., and carried in according with Brazilian pharmacopoeia 5ªEd14, the tests were medium weight, disintegration, sulfated ashes, acidity test, peroxide value, lipid profile, counting aerobic mesophilic microorganisms and search for *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella* and total coliforms. Results: 100% of samples microbiology test is approved. At the test of physical chemical 50% (A and D) of samples shows result on peroxide value above limits determined. At the test lipid profile, 50% the samples (B and D) shows result of ALA (linoleic acid), EPA and DHA different from values present on your label. Conclusion: The variance of quality control shown necessity of legislation enforcement good pharmaceutical manufacturing practices provided RDC 17 of 2010, and adequacy from the companies to sanitary control of food supply provided on RDC 243 of 2018, to ensure quality and safety of product to the consumer.

Keywords: Omega-3; Quality Control; Capsules.



1. INTRODUCTION

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) são formados por cadeias de hidrocarbonetos com mais de uma insaturação e presença do grupamento funcional ácido carboxílico (-COOH), sendo de cadeia longa os que possuem acima de 18 átomos de carbono em sua molécula (GOMES et al., 2016).

Dentre os AGPI destacam-se a família ômega-3 (ω -3), assim denominados pelo fato de sua primeira insaturação ocorrer no terceiro carbono da cadeia de hidrocarbonetos. São considerados essenciais por serem obtidos exclusivamente através da alimentação não podendo ser sintetizados endogenamente. Suas principais fontes são peixes de águas frias como salmão e sardinha, óleos vegetais, sementes de linhaça e alguns legumes (NASCIUTTI et al., 2015).

A série ω -3 é constituída pelos ácidos alfa-linoleico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaexaenóico (DHA) representados pela Figura-1. Quando ingerido, uma pequena quantidade do ALA é metabolizado pelo organismo em EPA, que possui uma cadeia de vinte átomos carbono, com cinco instaurações, já o DHA é derivado do próprio EPA sendo dotado de uma cadeia com vinte e dois carbonos e seis instaurações (DIAS; ALVES, 2013).



Figura 1: Moléculas de ácidos graxos.

Fonte: Curi et al., 2001 (Adaptada).

No Brasil, os ácidos graxos ω -3 são registrados junto ao Ministério da Saúde como suplementos alimentares e frequentemente são comercializados em formulações

farmacêuticas como cápsulas moles. Estes devem atender aos requisitos sanitários especificados na RDC nº 243, de 26 de julho de 2018, estando os mesmos em concordância com as exigências de identidade, pureza e composição descritas pela Farmacopeia Brasileira ou outro compêndio referido na mesma resolução (BRASIL, 2018a).

O consumo de suplementos alimentares como coadjuvantes na busca por manutenção ou melhorias de estado de saúde vem se difundindo exponencialmente. O uso diário de cápsulas de ω -3 traz diversos benefícios ao fisiológico humano, como prevenção de doenças cardiovasculares, desenvolvimento neural e supressão do desenvolvimento tumoral mamário estrógeno-dependente (MANNA et al., 2007; BRASIL, 2014; VAZ et al., 2014).

Raposo (2010) e Araya et al. (2004) concluíram em vossos estudos que o uso contínuo de ω -3 é capaz de alterar positivamente o perfil lipídico humano, aumentando as frações da lipoproteína de alta densidade (HDL) bem como reduzindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sendo uma responsável pelo transporte reverso do colesterol ao fígado e a outra principal geradora de placas ateroscleróticas respectivamente.

Os ácidos graxos EPA e DHA foram capazes de suprimir respostas inflamatórias e cessar estímulos causadores da dor induzida em ratos. Esses resultados são atribuídos à redução da produção de proteínas inflamatórias como as prostaglandinas E₂ (PGE₂), tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e leucotrieno B₄. Sendo assim, a família ω -3 possui um mecanismo de ação similar a anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como Tenoxicam, sugerindo que o uso prolongado seja benéfico em doenças inflamatórias crônicas principalmente em pacientes com complicações renais (SIMOPOULOS, 2002; KIECOLT-GLASER et al., 2011; MESQUITA et al., 2011).



Expostos os diversos benefícios comprovados da ingestão de ω -3, associados ao aumento do consumo deste suplemento, as indústrias farmacêuticas e órgãos fiscalizadores devem assegurar a qualidade destes produtos integralmente, seguindo os parâmetros descritos na RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, pois qualquer desvio dos padrões desde a fabricação até acondicionamento e comercialização podem acarretar riscos à saúde do consumidor (BRASIL, 2010a).

Contudo, justifica-se a realização deste trabalho pelo crescimento do comércio de ω -3, baixo índice de estudos específicos sobre o tema proposto ainda que tenha estes uma legislação específica e a necessidade de uma maior vigilância das autoridades a respeito da qualidade destes suplementos (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2018a).

Assim traçando um paralelo entre impacto positivo do consumo diário de cápsulas de ω -3 e a importância de um processo produtivo em acordo com as normas sanitárias, este trabalho visa possui como objetivo avaliar os parâmetros físico-químicos e microbiológicos de cápsulas de ômega-3 comercializados no município de Nova Serrana/MG.

METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa experimental, em amostras de cápsulas moles de ω -3 comercializadas, na cidade de Nova Serrana-MG, região Centro Oeste de Minas Gerais. A escolha da cidade baseou-se em dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), tomando como base o crescimento estimado da população das cidades do centro-oeste de Minas Gerais, em que, Nova Serrana foi o município na região que obteve o maior índice de crescimento estimado (35.4%) no período de 2010 a 2018, passando de 73.699 para 99.770 habitantes (BRASIL, 2018b).

Todos os reagentes utilizados apresentavam grau analítico adequado à técnica empregada, e as vidrarias

e equipamentos devidamente calibrados. Os meios de cultura foram preparados, esterilizados e armazenados conforme as orientações do fabricante e as boas práticas de laboratório (BPL).

Amostras

Para definição das marcas a serem pesquisadas foi realizada uma coleta de dados referente ao histórico de vendas nos últimos seis meses nas farmácias e drogarias da região central da cidade de Nova Serrana-MG, sendo essa escolhida por possuir maior número de estabelecimentos farmacêuticos (drogarias e farmácias) em relação aos bairros periféricos da cidade, bem como, maior fluxo de pessoas. Assim, um critério de exclusão a localização desses estabelecimentos localizados nos bairros. A região escolhida possui um total de 11 estabelecimentos no qual 6 (54,55%) aceitaram colaborar e partilhar as informações do histórico de vendas no primeiro semestre do ano de 2018.

De posse dos dados, observou-se que 14 marcas são comercializadas por estes estabelecimentos e para a definição analítica realizou-se um sorteio selecionando 4 amostras classificando-as como A, B, C e D, garantindo assim a imparcialidade na escolha das marcas, bem como a integridade dos estabelecimentos que as comercializam e seus fabricantes. As amostras foram adquiridas e mantidas em sua embalagem original e sob condições de armazenamento recomendadas pelos fabricantes.

Determinação de peso médio

A determinação do peso médio foi realizada conforme recomendação descrita pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b). Para tal foram pesadas individualmente 20 cápsulas de cada marca (A, B, C e D) utilizando a balança analítica Shimadzu®- ATY224 e os valores obtidos anotados sequencialmente em uma planilha no programa Microsoft Excel®2010. As cápsulas

foram então cortadas na posição central, lavadas com éter etílico P.A e postas para secar de acordo com sua numeração. Após o processo de secagem os invólucros vazios foram pesados individualmente e os valores anotados. O peso individual do conteúdo foi obtido pela diferença entre a cápsula cheia pela cápsula vazia e posteriormente calculado a média e desvio padrão (BRASIL, 2010b).

