

QUALIDADE DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO: UM ESTUDO COM MARCAS DE DAPIRONA SÓDICA COMERCIALIZADAS EM DROGARIAS DE VIÇOSA - MG¹

Raphael Marques Ferreira², Amyr Michel Machado Iásbeck²,
Samuel Mol Fialho², Adriana Maria Patarroyo Vargas³,
Ricardo Antônio Zatti³, Adriane Jane Franco³

Resumo: *A dipirona é um fármaco muito utilizado pela população brasileira. É considerado seguro mesmo para gestantes, lactentes e crianças, mas é proibido em alguns países do mundo pelo suposto efeito de causar agranulocitose e anemia aplástica. Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considerou que os medicamentos a partir desse fármaco apresentavam bom risco-benefício em relação a outros de indicação semelhante. Porém, de nada adianta segurança no uso de um medicamento se este é de baixa qualidade. É comum encontrar no mercado brasileiro medicamentos fora dos padrões, o que se constitui em um risco para a população em geral. Dessa forma, foi analisada a embalagem e a bula das amostras e foi feito um teste de dosagem e pH, que demonstrou uma alteração no desvio da amostra do similar.*

Palavras-chave: *Dipirona, Controle de qualidade, Medicamentos isentos de prescrição.*

Introdução

O ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, mais conhecido como dipirona, ou metamizol, é um fármaco muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios), sendo comercializado principalmente como medicamento isento de prescrição (KNAPPMANN, 2007).

¹Trabalho Experimental.

²Cursando Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. E-mail: phaelmarques0511@yahoo.com.br

³Professora do curso de Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. E-mail: adriane@univicosa.com.br

Este fármaco é encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro. É solúvel em água e em metanol, porém pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio (FARMACOPEIA, 2004)

Apesar de ser um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) fraco, a dipirona é um potente analgésico e antipirético, sendo indicada para patologias como cefaleias, neuralgias e dores reumáticas, de fibras musculares lisas (por exemplo, cólica renal), pós-operatórias e de outras origens. Também é indicada para febres causadas por quadros em que a utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) não é recomendada. É rapidamente absorvida pelas diferentes vias de administração. Por via oral, seu efeito antipirético é notado em aproximadamente trinta minutos, com duração entre quatro e seis horas. É rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo organismo. O mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas conhecidas. Suas ações ocorrem tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico (KNAPPMANN, 2007).

Alguns autores não recomendam o uso de dipirona, sendo este fármaco proibido em países como EUA e Reino Unido. A proibição se deve ao suposto efeito depressor da medula óssea, o que poderia levar a uma anemia aplástica e, principalmente, agranulocitose (SIEBEL, 2004).

Outros autores afirmam que esse fármaco causa menos efeitos adversos do que o AAS. Medicamentos à base de dipirona são amplamente utilizados em diversas áreas do mundo, como América do Sul, África do Sul, Oriente Médio e alguns países europeus. Vários estudos foram realizados para avaliar sua segurança. Segundo o Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica (Estudo de Boston), publicado em 1986, não há associação com anemia aplástica. Quanto à agranulocitose, o risco é de 1,1 caso por milhão de usuários. Segundo Ibañez et al., esse risco aumenta com a duração do tratamento e desaparece após dez dias da última dose administrada (KNAPPMANN, 2007).

A partir desse quadro, pode-se perceber que a dipirona apresenta grande importância na prática clínica no Brasil. É um dos medicamentos recomendados para o tratamento dos sintomas da dengue. Atualmente, faz parte da lista de

medicamentos do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde. Por ser utilizada para a produção de MIPs de baixo custo, sua procura pela população para tratamento de febres e neuralgias é grande (KNAPPMANN, 2007).

Assim, este trabalho tem como objetivo verificar a adequação das informações apresentadas nas bulas e nas embalagens de amostras de medicamentos que contenham esse princípio ativo, assim como verificar a qualidade físico-química dos mesmos através da realização de alguns ensaios descritos na Farmacopeia Brasileira.

