

# Estudo analítico e comparativo de comprimidos contendo citrato de sildenafil adquiridos no mercado formal e informal

*Comparative analysis of tablets, from formal and informal market, containing sildenafil citrate*

Recebido em: 02/06/2016

Aceito em: 12/10/2016

**Jonathan Parisotto PETERLE, Francie BUENO**

*Laboratório de Química Farmacêutica (Sala 515, Bloco S), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Faculdade de Farmácia, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Rua Francisco Getúlio Vargas, 1.130, Bairro Petrópolis, CEP 95070-560, Caxias do Sul, RS, Brasil. E-mail: jonathanparisotto@hotmail.com*

## ABSTRACT

The sildenafil citrate is a selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase type 5 (PDE5 inhibitor), restoring erectile function of the penis. The aim of this study was to make a comparative analysis of visual appearance, average weight and content uniformity among the drugs available in the formal and informal markets, by spectrophotometry in the visible region of 535 nm. Analyzing the obtained results, the reference, generic and similar medicines presented primary and secondary packaging, drug label, intact security seal, homogeneous blue tablets and white core, differing only in format. Meanwhile, the medicine acquired in the informal market, just presented the primary packaging, with heterogeneous blue tablets and irregular format. The reference, generic, similar and informal market medicines, presented respectively, average weight values of  $316.3 \text{ mg} \pm 0.0069$ ,  $318.0 \text{ mg} \pm 0.0053$ ,  $348.2 \text{ mg} \pm 0.0044$  and  $140.1 \text{ mg} \pm 0.0047$ , following the determinations of the Brazilian Pharmacopoeia. In the uniformity content test, only the reference, generic and similar, with content values respectively of  $103.1\% \pm 0.5297$ ,  $103.9\% \pm 0.6420$  and  $100.0\% \pm 0.8028$ , fulfilled specifications, while the sample of informal market presented content of  $63.7\% \pm 3,530$ , not fulfilling determinations of Brazilian legislation. Thus, is noted by this study the great health risk to patients when using the dubious origin of drugs.

**Keywords:** sildenafil citrate; quality control; Public Health

## RESUMO

Citrato de sildenafil é um fármaco inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), restaurando naturalmente a função erétil peniana. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise comparativa do aspecto visual, peso médio e uniformidade de conteúdo entre os medicamentos disponíveis nos mercados formal e informal. Pela análise dos resultados obtidos, os medicamentos referência, genérico e similar apresentaram embalagem primária e secundária, bula, selo de segurança íntegro, comprimidos de coloração homogênea azul e núcleo branco, diferindo apenas no formato. Quanto ao medicamento adquirido no mercado informal, o mesmo apresentou somente a embalagem primária, com comprimidos de coloração azulada heterogênea e formato irregular. Os medicamentos referência, genérico, similar e do mercado informal, apresentaram respectivamente, valores de peso médio de  $316,3 \text{ mg} \pm 0,0069$ ,  $318,0 \text{ mg} \pm 0,0053$ ,  $348,2 \text{ mg} \pm 0,0044$  e  $140,1 \text{ mg} \pm 0,0047$ , cumprindo as determinações da Farmacopeia Brasileira. No teste de uniformidade de conteúdo, apenas os medicamentos referência, genérico e similar, com valores de teor respectivamente de  $103,1\% \pm 0,5297$ ,  $103,9\% \pm 0,6420$  e  $100,0\% \pm 0,8028$ , cumpriram as especificações, enquanto a amostra do mercado informal apresentou um teor de  $63,7\% \pm 3,530$ , não se adequando às determinações da legislação brasileira. Dessa forma, salienta-se neste trabalho, o grande risco à saúde dos pacientes ao utilizar medicamentos de procedência duvidosa.