Como especificado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, para cápsulas moles com peso médio superior a 300 mg, tolera-se uma variação individual de $\pm 7,5\%$ em relação à média de peso das 20 unidades. Se aceita ainda duas unidades fora do limite especificado em relação ao peso médio do conteúdo, desde que nenhuma obtenha valores abaixo ou acima do dobro da porcentagem limite de variação. Para desvio padrão o limite é de 4% e coeficiente de variação é de 1 (BRASIL, 2010b).

Teste de desintegração

O tempo de desintegração das cápsulas foi verificado conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b). Foram analisadas 6 cápsulas de cada amostra (A, B, C e D) no desintegrador Nova Ética® 301-1, utilizando como meio de desintegração água purificada em temperatura de 37°C.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, ao fim de 30 minutos todas as cápsulas devem estar totalmente desintegradas, sem a presença de núcleo palpável (BRASIL, 2010b).

Determinação de cinzas sulfatadas

A metodologia utilizada para a determinação do teor de cinzas sulfatadas foi realizada conforme descrito da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b). O teste é utilizado para determinar o teor de compostos inorgânicos presentes na amostra, sugerindo assim, possíveis impurezas.

Para a realização deste foram dessecados quatro cadinhos de porcelanas em estufa a 110 °C por duas horas sendo retirados em seguida e postos para resfriar em dessecador com sílica. Estes foram pesados individualmente e seus valores anotados e chamados de Peso do cadinho vazio (P1).

Para extração do óleo das cápsulas foram usadas seringas estéreis de 5mL. Foram pesadas utilizando a balança analítica Shimadzu®- ATY224, cerca de 2g de óleo para cada amostra no respectivo cadinho recebendo a denominação de Peso inicial (P3). Em capela de segurança química marca Quimis®, foi adicionado em cada amostra 1mL de ácido sulfúrico P.A; sendo posteriormente calcinados em mufla Quimis® Q318M a 600 °C por cinco horas até obtenção de peso constante da amostra, assim obtendo posteriormente o peso de cadinho com cinzas (P2).

A determinação do percentual de cinzas sulfatadas seguiu-se como descrito pela equação:

$$\text{Cinzas sulfatadas (\%)} = \frac{(P2-P1)}{P3} * 100$$

P1 - Peso do cadinho vazio; **P2** - Peso líquido das cinzas e **P3** - Peso de óleo ômega 3.

De acordo com Tonelotto et al., (2010) o teor de cinzas em peixes e alimentos marinhos devem estar entre 1,3% a 3,9%, garantindo uma quantidade de minerais adequada no mesmo. No caso das marcas de ω -3 avaliadas, os compostos são extratos oleosos de peixes sem a presença significativa de outros aditivos, assim valores acima de 1,3% indicam a presença de contaminantes inorgânicos na amostra como chumbo, mercúrio e sódio.

Índice de acidez

A metodologia utilizada para a determinação do índice de acidez (I_A) foi realizada como descrito pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição tendo o intuito de observar se os óleos presentes nas amostras estão

em processo de hidrólise degradativa, o qual pode ser catalisado por atividades bacterianas, presença de impurezas e/ou armazenamento inadequado com exposição à luz ou calor (BRASIL, 2010b).

Para a realização do teste foram pesadas em balança analítica Shimadzu®- ATY224 10g do óleo extraído com seringas estéreis 5 ml, sendo vertidos em Erlenmeyer com capacidade para 250 mL. Foram adicionados 50 mL de uma mistura de etanol 96% e éter etílico P.A (1:1 - v/v) mantendo-se em aquecimento e agitação para dissolução da amostra, sendo titulado subsequentemente com hidróxido de potássio (KOH) 0,1 mol.L-1 (M) na presença do revelador fenolftaleína até a persistência superior a 15 segundos da cor rosa claro característica do ponto de viragem. Foi realizado ensaio em branco para correção do volume do titulante consumido (BRASIL, 2010b).

O resultado foi calculado como descrito pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição através da equação:

$$I_A = \frac{5,610 * n (\text{volume titulante gasto})}{m (\text{massa amostra em g})}$$

I_A - índice de acidez

A conversão do índice de acidez para porcentagem deu-se como descrito por Bellaver; Zanotto (2004) onde, 1mg de KOH/g equivale a 0,503% de ácidos graxos, tendo como referência para avaliação dos resultados o limite de 2,5% definidos pelo mesmo para índice de acidez em óleos.

Determinação do índice de peróxidos

O índice de peróxidos (IP) foi realizado em parceria com uma indústria de alimentos cujo nome será preservado, de acordo com o método descrito pela American Oil Chemists' Society (AOCS) (AOCS, 1990).

Foram pesadas cerca de 2g de amostra e transferidas para Erlenmeyer. Adicionou-se 50 mL da solução

de ácido acético-isooctano (3:2) para dissolução da amostra. Posteriormente foi adicionado 0,5mL de solução de iodeto saturado de potássio e aguardado um minuto. Verteu-se imediatamente 30 mL de água destilada e 0,5mL de goma de amido 1% (m/v), sendo titulado com tiosulfato de sódio 0,1 N até completo desaparecimento da cor azul. Também foi conduzida uma determinação em branco (AOCS, 1990).

Os resultados foram calculados de acordo com a equação:

$$I_p = \frac{N * (A - B) * 1000}{m (\text{massa amostra em g})}$$

I_p - índice de peróxidos; **A** - volume gasto de tiosulfato de sódio; **B** - volume de tiosulfato gasto na titulação do branco; **N** - Normalidade da solução de tiosulfato de sódio.

O índice de peróxidos indica o grau de oxidação no qual se encontra os óleos amostrados, levando-os a sofrer alterações de suas características organolépticas como cor, sabor, aroma e consistência. Resultados acima de 10meq/g ou mL como definidos pela RDC nº 270, de 22 de setembro de 2005 indicam processos oxi-degradativos multifatoriais principalmente por má conservação, exposição à luz, excesso de umidade e presença de metais catalisadores (BRASIL, 2005).

Perfil lipídico

A análise do perfil lipídico tem como objetivo identificar e quantificar os componentes graxos presentes na amostra, permitindo assim uma avaliação minuciosa das informações nutricionais rotuladas pelo fabricante em relação aos resultados encontrados no teste.

A realização do teste foi terceirizada ao Laboratório de Águas e Alimentos da Universidade Estadual de Maringá, sendo as amostras indexadas pelos correios. Por se tratar de um teste de alto custo apenas duas das quatro amostras puderam ser analisadas devido

à limitação financeira. O critério para inclusão das marcas (B e D) foi definido de acordo com o melhor e o pior caso nos resultados para índice de acidez, no qual se avalia a degradação multifatorial dos óleos poli-insaturados.

Os valores de referência descritos nos rótulos para as amostras escolhidas B e D encontram-se nas Tabelas 1 e 2 respectivamente.

Tabela 1 – Dados nutricionais rotulados para a amostra B

QUANTIDADE POR PORÇÃO (2 cápsulas)		% VD(*)
Valor energético	21 Kcal = 88,2J	1
Gorduras totais, das quais:	2,1g	4
Gorduras saturadas	0,4g	**
Gorduras monoinsaturadas	0,6g	**
Gorduras poli-insaturadas, das quais:	0,6g	**
EPA	400mg	**
DHA	200mg	**
Colesterol	10mg	**

VD: Valores diários com base em uma dieta de 2000 Kcal ou 8400 KJ, EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosaenoico.