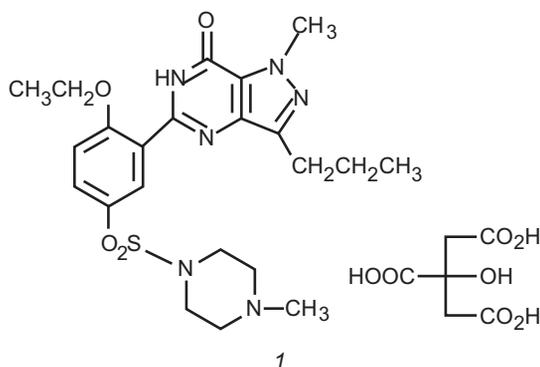
**Palavras-chave:** citrato de sildenafil; controle da qualidade; saúde pública

## INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) consiste na incapacidade persistente em obter e manter uma ereção peniana que permita uma atividade sexual satisfatória (1,2). Embora a DE seja uma desordem benigna, afeta diretamente a saúde física e psicológica dos portadores e suas (seus) parceiras (os), apresentando um impacto significativo sobre a qualidade de vida (3,4). O grau de disfunção pode variar desde uma redução parcial da rigidez peniana até a completa falta de ereção (5). Doenças cardiovasculares, sedentarismo, obesidade, tabagismo, hipercolesterolemia e síndrome metabólica, além de procedimentos cirúrgicos, como a prostatectomia, são considerados fatores de risco, que podem ser reduzidos com a modificação destes elementos, associados a prática de atividades físicas e acompanhamento psicológico (4).

O fato de as questões culturais, religiosas e a temática ainda ser tratada como um tabu, representa uma barreira para a definição epidemiológica da disfunção erétil (6). Estudos realizados no Brasil no início do século XXI revelaram que cerca de 25 milhões de homens brasileiros maiores de 18 anos sofriam algum grau de disfunção erétil e, destes, aproximadamente 11 milhões apresentavam disfunção moderada ou severa. Estima-se que 1 milhão de novos casos de DE sejam diagnosticados anualmente no Brasil, demonstrando que pode ser tratado como um problema de saúde pública (7-9).

O citrato de sildenafil (*1*) é um fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil, inibindo seletivamente a enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), que restaura a função erétil, agindo no relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos penianos, aumentando o influxo sanguíneo, e obtendo assim, ereções verdadeiras, a partir de uma resposta natural à estimulação sexual masculina (10,11).



O fármaco encontra-se disponível no Brasil na forma de medicamento referência, genérico, similar

e manipulado, podendo ser adquirido em farmácias e drogarias, preferencialmente com a apresentação de receituário médico.

Entretanto, este produto farmacêutico pode ainda ser adquirido no mercado informal, como em feiras ou por comerciantes ambulantes, normalmente produzido em outro país, onde a legislação aplicada à produção de medicamentos é menos rígida.

O mercado informal de medicamentos é caracterizado pela atividade sem consentimento dos órgãos fiscalizadores sanitários e também, da receita federal brasileira. Dessa forma, são comercializados produtos sem registro, sem tributos para a União e com qualidade duvidosa, podendo não estar em conformidade com as especificações da legislação brasileira, inserindo-se no mercado nacional de maneira ilícita, normalmente por contrabando (12). A falsificação de medicamentos é uma realidade mundial, embora seja maior em regiões onde a regulamentação e a aplicação de sistemas de fiscalização sanitária são menos rígidas. O comércio é lucrativo e, por isso, atrativo para as redes criminosas (13,14).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o aspecto visual de embalagens e comprimidos, peso médio e a uniformidade de dose em alguns produtos farmacêuticos, sendo um medicamento referência, um genérico e um similar, adquiridos no mercado formal, contendo citrato de sildenafil de 50 mg e um produto farmacêutico, na mesma dose, oriundo do mercado informal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Substâncias químicas e reagents.** Para o presente estudo foi utilizada como substância química de referência (SQR), uma matéria-prima de citrato de sildenafil, gentilmente cedida pela Importadora Química Delaware, Porto Alegre/Rio Grande do Sul (RS), possuindo certificado de análise e os seguintes dados de identificação descritos no laudo do fornecedor: lote 68/13, data de fabricação (01/10/2012), data de validade (01/09/2016), e teor de 99,8%. A SQR foi caracterizada por meio das técnicas descritas na Farmacopeia Brasileira (15), a saber, ponto de fusão (Quimis<sup>®</sup>, Q3405), solubilidade, pH (Digimed<sup>®</sup>, DM-23), e identificação utilizando espectrofotômetro UV-VIS (Spectronic<sup>®</sup>, Genesys 5), seguindo a técnica validada por Weinert e cols (2008) (16). A água utilizada no estudo foi obtida pelo processo de bidestilação. Todos os reagentes utilizados possuíam grau analítico. Para as medidas de volume e preparação de soluções

foram empregadas vidrarias volumétricas classe A calibradas pelos autores, bem como as técnicas de preparação e padronização de soluções descritas em literatura.

**Amostras.** Foram adquiridos para o estudo 30 comprimidos de cada um dos quatro produtos farmacêuticos comercializados sob a forma de comprimidos contendo 50 mg de citrato de sildenafila. As amostras foram designadas da seguinte maneira: medicamento referência (amostra A), genérico (amostra B), similar (amostra C) e medicamento do comércio informal (amostra D). A amostras A, B e C foram adquiridas em farmácias comerciais no município de Porto Alegre (RS), e o medicamento do comércio de rua (informal), com um vendedor ambulante na mesma cidade.

### Condições espectrofotométricas.

*Solução e construção da curva padrão.* A solução padrão de citrato de sildenafila foi preparada em triplicate, pesando aproximadamente cerca de 200 mg da SQR, em balança analítica (Shimadzu®, SHI-AUX 220). A amostra foi transferida quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL e solubilizada em metanol P.A. (Vetec®). O volume foi completado com o mesmo solvente. Desta solução-mãe, foram preparadas 8 soluções com concentrações de 300 a 1.000 µg/mL, realizando a leitura em espectrofotômetro UV-VIS (Spectronic®, Genesys 5) no comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 535 nm, conforme técnica validada (16). Com os valores das absorvâncias encontrados, e o auxílio do programa MiniTab®, foi construída a curva analítica, equação da reta, coeficiente de determinação e ANOVA.

*Solução amostra.* Primeiramente, foi determinado o peso médio, a partir da pesagem individual de cada um dos 20 comprimidos da amostra, conforme estabelece a Farmacopeia Brasileira (15), empregando balança analítica (Shimadzu®, SHI-AUX 220). Em seguida, aleatoriamente, foram selecionados 10 comprimidos de cada uma das amostras para a análise da uniformidade de dose unitária. Após a pesagem, foi realizada a avaliação visual dos comprimidos, observando aspectos como a uniformidade da coloração do revestimento, formato do comprimido, presença das embalagens primária e secundária, selo de segurança e bula do medicamento.

Cada comprimido foi transferido quantitativamente para um balão volumétrico de 50 mL, acrescido de 30 mL de metanol P.A. (Vetec®), homogeneizado em mesa agitadora (Cientec®, CT-165) por 15 minutos, na velocidade 9. Em seguida, o conteúdo foi filtrado, utilizando papel filtro qualitativo com porosidade de 3 µm. A

seguir, 5,0 mL do filtrado foi transferido quantitativamente, em triplicata, para balão volumétrico de 10 mL, onde foi adicionado 1,0 mL da solução de p-cloranil (Sigma-Aldrich®) 0,01 M em dioxano (Vetec®). Após 5 minutos, foram adicionados 2,0 mL de uma solução padronizada de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Synth®) 5 M. O volume do balão volumétrico foi completado utilizando metanol P.A. (Vetec®) 5 minutos após a adição da solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A concentração final da amostra foi de 500 µg/mL. Foi preparada uma solução “branco”, seguindo o mesmo procedimento descrito, no entanto, sem a adição do citrato de sildenafila. As leituras de absorvância foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Spectronic®, Genesys 5), 1 hora após a adição do último reagente, em 535 nm, utilizando cubetas de quartzo com caminho ótico de 1 cm (16).

Ao final das leituras, o teor de cada comprimido foi calculado e posteriormente, o valor de aceitação (VA) de cada amostra, conforme descreve os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (15). Para o tratamento estatístico, foi utilizado o software MiniTab® e o teste ANOVA, utilizando  $p < 0,05$  e desvio padrão ( $\pm$ ).