Fonte: Rótulo do fabricante.

Tabela 2 – Dados nutricionais rotulados para a amostra D

QUANTIDADE POR PORÇÃO (3 cápsulas)		% VD(*)
Valor energético	27 Kcal = 113J	1
Gorduras totais, das quais:	3,0g	5
Gorduras saturadas	0,5g	2
Gorduras trans	0g	**
Gorduras monoinsaturadas	0,5g	**
Gorduras poli-insaturadas, das quais:	1,3g	**
EPA	0,5g	**
DHA	0,4g	**
Vitamina E	10mg	**

VD: Valores diários com base em uma dieta de 2000 Kcal ou 8400 KJ, EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosaenoico.

Fonte: Rótulo do fabricante.

Contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos

Para a realização do teste de contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos, seguiu-se a metodologia descrita pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b) e Pinto et al., (2000). Produtos não estéreis podem possuir uma carga microbiológica dentro dos limites aceitáveis, desde que estes não sejam patogênicos (PINTO et al., 2000; BRASIL, 2010b).

Utilizou-se técnicas assépticas durante todo o processo em capela de segurança biológica Quimis® Q216-11EX. As embalagens foram previamente sanitizadas com álcool 70% (p/p). Os óleos das amostras (A, B, C e D) foram extraídos diretamente das respectivas cápsulas com auxílio de seringas estéreis 10 mL (BRASIL, 2010 b).

Para inoculação das amostras, inicialmente realizou-se o preparo de diluições seriadas (10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3}), sendo pesadas 10 g de cada amostra para 90 mL de água peptonada + 2% de Tween, obtendo a diluição 10^{-1} . Posteriormente foi transferido 10 mL dessa para 90 mL de água peptonada obtendo a diluição 10^{-2} e finalmente 10 mL desta transferida para 90mL de água peptonada obtendo a diluição 10^{-3} (PINTO et al., 2000; BRASIL, 2010b).

A partir das diluições preparadas, foram inoculados em duplicata 1mL de cada diluição pelo método de semeadura por profundidade e posteriormente adicionadas às estas placas Ágar para contagem (PCA) e Ágar Sabouraud Dextrose (SBA), sendo homogeneizadas e solidificadas (FIGURA 2). As placas de PCA foram incubadas em estufas a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 3-5 dias para propiciar crescimento bacteriano, já as contendo SBA foram incubadas a $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ por 5-7 dias para propiciar crescimento fúngico. Foram preparadas placas com PCA e SBA sem inoculação de amostra como controle negativo (BRASIL, 2010 b).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ªedição

o limite de bactérias aeróbicas mesófilas para preparação de produtos de uso oral a base de matéria prima vegetal é de 103 UFC/g ou mL com ausência de *Escherichia coli*, *Salmonella sp.* e *Staphylococcus aureus* e é de 102 UFC/g ou mL para fungos (BRASIL, 2010 b).

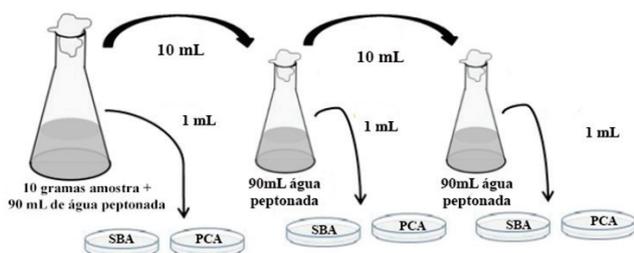


Figura 2: Metodologia para diluições e inoculação das amostras.

SBA- Agar Sabouraud, PCA – Ágar para contagem.

Fonte: Mendes et al., (2018) (adaptada).

Pesquisa de microrganismos patogênicos

Para as amostras (A, B, C e D) foram realizadas pesquisa dos microrganismos patogênicos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp* e coliformes totais. Foram inoculados 0,1 mL das amostras diretamente em meios seletivos com auxílio da alça de Drigalski, sendo Ágar Salmonella-Shigela (SS) para pesquisa de *Salmonella sp*, Ágar MacConkey (MC), para pesquisa de *Escherichia coli*, Agar Sal Manitol (MS) para pesquisa de *Staphylococcus aureus*. Incubaram-se as placas de meios seletivos a 32,5 +2,5°C por 48 horas (BRASIL, 2010b).

Para a pesquisa de coliformes 1 mL das amostras foram inoculadas em 9 mL de Caldo Verde Bile Brillhante (VBBL) + 2% de Tween com tubos de Durham invertidos, sendo observado o crescimento por turvação e/ou produção de bolhas (BRASIL, 2010b).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Peso médio

Os resultados obtidos para o teste de peso médio estão descritos na Tabela-3, bem como desvio padrão e coeficiente de variação.

Tabela 3 - Valores obtidos no teste de determinação de peso médio

Amostras	A	B	C	D
Peso Médio(g)	0,998	0,982	0,979	0,982
DP	0,001446	0,007662	0,005165	0,009165
CV	0,144	0,779	0,527	0,933

DP: Desvio Padrão; CV: Coeficiente Variação (%).

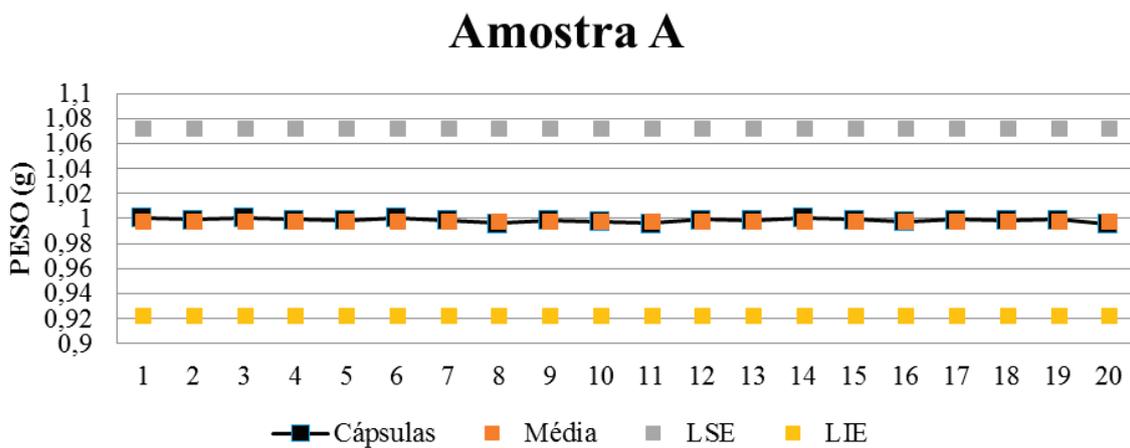
Os resultados individuais para massas de conteúdos obtidas para cada cápsula das amostras (A, B, C e D) em relação à média e as variações permitidas estão dispostos nas cartas de controle (Gráficos 1 a 4).

A análise dos dados obtidos na Tabela-3 e nos Gráficos de 1 a 4 permitem inferir que todas as formulações testadas foram aprovadas segundo os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b). A amostra D apresentou o maior coeficiente de variação (0,933%) e a amostra A o menor (0,144%) em relação ao valor médio, entretanto, nenhuma das amostras apresentou valor individual acima ou abaixo dos critérios de aceitação farmacopéicos.

Os resultados demonstram uma eficácia no controle dos processos produtivos das indústrias fabricantes das marcas avaliadas de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas referidas na RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (BRASIL, 2010a). Os resultados para todas as amostras (A, B, C e D), corroboram com os obtidos por Silva; Silva (2014) ao avaliar a qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais de Mogi Guaçu-SP quanto a determinação de peso médio, onde os dois testes obtiveram 100% das amostras aprovadas. Já em relação ao desvio padrão os resultados abaixo de 4% (DP) para as quatro marcas de ω -3 levando a 100% de aprovação, foram superiores aos 80% obtidos em seu estudo.

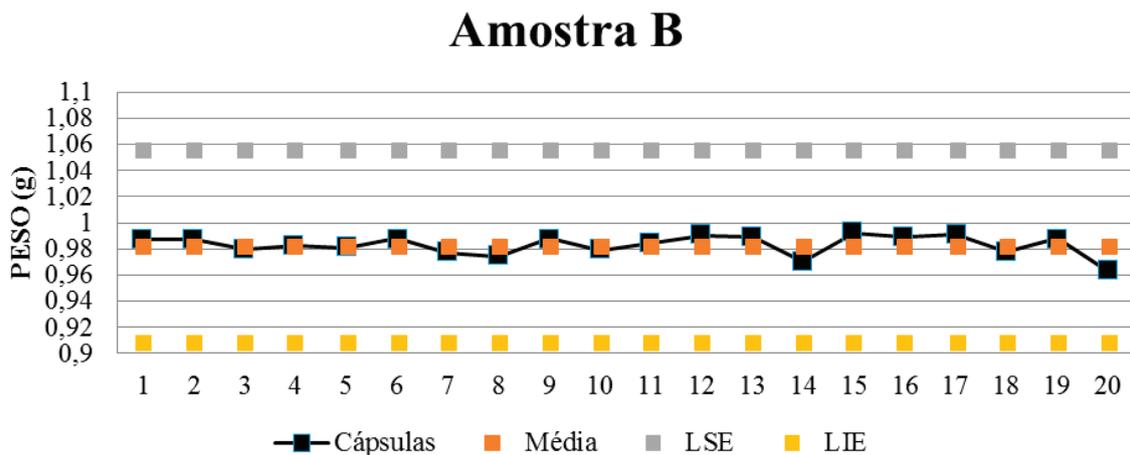
A aprovação no teste também evidencia a garantia

Gráfico 1 - Carta controle dos pesos individuais das cápsulas obtidos em comparação com a média de peso da amostra A.



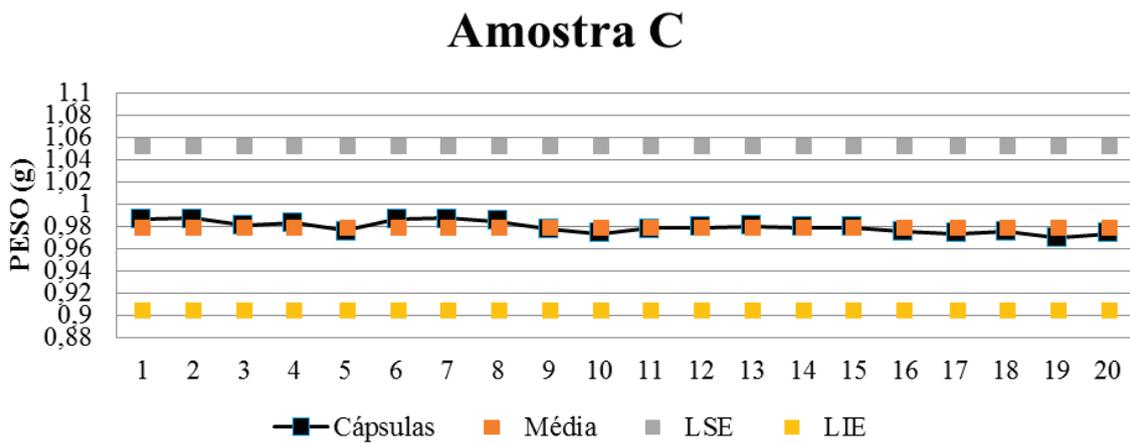
LSE: Limite Superior Estabelecido; **LIE:** Limite Inferior Estabelecido.

Gráfico 2 - Carta controle dos pesos individuais das cápsulas obtidos em comparação com a média de peso da amostra B.



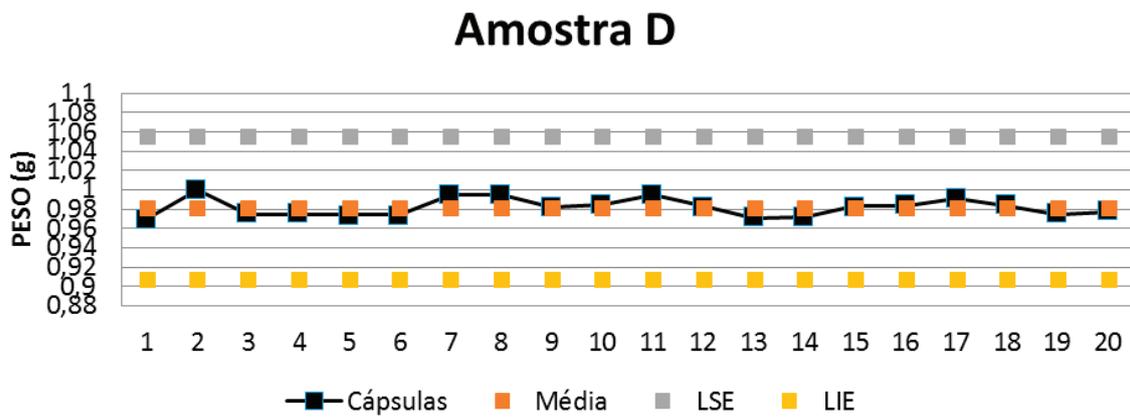
LSE: Limite Superior Estabelecido; **LIE:** Limite Inferior Estabelecido.

Gráfico 3 - Carta controle dos pesos individuais das cápsulas obtidos em comparação com a média de peso da amostra C.



LSE: Limite Superior Estabelecido; **LIE:** Limite Inferior Estabelecido.

Gráfico 4 - Carta controle dos pesos individuais das cápsulas obtidos em comparação com a média de peso da amostra D.



LSE: Limite Superior Estabelecido; **LIE:** Limite Inferior Estabelecido.

parcial de segurança terapêutica em relação ao conteúdo das cápsulas ressaltada por Simch (2013) em seus estudos, desde que o perfil lipídico atenda aos requisitos entre valor rotulado e real. De acordo com a mesma, valores inferiores aos padrões estabelecidos para conteúdo podem indicar baixa efetividade terapêutica, assim como valores acima da dose especificada podem aumentar os riscos de toxicidade.

Barros (2013) em seu estudo sobre controle de cápsulas de fluoxetina comercializado no município de João Pessoa-PB, obteve valores similares ao das marcas de ω -3 avaliadas, onde a autora ressalta a importância da avaliação do desvio padrão e coeficiente de variação para complementação dos dados obtidos no teste de peso médio, relacionando o desvio padrão à variação dos valores obtidos em relação à média geral. Assim quanto maior resultado do desvio padrão, menor a uniformidade do envase, bem como para coeficiente de variação os valores dados percentualmente refletem o desvio do conteúdo em relação à média de peso geral, apontando a variabilidade do processo produtivo, elucidando a importância da aprovação de todas as marcas no teste.