**Condições cromatográficas.** Uma alíquota (100 µL) das soluções finais (500 µg/mL) de cada amostra foi injetada em um cromatógrafo líquido de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV) (Agilent HPLC 1100), utilizando uma coluna C18 (50 × 3,2 mm x 5 µm), fase móvel contendo tampão de fosfato (pH = 3,0) e acetonitrila (75:25 v/v), com uma vazão de 0,7 mL/min e detecção em 292 nm (17).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

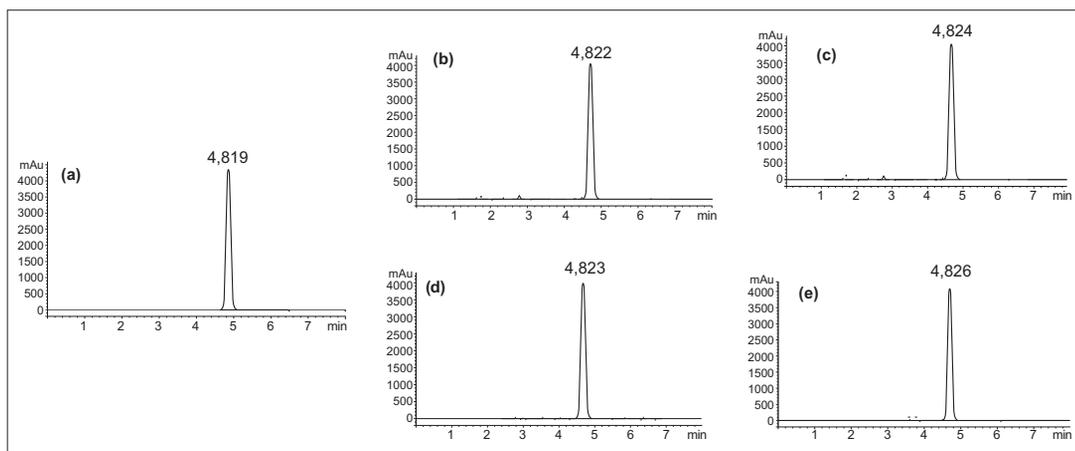
O citrato de sildenafila (matéria-prima utilizada como SQR) foi caracterizado e identificado, enquadrando-se às especificações e informações contidas em literatura e no certificado de análise do fornecedor, apresentando um ponto de fusão de  $190^{\circ}\text{C} \pm 0,122$ , pH  $5,3 \pm 0,032$ , teor de  $99,8\% \pm 0,0547$ , levemente solúvel em metanol, pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona.

Apesar da técnica de determinação espectrofotométrica de citrato de sildenafila proposta por Weinert e cols (2008) estar validada, fez-se necessário avaliar parâmetros como linearidade, seletividade e robustez (16). O método analítico mostrou-se linear na faixa de 50 – 2.000 µg/mL, acima dos Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ), determinados experimentalmente (16). Ainda, o método apresentou-se seletivo, não visualizando sobreposição, tampouco deslocamento dos

picos identificados como citrato de sildenafil (padrão) com os demais excipientes dos comprimidos. Para a robustez foram avaliadas alterações no pH da solução ( $3,15 \pm 1,5$ ), temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C} \pm 5$ ), volumes de p-cloranil ( $1,0 \text{ mL} \pm 0,5$ ) e peróxido de hidrogênio ( $2,0 \text{ mL} \pm 0,5$ ) adicionados a solução. Não foram verificadas diferenças significativas nos valores de concentração da amostra quando modificada a faixa de temperatura, e também em relação ao volume adicionado de catalisador ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Entretanto, a variação de pH e o volume adicionado de p-cloranil, apresentaram diferenças significativas, indicando a importância do controle desses parâmetros durante a realização do experimento. Este fato é explicado pela necessidade de pH e quantidade de p-cloranil específicos para que ocorra a reação

colorimétrica entre as moléculas de sildenafil e o reagente de cor, conforme descrita em literatura (16).

Como a técnica espectrofotométrica não é capaz de verificar a presença de produtos de degradação, foi utilizado um equipamento mais sensível e específico, capaz de possibilitar a identificação de possíveis produtos formados. Dessa forma, uma alíquota de  $100 \mu\text{L}$  de cada uma das soluções finais ( $500 \mu\text{g/mL}$ ) das amostras foi injetada em um CLAE-UV (Agilent HPLC 1100). Como apresentado na Figura 1, não houve formação de produtos de degradação do fármaco no decorrer do experimento em qualquer uma das amostras, e com isso, as condições adotadas pela técnica analítica foram favoráveis para a realização do experimento utilizando um espectrofotômetro UV-VIS.



**Figura 1:** Cromatogramas obtidos por CLAE-UV do padrão de sildenafil (a), referência (b), genérico (c), similar (d) e mercado informal (e), indicando a ausência de formação de produtos de degradação

A avaliação visual das embalagens e dos comprimidos utilizou parâmetros importantes como a presença do selo de segurança, bula do medicamento, deformações nas embalagens e uniformidade da coloração (devido ao revestimento), que juntos contribuem para a integridade e o uso seguro do medicamento. Na Tabela 1 são apresentados os resultados da análise visual das embalagens e dos comprimidos das amostras do estudo.

A partir dos resultados obtidos, foi verificado que as amostras A, B e C apresentaram as embalagens primária e secundária em perfeito estado, com o selo de segurança íntegro e a presença da bula do medicamento. As três amostras diferiram apenas no formato dos comprimidos, embora todas apresentassem revestimento homogêneo de coloração azulada. Não foram encontrados, na amostra D, o selo de segurança, a embalagem secundária e a bula do medicamento, dessa forma, não se adequando às Boas Práticas de Fabricação (BPF) pro-

postas pela legislação brasileira (18). Os comprimidos apresentavam formato redondo, superfície rugosa e presença de elevações e falhas, decorrentes do processo de produção. Também, a coloração do revestimento, apresentou-se de maneira heterogênea.

A cor de um comprimido não é um parâmetro de reprovação no processo de produção industrial, embora possa desencadear nos usuários um aspecto negativo, evidenciando um produto de qualidade e estabilidade questionáveis, assim como indicar comprimidos com friabilidade, dureza e tempos de desintegração e dissolução alterados (19).

Por meio da avaliação do peso médio dos comprimidos, descritos na Tabela 2, foi observado que as amostras A, B, C e D, obedeceram aos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (15) especificando que o limite de variação para comprimidos revestidos com filme e peso médio superior a  $250 \text{ mg}$  não deve apresentar uma variação maior que  $\pm 5,0\%$ .

**Tabela 1:** Análise visual das embalagens e dos comprimidos de citrato de sildenafila adquiridos no Mercado formal e informal do município de Porto Alegre, RS.

AMOSTRAS				
Análise	A	B	C	D
<b>Embalagem</b>				
Embalagem primária	Presença	Presença	Presença	Presença
Embalagem secundária	Presença	Presença	Presença	Ausência
Bula do medicamento	Presença	Presença	Presença	Ausência
Selo de segurança	Íntegro	Íntegro	Íntegro	Ausência
<b>Forma farmacêutica</b>				
Formato	Losangular	Pentagonal	Redondo	Irregularmente redondo*
Cor	Revestimento homogêneo azul e núcleo branco	Revestimento homogêneo azul e núcleo branco	Revestimento homogêneo azul e núcleo branco	Revestimento heterogêneo azul e núcleo branco

\* irregularmente redondo: comprimidos redondos com superfície rugosa apresentando falhas, bordas e elevações.

Para comprimidos revestidos com filme cujo peso médio seja superior a 80 mg e inferior a 250 mg, a variação máxima permitida é de  $\pm 7,5\%$ . A Farmacopeia Brasileira 5a Ed (15) tolera para este teste até duas unidades fora dos limites especificados, embora não poderão estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Salienta-se que as amostras B e C apresentaram uma unidade abaixo do limite inferior, enquanto a amostra D apresentou uma unidade acima

do limite superior e outra abaixo do limite inferior, enquanto a amostra A não apresentou nenhuma unidade em discordância aos limites estipulados.

Segundo Aulton (2005) o peso médio é um importante indicador na etapa de produção desta forma farmacêutica, integrando o controle em processo (19). Pesos variados de comprimidos prejudicam a dose, contribuindo diretamente na eficácia e segurança do tratamento do paciente.

**Tabela 2:** Peso médio obtido para os comprimidos de citrato de sildenafila adquiridos no Mercado formal e informal do município de Porto Alegre, RS.

	AMOSTRAS			
	A	B	C	D
Peso médio (mg)	316,3	318,0	348,2	140,1
Unidade de maior massa (mg)	325,7	329,9	361,7	156,4
Unidade de menor massa (mg)	305,0	301,0	327,7	124,5
Limite superior (mg)	332,1	333,9	365,6	150,6
Limite inferior (mg)	300,5	302,1	330,8	129,6
Desvio Padrão ( $\pm$ )	0,0069	0,0053	0,0044	0,0047
Desvio Padrão Relativo (%)	0,002181	0,001667	0,001264	0,003355