Teste de desintegração

Os tempos de desintegração obtidos para amostras (A, B, C e D) são apresentados na Tabela-4.

Tabela 4 - Valores para tempo de desintegração

Amostras	A	B	C	D
TD	7:49	8:27	9:37	14:59

TD: tempo de desintegração (minutos)

Pelos dados observou-se que todas as amostras (100%) cumprem a especificação determinadas pela Farmacopeia brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b) para o tempo de desintegração (inferior a 30 minutos). O resultado demonstra que o pior tempo de desintegração ocorreu para a amostra D, sendo em

média o dobro do tempo da amostra A que obteve o menor tempo de desintegração.

As desintegrações de 100% das amostras abaixo dos 30 minutos corroboram com as observações dos pesquisadores Mota; Soares (2012); Cruz (2017) que descrevem que a desintegração está estritamente interligada com a biodisponibilidade do fármaco.

Oliveira; Campos (2017) complementam o processo de desintegração como mediador da absorção, biodisponibilidade e efeitos terapêuticos do fármaco. Assim a aprovação de todas as marcas de ω -3 avaliadas como ocorrido em ambos os estudos evidenciam a qualidade das cápsulas e a disponibilidade da matéria graxa para posterior dissolução e absorção.

Determinação de cinzas sulfatadas

Os dados obtidos para o teor de cinzas sulfatadas estão descritos na Tabela-5.

Tabela 5 - Resultado do teste de determinação de cinzas sulfatadas.

Amostras	A	B	C	D
TC	0,0147	0,0349	0,0321	0,0148

TC: Teor de cinzas sulfatadas (% massa)

Os resultados demonstram um baixo percentual de cinzas sulfatadas para as amostras (A, B, C e D) possuindo massa inferior a 0,04%, em concordância com o limite de 1,3% definido através da adaptação dos teores descritos por Tonelotto et al. (2010) para peixes e alimentos de origem marinha.

O teste de cinzas sulfatadas é um determinador de matéria inorgânica presente na amostra. Assim, como 100% das amostras apresentaram baixo teor de cinzas sulfatadas há uma segurança quanto à contaminação por metais potencialmente tóxicos como chumbo e mercúrio (TONELOTTO et al., 2010). Esses dados corroboram ainda com Frizon et al., (2009), que obteve em média 0,011% de cinzas sulfatadas nos óleos testados em seu estudo.



Segundo Morgano et al (2011) existe a possibilidade da produção de biodiesel através de óleo de peixes, desde que o valor máximo de cinzas destes se limitassem a 0,02%. Segundo tal estudo, apenas as amostras A e D estariam aptas para a produção do biodiesel.

Índice de acidez

A Tabela-6 apresenta os resultados obtidos para o teste de índice de acidez (IA) para as amostras (A, B, C e D).

Tabela 6 - Resultado do teste de índice de acidez

Amostras	A	B	C	D
IA	0,4488	0,1122	0,2244	1,2342
%	0,22	0,056	0,113	0,62

IA: Índice de acidez (mg KOH/g).

O teste de índice de acidez obteve resultados satisfatórios baseado na recomendação de Bellaver; Zanotto (2004), onde 100% das amostras apresentaram índice de acidez abaixo de 2,5%. Os resultados inferem que as amostras A, B e C, apresentam menor degradação das cadeias de seus ácidos graxos poli-insaturados. A amostra B apresentou menor resultado e, portanto, a menor taxa degradação. Já a amostra D apresentou um índice de acidez elevado em relação as demais amostras, em torno de 10 vezes o valor obtido em B, podendo indicar um estado de degradação superior em comparação as demais amostras.

Em contrapartida Bery et al., (2012) relatam que os valores de índice de acidez não poderiam ser superiores a 1mg de KOH/g em seu estudo sobre uso de óleos de vísceras de peixe para produção de biocombustível. Assim, as amostras A, B e C estariam dentro dos padrões estabelecidos pelo mesmo, já o resultado obtido na amostra D corrobora com os encontrados pelo autor em seus testes, estando fora do limite estabelecido.

Determinação do índice de peróxidos

Os resultados obtidos para a determinação do índice de peróxidos estão apresentados na Tabela-7.

Tabela 7 - Resultado do teste de índice de peróxidos

Amostras	A	B	C	D
IP	10,11	4,63	6,13	14,61

IP: Índice de peróxido em miliequivalentes de oxigênio (meq/Kg)

Os resultados demonstram que a amostra D apresenta maior índice de peróxidos portanto, uma degradação oxidativa maior que as demais amostras. Em contrapartida, a amostra B com menor resultado evidencia menor degradação oxidativa. Esses resultados corroboram com o índice de acidez onde a amostra D foi o pior caso e a B o melhor caso.

Em relação ao preconizado pela RDC nº 270, de 22 de setembro de 2005 (BRASIL, 2005), onde os valores de índice de peróxidos não podem ser superiores a 10 meq/kg. Assim as amostras A e D se encontram fora das especificações, já as amostras B e C, estão de acordo com o limite especificado.

Em comparação com estudo realizado por Vidotti; Gonçalves (2006) sobre óleo de tilápias em que obtiveram índice de peróxido de 6,8 meq/Kg, as amostras B, e C se assemelham ao mesmo. A amostra A obteve valor 48,67% superior ao obtido pelo mesmo e a amostra D apresentou resultado acima de 100% do encontrado em seu trabalho. Como descrito por Pacheco (2009), a oxidação gera instabilidade nas duplas ligações dos ácidos graxos poli-insaturados levando a processos degradativos.

Perfil lipídico

O teste de perfil lipídico foi realizado pelo Laboratório de Águas e Alimentos da Universidade Estadual de Maringá-PR. A análise foi terceirizada apenas para as marcas B e D, de acordo com o melhor e pior caso baseado no resultado obtido respectivamente, no teste índice de acidez. Os valores de perfil lipídicos descritos em relação a cada grama de amostra permitem uma análise precisa das informações fornecidas pelos fabricantes nos rótulos das embalagens.

Os valores encontrados para o perfil lipídico (mg/g e %) estão dispostos nas Tabelas-8 e 9 para amostra B e nas Tabelas-10 e 11 para amostra D.

O perfil lipídico das amostras revelou a presença de quatro ácidos graxos poli-insaturados da série ω -3, sendo eles o ácido di-homo- (a) linolênico, ALA, EPA e DHA. O EPA e DHA da amostra B juntos somam 152,75 mg/g o que indica um desvio de 34,44% em relação as informações nutricionais rotuladas que apontam presença de 285mg a cada grama consumida do

produto. Já para a amostra D, os mesmos obtiveram somados 135,75mg/g, correspondendo um desvio de 41,74% em comparação ao valor declarado de 233mg/g.

O perfil lipídico da amostra D corrobora com os resultados do índice de acidez e índice de peróxidos que demonstraram uma maior degradação dessa amostra. Porém não satisfaz os resultados para a amostra B, estando à mesma dentro das especificações definidas para ambos os testes.

Tabela 8 - Valores para o perfil lipídico da amostra B (mg/g)

Ácido Graxo		mg/g
14:0	Mirístico	11,59
15:0	Ácido Pentadecanóico	8,47
16:0	Palmítico	156,18
16:1n-7	Palmitoléico	3,89
16:1n-9	Ácido 7 - Hexadecanóico	54,22
17:0	Ácido Anteisomargárico	15,12
17:1n-9	Ácido 8 - Heptadecenóico	9,22
18:0	Estearico	37,85
18:1n-7	Vacênico	35,80
18:1n-9	Oléico	109,14
18:2n-6	Linoleico	15,21
18:3n-3	Alfa - Linolênico	3,22
18:3n-6	Gama - Linolênico	4,50
20:0	Araquídico	12,71
20:1n-9	Gondóico	41,07
20:5n-3(EPA)	Timnodônico	12,76
20:4n-6(AA)	Araquidônico	232,64
20:3n-3	Ácido di - homo - (a) linolênico	20,13
22:5n-6 (DPA)	-	5,25
22:6n-3(DHA)	Cervônico	136,99
24:0	Lignocérico	4,47
24:1n-9	Nervônico	25,65
TOTAL (EPA + ALA + DHA)		152,97

EPA: Ácido eicosapentaenoico; **ALA:** Ácido alpha-linoleico; **DHA:** Ácido docosaenoico

Tabela 9 - Valores para o perfil lipídico da amostra B (%)

Ácido Graxo		%
14:0	Mirístico	1,159
15:0	Ácido Pentadecanóico	0,847
16:0	Palmítico	15,618
16:1n-7	Palmitoléico	0,389
16:1n-9	Ácido 7 - Hexadecanóico	5,422
17:0	Ácido Anteisomargárico	1,512
17:1n-9	Ácido 8 - Heptadecenóico	0,922
18:0	Estearico	3,785
18:1n-7	Vacênico	3,580
18:1n-9	Oléico	10,914
18:2n-6	Linoleico	1,521
18:3n-3	Alfa - Linolênico	0,322
18:3n-6	Gama - Linolênico	0,450
20:0	Araquídico	1,271
20:1n-9	Gondóico	4,107
20:5n-3(EPA)	Timnodônico	1,276
20:4n-6(AA)	Araquidônico	23,264
20:3n-3	Ácido di - homo - (a) linolênico	2,013
22:5n-6 (DPA)	-	0,525
22:6n-3(DHA)	Cervônico	13,699
24:0	Lignocérico	0,447
24:1n-9	Nervônico	2,565
TOTAL (EPA + ALA + DHA)		15,347

EPA: Ácido eicosapentaenoico; **ALA:** Ácido alpha-linoleico; **DHA:** Ácido docosaenoico

Tabela 10 - Valores para o perfil lipídico da amostra D (mg/g)

Ácido Graxo		mg/g
14:0	Mirístico	11,72
15:0	Ácido Pentadecanóico	1,65
16:0	Palmítico	101,69
16:1n-7	Palmitoléico	2,13
16:1n-9	Ácido 7 – Hexadecanóico	35,57
17:0	Ácido Anteisomargárico	7,25
17:1n-9	Ácido 8 - Heptadecenóico	4,55
18:0	Estearico	50,38
18:1n-7	Vacênico	42,93
18:1n-9	Oléico	156,54
18:2n-6	Linoleico	23,53
18:3n-3	Alfa – Linolênico	3,36
18:3n-6	Gama – Linolênico	5,47
20:0	Araquídico	14,98
20:1n-9	Gondóico	38,20
20:5n-3(EPA)	Timnodônico	20,75
20:4n-6(AA)	Araquidônico	206,68
20:3n-3	Ácido di - homo - (a) linolênico	17,23
22:5n-6 (DPA)	-	4,88
22:6n-3(DHA)	Cervônico	115,28
24:0	Lignocérico	4,53
24:1n-9	Nervônico	15,47
TOTAL (EPA + ALA + DHA)		139,39

EPA: Ácido eicosapentaenoico; **ALA:** Ácido alpha-linoleico; **DHA:** Ácido docosaexaenoico

Tabela 11 - Valores para o perfil lipídico da amostra D (%)

Ácido Graxo		mg/g
14:0	Mirístico	10,172
15:0	Ácido Pentadecanóico	0,165
16:0	Palmítico	10,169
16:1n-7	Palmitoléico	0,213
16:1n-9	Ácido 7 - Hexadecanóico	3,557
17:0	Ácido Anteismargárico	0,725
17:1n-9	Ácido 8 - Heptadecenóico	0,455
18:0	Estearico	5,038
18:1n-7	Vacênico	4,293
18:1n-9	Oléico	15,654
18:2n-6	Linoleico	2,353
18:3n-3	Alfa - Linolênico	0,336
18:3n-6	Gama - Linolênico	0,547
20:0	Araquídico	1,498
20:1n-9	Gondóico	3,820
20:5n-3(EPA)	Timnodônico	2,075
20:4n-6(AA)	Araquidônico	20,668
20:3n-3	Ácido di - homo - (a) linolênico	1,723
22:5n-6 (DPA)	-	0,488
22:6n-3(DHA)	Cervônico	11,528
24:0	Lignocérico	0,453
24:1n-9	Nervônico	1,547
TOTAL (EPA + ALA + DHA)		13,939

EPA: Ácido eicosapentaenoico; **ALA:** Ácido alpha-linoleico; **DHA:** Ácido-docosaexaenoico.



Em comparação com a ingestão sugerida pelo fabricante de duas cápsulas diárias para a amostra B, de um total de 400 mg de EPA e 200 mg de DHA, o valor o real ingerido seria de 276 mg de EPA e 287 mg de DHA. O mesmo ocorre para a amostra D, onde se sugere o consumo de três cápsulas diariamente para ingestão total de 500 mg de EPA e 400 mg de DHA, sendo ingerido de acordo com os resultados 62,25 mg de EPA e 345 mg de DHA.

De acordo com as especificações impostas pela RDC nº 243, de 26 de julho de 2018 (BRASIL, 2018) que define como obrigatório a rotulagem da composição dos produtos, as marcas avaliadas se encontram irregulares.

Os resultados obtidos corroboram com Lima (2016), que em seu estudo sobre suplementos alimentares para emagrecimento demonstrou que as marcas avaliadas apresentaram quantidades de compostos como vitamina E, vitamina C e metabólitos secundários inferiores aos rotulados.

Segundo Santos et al., (2013) a ingestão de ω -3, apesar de ainda não ser completamente elucidada, pode trazer benefícios à saúde de portadores de dislipidemias e complicações cardíacas, principalmente aqueles ricos em EPA e DHA. Em relação à ingestão diária sugerida pelo fabricante, à quantidade de EPA obtida na amostra B, e DHA e EPA para amostra D serão inferiores as quantidades necessárias para suposta obtenção dos efeitos desejados.

Analisando amplamente o resultado, observa-se que as amostras obtiveram um valor total mais elevado de compostos da série ômega-6 (ω -6) e ômega-9 (ω -9) em relação ao próprio ω -3. Martin et al., (2006) em seu estudo relata que a ingestão elevada de ω -6 em relação ao ω -3 ocorre frequentemente na dieta ocidental e assim, diminui a conversão endógena do

ALA presente no suplemento em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa como o EPA. Portanto, a presença superior da série ω -6 caracteriza-se como um desvio de qualidade, levando a diminuição dos efeitos esperados no consumo do produto.

Outra inconformidade a se destacar é o excesso de ácido graxo monoinsaturado apresentado no perfil lipídico, principalmente em se tratando de um suplemento intrinsecamente relacionado à busca auxiliar do controle de dislipidemias e outras doenças cardiovasculares, bem como a associação do consumo de gorduras saturadas a elevação do HDL plasmático e risco cardíaco descrito nas Diretrizes sobre Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. Os rótulos das marcas B e D descrevem a concentração presente de 190 mg/g e 166,6 mg/g respectivamente, enquanto a análise de perfil lipídico expõe resultado de 246,39 mg/g para a marca B e, 192,2 mg/g para amostra D.