Intervalo de Confiança: 95%;  $p < 0,05$

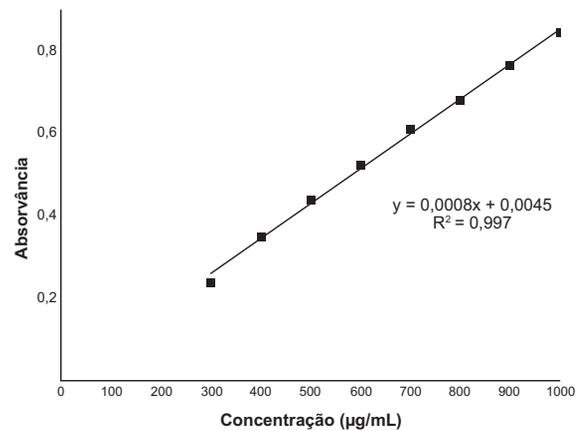
A avaliação da uniformidade de conteúdo visa verificar a distribuição do fármaco presente nos comprimidos, analisando-os individualmente (dose unitária). Como não há monografia do fármaco em compêndios oficiais mundiais, o doseamento foi realizado pela técnica proposta e validada por Weinert e cols (2008) (16). O método baseia-se na reação entre as moléculas da

sildenafila com o p-cloranil, catalisada pelo peróxido de hidrogênio, formando uma aminoquinona substituída, de coloração violácea, detectada na região do visível em 535 nm.

Conforme apresentado na Figura 3, por meio da curva analítica utilizando a SQR de citrato de sildenafila, foi obtida a equação da reta empregada no cálculo do

teor de fármaco nos comprimidos testados. De acordo com a análise estatística, o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) encontrado indica a variação entre os pontos da reta, e neste caso, apresentou valor aceitável para um ensaio analítico. Também, não foi encontrado desvio de linearidade e paralelismo. Com relação aos valores de absorvância e concentração obedeceram aos critérios de linearidade definidos pela Lei de Lambert-Beer, onde o aumento da concentração é proporcional ao aumento da absorvância (20).

Os resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose unitária das amostras A, B, C e D são apresentados na Tabela 3.



**Figura 2:** Curva analítica e equação da reta de citrato de sildenafila (SQR)

**Tabela 3:** Valores de aceitação no teste de uniformidade de dose unitária de comprimidos adquiridos no Mercado formal e informal do município de Porto Alegre, RS.

Parâmetros	AMOSTRAS			
	A	B	C	D
Média do teor (%)	103,1	103,9	100,0	63,7
Amostra (n)	10	10	10	30
Desvio padrão ( $\pm$ )	0,5297	0,6420	0,8028	3,530
Desvio padrão relativo (%)	0,51	0,62	0,80	5,5
Valor de aceitação (VA)	2,87	3,94	1,93	41,86
Conclusão do teste	<b>Cumpre o teste</b>	<b>Cumpre o teste</b>	<b>Cumpre o teste</b>	<b>Não cumpre o teste</b>

Intervalo de Confiança: 95%;  $p < 0,05$

As amostras A, B e C apresentaram valores de aceitação adequados com o que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira (15), cumprindo dessa forma o teste e estando apto ao consumo. Para a amostra D, o valor de aceitação (VA) com 10 unidades foi superior ao valor de  $L_1$ , sendo necessário repetir o teste com mais 20 comprimidos, totalizando 30 unidades. Ao final, o VA não se adequou novamente às especificações do teste, e consequentemente aos parâmetros aceitáveis de qualidade, caracterizado neste trabalho, como um produto falso, segundo a descrição da Organização Mundial da Saúde (OMS) (12).

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, a concentração contida nos comprimidos de citrato de sildenafila da amostra D é inferior àquela descrita na embalagem. Dessa forma, os riscos que os pacientes estão expostos são consideráveis.

Por apresentar uma concentração cerca de 35% abaixo daquela declarada na embalagem, o paciente ao utilizar uma dose da amostra D e não verificar ereção,

tenderá a ingerir uma maior quantidade de comprimidos até observar o enrijecimento peniano, e com isso, ultrapassar a dosagem máxima diária (100 mg/dia), o que pode acarretar em superdosagem, com acúmulo de metabólitos ativos no sangue (21).