Assim, as marcas apresentam irregularidades quanto à composição declarada frente ao valor nutricional real, evidenciando falhas durante a padronização do óleo e as exigências sanitárias recomendadas pelas RDC nº 243, de 26 de julho de 2018 e RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2018) .

Contagem total de microrganismos mesófilos

Os resultados obtidos para contagem total de colônias de bactérias em ágar PCA são apresentados na Tabela 12 e se encontram dentro dos limites definidos pela Farmacopeia brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b) para preparações de uso oral de matéria prima animal, obtendo valores abaixo de 103 UFC/g ou mL. Para contagem de colônias fúngicas em ágar Sabouraud os dados são apresentados na Tabela 13 e o crescimento se manteve abaixo do limite 102 descritos pelo compêndio referencial em questão.

Molina et al., (2018) em seu estudo alerta para os agravos a saúde ocasionados pela ingestão de

Tabela 12 - Contagem de colônias ágar PCA

Amostras	Diluição 10-1	Diluição 10-2	Diluição 10-3
A	<10 ²	<10 ²	<10 ²
B	<10 ²	<10 ²	<10 ²
C	<10 ²	<10 ²	<10 ²
D	<10 ²	<10 ²	<10 ²
CN			0

CN: Controle negativo; **PCA:** Ágar para contagem.

Tabela 13 - Contagem de colônias ágar Sabouraud

Amostras	Diluição 10-1	Diluição 10-2	Diluição 10-3
A	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
B	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
C	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
D	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
CN			0

CN: Controle negativo

alimentos com contaminação microbiana, que vão de uma leve intoxicação alimentar com vômitos a casos mais graves podendo inclusive levar a óbito. Assim destaca-se relevância da contagem dentro dos parâmetros definidos pela Farmacopeia Brasileira 5^o edição.

Antunes et al., (2014) reforça em seu estudo que a contagem de microrganismos aeróbios mesófilos dentro dos parâmetros referencias evidenciam a produção dentro das qualificações descritas pelas Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos na RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 para prevenção de contaminação microbiológica.

O controle negativo realizado não obteve crescimento de colônias indicando a esterilidade do meio utilizado. Apesar da aprovação de todas as amostras para contagem total de bactérias, as marcas seguiram para a pesquisa de microrganismos patogênicos.

Pesquisa de microrganismos patogênicos

Os testes para avaliação da presença de microrganismos patogênicos foram realizados em ágar Salmonella-Shigela para identificação de colônias de *Salmonella sp.*, ágar MacConkey para *E. coli* e ágar Manitol Salgado para *Staphylococcus aureus* e são apresentados na Tabela 14.

Assim 100% das amostras avaliadas foram aprovadas de acordo com a especificação descrita pela Farmacopeia brasileira 5^o edição, que define a ausência desses como critério de qualificação das marcas testadas (BRASIL, 2010b).

De acordo com Teixeira; Garcia (2016) o pescado é um produto facilmente perecível, sujeito após *rigor mortis* à degradação rápida por microrganismo, devido à grande variedade de nutrientes presentes no mesmo. Entre os contaminantes mais comuns durante o

Tabela 14 - Pesquisa de microrganismos patogênicos

Amostras	Ágar Salmonella-Sigheila (SS)	Ágar MacConkey (MC)	Ágar Manitol Salgado
A	A	A	A
B	A	A	A
C	A	A	A
D	A	A	A
CN	A	A	A

CN: Controle negativo; **A:** Ausência de colônias.

processamento de peixes estão os patógenos, *Salmonella sp.* e *Staphylococcus aureus*. Assim, por ser neste estudo a matéria prima primordial para a produção dos produtos avaliados, torna ainda mais relevante à ausência desses microrganismos patogênicos.

Segundo Verdi et al., (2013) para avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas obtidas de produtos com possível microbiota intrínseca, a ausência de microrganismos patogênicos evidencia um controle microbiológico durante o processo produtivo e assim manter Boas Práticas de Fabricação (BPFs) como previsto pela RDC nº 17, de 16 de abril de 2010.

A contaminação de produtos oleosos por bactérias pode elevar a degradação dos compostos graxos poli-insaturados evidenciados pelo teste de índice de acidez. Diante disso os resultados dos testes microbiológicos indicam a não relação entre contaminação por microrganismos e elevada degradação graxa da amostra D.

Pela ausência do crescimento de colônias nos testes específicos, não foram necessárias as realizações de provas bioquímicas.

Limitações do trabalho

O estudo realizado apresentou limitações quanto à indisponibilidade de equipamentos necessários para a realização de testes específicos para identificação de metais potencialmente tóxicos para a correlação com o teste de teor de cinzas. Também ficou limitada, devido ao seu alto custo, a possibilidade financeira de terceirizar o teste de perfil lipídico para todas as marcas. O trabalho se limitou a avaliar um lote de cada marca, assim considerando que os resultados correspondem apenas a estes, sugere-se o prosseguimento da pesquisa com maior número de amostras e/ou marcas.

CONCLUSÃO

Realizadas as análises dos resultados é possível concluir que para os testes de determinação de peso médio, desintegração, cinzas sulfatadas, índice de acidez, contagem total de microrganismos mesófilos e pesquisa de microrganismos patogênicos 100% das amostras encontram-se aprovadas. Na determinação do índice peróxidos 50% das amostras foram aprovadas, já para determinação do perfil lipídico limitado as marcas B e D evidenciaram-se inconformidades em 100% das amostras analisadas em relação aos valores nutricionais declarados pelos fabricantes.



Assim os resultados apontam a necessidade de adequação e cumprimento do controle de qualidade previsto pela RDC nº 243, de 26 de julho de 2018 e boas práticas de fabricação preconizadas pela RDC nº 17 de 2010 pelos fabricantes dos produtos e maior fiscalização por parte dos órgãos responsáveis a fim de garantir qualidade e segurança para o consumidor final.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à indústria de alimentos parceira, UNA Bom Despacho e drogarias que cederam vossos dados de venda dos produtos ômega-3.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES M.; SOUZA, L. M. G.; CARVALHO, J. R.; VERISSIMO, J. C.; SILVA, K. O.; BRAZ, W. R. Controle de qualidade microbiológico do produto magistral papaína 2% creme comercializado em cidades da região de Bom Despacho-MG. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas*, 35 (Supl 1): 31, 2014.
- AOCS. American Oil Chemists Society. *Official and Tentative Methods and recommended practices of the American oil chemists` society*. 4 ed, 8-53, 1990.
- ARAYA, J.; RODRIGO, R.; VIDELA, L. A.; THIELEMANN, L.; ORELLANA, M.; PETTINELLI, P.; PONIACHIK, J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical science*, 106 (6): 635-643, 2004.
- BARROS, R. B. Controle de qualidade das cápsulas de fluoxetina industrializadas e manipuladas sendo comercializadas no município de João Pessoa-PB. 2013. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal da Paraíba, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/542>. Consultado em: outubro de 2017.
- BELLAVER, C.; ZANOTTO, D. L. Parâmetros de qualidade em gorduras e subprodutos proteicos de origem animal. Palestra apresentada na Conferência Apinco, 1-21, 2004. Disponível em: https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/parametros_qualidade_gorduras_e_subprodutos_proteicos_de_origem_animal_000fyrf0t6n02wx5ok0pvo4k33hltk.pdf. Consultado em: setembro de 2017.
- BERY, C. C. S.; NUNES, M. L.; SILVA, G. F.; SANTOS, J. A. B.; BERY, C. S. Estudo da Viabilidade do Óleo de Vísceras de Peixes Marinhos (*Seriola Dumerlii* (Arabaiana), *Thunnus SSP* (Atum), *Scomberomorus cavala* (Cavala) e *Carcharrhinus spp* (Cação)) Comercializados em Aracaju SE para a Produção de Biodiesel. *Revista GEINTEC*, 2 (3): 297-306, 2012.
- BRASILb. IBGE– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Síntese de Indicadores-2010 a 2018*, 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Informe técnico nº 63, de 03 de outubro de 2014. Dispõe sobre esclarecimentos sobre adição de ingredientes fontes de EPA e DHA em alimentos e bebidas*.
- BRASILa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares*.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 270, de 22 de setembro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para Óleos Vegetais, Gorduras Vegetais e Creme Vegetal*.
- BRASILa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*.
- BRASILb, *Farmacopeia Brasileira*. 5ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: 546 p, 2010.
- CRUZ, E. S. Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Sergipe campus de Lagarto, 2017. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/7467/2/ERICA_DOS_SANTOS_CRUZ.pdf. Consultado em: Outubro de 2017.
- CURI, R.; POMPÉIA, C.; MYASAKA, C. K.; PROCÓPIO, J. *Entendendo a Gordura e os Ácidos Graxos*, 1ª ed.: 580p, Manole, 2001.
- DIAS, P. C. M.; ALVES, J. M. Avaliação da estabilidade oxidativa de cápsulas de concentrado de óleo de peixe. *Revista Eletrônica Estácio Saúde*, 2 (1): 49-56, 2013.
- FRIZON, D. A; OLIVEIRA, J. C. M.; SILVA, E. J.; SILVA, E. C. S. STACHACK, F. F. F.. Determinação de Cinzas em Biodiesel do Óleo de Girassol, de Algodão e de Sebo Bovino. Anais da Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



- (SBQ), 32: 1-2, 2009. Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T2389-2.pdf>. Consultado em: outubro de 2017.
- GOMES, R. N. S.; GOMES, V. T. S.; CHAGAS, S. P. A.; LAGO, E. C. Ácido graxo ômega-3 na prevenção e tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Higiene Alimentar*, 30 (256): 33-37, 2016.
- KIECOLT-GLASER, J. K.; BELURY, M. A.; ANDRIDGE, R.; MALARKEY, W. R.; GLASER, R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity*, 25 (8): 1725-1734, 2011.
- LIMA, I. A. M. Avaliação da qualidade de suplementos alimentares destinados ao auxílio no emagrecimento. Trabalho de conclusão de curso. Universidade de Brasília, 2016. Disponível em: http://b dm.unb.br/bitstream/10483/13839/6/2016_IgorAlvesMotadeLima.pdf. Consultado em: Outubro de 2017.
- MANNA, S.; CHAKRABORTY, T.; DAMODARAN, S.; SAMANTA, K.; RANA, B.; CHATTERJEE, M. Protective role of fish oil (Maxepa) on early events of rat mammary carcinogenesis by modulation of DNA-protein crosslinks, cell proliferation and p53 expression. *Cancer cell international*, 7 (1): 1-10, 2007.
- MARTIN, C. A.; ALMEIDA, V. V.; RUIZ, M. R.; VISENTAINER, J. E. L.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N. E.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*, 19 (6): 761-770, 2006.
- MENDES, L. A. B.; PAULA, D. S.; GOMES, J. O.; OLIVEIRA, L. G.; MORAIS, M. G.; CORTEZ, E. N.; SILVA, K. O.; OLIVEIRA JÚNIOR, W. V.; BRAZ, W. R. Avaliação da presença de estafilococos coagulase positiva em "queijo minas artesanal" comercializados na microrregião de Bom Despacho-MG. *Conexão Ciência*, 13 (1): 18-26, 2018.
- MESQUITA, T. R.; SOUZA, A. A.; CONSTANTINO, E.; PELÓGIA, N. C. C.; POSSO, I. P.; PIRES, O. C. Anti-inflammatory effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids in rats. *Revista Dor*, 12 (4): 337-341, 2011.
- MOLINA, B. P.; PAULO, A. S.; RUELA, C. H.; NOBRE, J. A. S.; CÓRDOBA, G. M. C.; OLIVEIRA, R. C. F. Contaminação microbiológica em alimentos proteicos e energético para atletas. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, 12 (73): 565-573, 2018.
- MORGANO, M. A.; OLIVEIRA, A. P. F.; RABONATO, L. C.; MILANI, R. F.; VASCONCELLOS, J. P.; MARTINS, C. N.; CITTI, A. L.; TELLES, E. O.; BALLIAN, S. C. Avaliação de contaminantes inorgânicos (As, Cd, Cr, Hg e Pb) em espécies de peixes. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 70 (4): 497-506, 2011.
- MOTA, T. F.; SOARES, A. F. Análise físico química de cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg. *Revista Científica da Faminas*, 8 (3): 11-23, 2012.
- NASCIUTTI, P. R.; COSTA, A. P. A.; SANTOS JÚNIOR, M. B.; MELO, N. G.; CARVALHO, R. O. A. Ácidos graxos e o sistema cardiovascular. *Enciclopédia Bioesfera*, 11 (22): 11-18, 2015.
- OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. *Cadernos da Escola de Saúde*, 1 (11): 56-64, 2017.
- PACHECO, S. G. A.; REGINATO-D'ARCE, M. A. B. Estabilidade oxidativa de óleo de peixe encapsulado e acondicionado em diferentes tipos de embalagem em condição ambiente. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 29 (4): 927-932, 2005.
- PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. 1º ed: 309p., Atheneu, 2000.
- RAPOSO, H. F. Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lipídeos e risco de aterosclerose. *Revista de Nutrição*, 23 (5): 871-879, 2010.
- SANTOS, R. D. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 100 (1): 1-40, 2013.
- SILVA, L. O.; SILVA, R. L. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. *Revista Foco*, 5 (7): 41-60, 2014.
- SIMCH, F. H. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal do Paraná, 2013. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/35165/RelatorioEstagioFinalpdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Consultado em: setembro de 2017.
- SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of nutrition*, 21 (6): 495-505, 2002.
- TEIXEIRA, L. C.; GARCIA, P. P. C. Qualidade do pescado: captura, conservação e contaminação. *Acta de Ciências e Saúde*, 1 (2): 1-15, 2016.
- TONELOTTO, A.; NASCIMENTO, B.; VENTURE, G.; NETO, G.; LESSA, L.; ANTUNES, R.; NAYARA, T. Determinação do teor de cinzas. *Roteiro Centro Paula Souza*, 1 (1): 1-7, 2010.
- VAZ, D. S. S.; GUERRA, F. M. R. M.; GOMES, C. F.; SIMÃO, A.



N. C.; MARTINS JÚNIOR, F. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. *Revista Unigá Review*, 20 (2): 48-54, 2014.

VERDI, S.; YOUNES, S.; BERTOL, C. D. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15 (4): 494-502, 2013.

VIDOTTI, R. M.; GONÇALVES, G. S. Produção e caracterização de silagem, farinha e óleo de tilápia e sua utilização

na alimentação animal. Centro Avançado de Pesquisa Tecnológica do Agronegócio do Pescado Continental Instituto de Pesca, 2006. Disponível em: https://www.pesca.sp.gov.br/producao_caracterizacao.pdf. Consultado em setembro de 2017.