É importante destacar que o produto adquirido no mercado informal oferece grave risco a saúde pública considerando a baixa qualidade e a ausência de documentação ou mesmo de rastreabilidade. As formulações produzidas segundo os parâmetros gerais expressos pela Farmacopeia Brasileira (15), embora não sejam isentas de efeitos adversos, estão em condições de serem comercializadas e seu uso deve ser recomendado e monitorado periodicamente por um profissional habilitado. A similaridade dos resultados encontrados nos produtos farmacêuticos adquiridos no mercado formal indica que o cumprimento das BPF é responsável pela qualidade, eficiência e segurança dos medicamentos comercializados. Novos testes envolvendo a amostra D devem ser realizados para reafirmar os resultados obtidos. A partir

desse quadro, compreende-se que a comercialização de produtos farmacêuticos falsificados além de ser considerado crime, oferece um grave risco à saúde da população, tanto nos parâmetros da qualidade quanto de eficácia e segurança. A informação é a melhor forma de evitar o uso destes medicamentos, assim como a fiscalização adequada para impedir a venda livre de produtos contrabandeados que podem colocar a segurança da saúde pública em risco.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados observados, as amostras adquiridas no mercado formal (A, B e C) seguiram as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira, cumprindo os testes de peso médio, uniformidade de conteúdo e análise visual das embalagens e comprimidos. A amostra D apresentou um teor de fármaco muito inferior ao informado na embalagem do medicamento, acarretando um sério risco a saúde do paciente ao utilizá-lo.

## REFERÊNCIAS

- Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier. 2011.
- Tortora GJ, Derrickson B. Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia. 8. ed. Porto Alegre: Artmed. 2012.
- Abdo CHN, Oliveira Jr WM, Scanavino MT, Martins FG. Disfunção erétil: resultados do estudo da vida sexual do brasileiro. Rev Assoc Med Bras. 2006. 52(6): 424-429.
- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2012. 41(1):1-48. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.02.020.
- Lima SO, Caldeira TR. Disfunção erétil. Saúde e Economia: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2012. 7:1-4.
- Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. Int J Import Res. 2003. 15(1): 63-71. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900949.
- Sociedade Brasileira de Urologia. Doenças Urológicas: Disfunção erétil. Departamento de Andrologia. 2016. Disponível em: <http://www.sbu.org.br>.
- Moreira Jr ED, Lbo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. Urology. 2003. 61(2): 431-436. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02158-1.
- Correa LQ, Silva MC, Rombaldi AJ. Sintomas de disfunção sexual em homens com 40 ou mais anos de idade: prevalência e fatores associados. Rev Bras Epidemiol. 2013. 16(2): 444-453.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill. 2012.
- Glina S, editor. Disfunção sexual masculina. 2. ed. São Paulo: Instituto H. Ellis. 2002.
- OPAS. Medicamentos Falsificados: Diretrizes para desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados. Organização Pan-Americana de Saúde. Brasília, DF. 2005. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=183&Itemid=](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=183&Itemid=).
- Ames J, Souza DZ. Falsificação de medicamentos no Brasil. Rev Saúde Pública. 2012. 46(1): 154-159. DOI: 10.1590/S0034-89102012005000005
- Ortiz RS. Perfil químico e tecnológico de medicamentos falsificados: uma abordagem estatística multivariada para os casos do Viagra® e do Cialis®. [Tese]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS. 2013. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/76192/000892875pdf?sequence=1>.

## AGRADECIMENTOS

À Importadora Química Delaware Ltda. e à UCS que possibilitaram o desenvolvimento deste estudo.

15. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. Parte I: Métodos Gerais. 5. ed. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. 2010.
16. Weinert P, Pezza L, Pezza HR. Determinação espectrofotométrica de citrato de sildenafila em formulações farmacêuticas. *Quím. Nova*. 2008. 31(5):1112-1116. DOI: 10.1590/S0100-40422008000500033.
17. Ghodsi R, Kobarfard F, Tabatabai S. Application of Narrow-Bore HPLC Columns in Rapid Determination of Sildenafil Citrate in Its Pharmaceutical Dosage Forms. *Iran J Pharm Res*. 2012. 1(11): 123-127.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF. 2010. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res001\\_7\\_16\\_04\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res001_7_16_04_2010.html)
19. Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.
20. Harris DC. *Análise química quantitativa*. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.
21. Carvalhal EF, Carvalhal GF. Fármacos usados em disfunção erétil. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010. p.1105-1119.