Material e Métodos

Amostragem

Serão analisados 1 lote de três marcas de medicamentos contendo dipirona, sendo um de referência, um genérico e um similar - na forma farmacêutica solução oral, acondicionada em frascos conta-gotas de 20 ml (500 mg/ml). Os medicamentos serão obtidos em estabelecimentos comerciais.

Informações impressas (embalagem e bula)

Serão verificadas, com a ajuda de tabelas baseadas na legislação, se as informações impressas nas embalagens primárias (material de acondicionamento que fica em contato direto com o produto), secundárias (material de embalagem que guarda o material de acondicionamento) e nas bulas dos medicamentos estão de acordo com o exigido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) no 140/2003.

Ensaio Físico-Químico

Serão realizados doseamento e pH, conforme a monografia da Farmacopeia brasileira, 5ª edição. Também será verificado o teor do fármaco considerando-se a equivalência em gotas descrita nas bulas de cada medicamento.

Resultados e Discussão

Lotes de medicamentos contendo dipirona são comumente recolhidos pela vigilância sanitária por não estarem em conformidade com os limites estabelecidos pela Farmacopeia brasileira. Um levantamento realizado no

site de inspeção de medicamentos da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/inspecao/index.htm#m>) mostrou que 18 diferentes lotes de medicamentos contendo dipirona foram recolhidos e interditados entre 2000 e 2006. Esses dados mostram a necessidade de estudos quanto à qualidade de MIP, considerando a ampla procura desse tipo de medicamento pela população (KNAPPMANN, 2007).

Medicamentos industrializados, em especial, devem apresentar a qualidade esperada, já que estabelecimentos como drogarias e postos de saúde não possuem infraestrutura necessária para a realização de quaisquer ensaios de qualidade. Nesse caso, o máximo que o farmacêutico responsável pode fazer é garantir que eles sejam armazenados em locais que garantirão estabilidade físico-química e microbiológica. Porém, isto não é uma solução para aqueles produtos já adquiridos com problemas de qualidade. O estudo da qualidade de medicamentos deve ser iniciado pela verificação das informações descritas no produto, já que o primeiro contato do paciente ocorre através das embalagens e bula. Esses itens devem atender a todas as exigências legais, provendo apresentação, projeção, identificação, informação e compartimentalização para o produto, garantindo a portabilidade, a comodidade e a aceitabilidade deste pelo paciente, além de estarem envolvidos no armazenamento, transporte, exposição e uso (KNAPPMANN, 2007).

A partir do teste de embalagem e bula feito através da RDC nº 140/2003 para as três amostras, verificou-se que todas estão dentro do parâmetro da legislação vigente, possuindo todos os requisitos solicitados pela legislação.

Todas as amostras ficaram dentro do limite de pH especificado pela Farmacopeia brasileira, que corresponde os valores de 5,5 a 7,0. Esse parâmetro representa a concentração de íons hidrogênio em uma solução aquosa. Valores abaixo de sete são considerados soluções ácidas, enquanto acima são básicas. Soluções com valor igual a sete são neutras. A determinação do pH é muito útil como ensaio de qualidade de medicamentos, pois essa propriedade está relacionada a fatores como estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo.

Erros em seu ajuste durante o processo de formulação e em sua determinação podem tanto favorecer a decomposição do princípio ativo (principalmente por hidrólise) quanto prejudicar sua atividade terapêutica. Porém, o ajuste do pH de um medicamento no valor ou no intervalo preferido

nem sempre é possível. Assim, é necessário buscar um valor ou intervalo situado dentro dos limites de estabilidade do princípio ativo, e que, ao mesmo tempo, favoreça o máximo possível a atividade terapêutica.

Segundo a Farmacopeia, os valores de concentração da dipirona mínima é de 475 mg/mL e no máximo 550 mg/mL; a Tabela 1 mostra a concentração encontrada na dipirona, que possui uma variação elevada no medicamento similar.

Tabela 1 – Concentração de dipirona em mg/mL nos medicamentos de referência, similar e genérico

Tipo	Volume do Titulante	Concentração da dipirona mg/mL
Referência		
1	15,20 mL	
2	15,00 mL	525 mg/mL
3	14,60 mL	
Desvio	0,31	
Similar		
1	17,60 mL	
2	16,70 mL	600 mg/mL
3	17,10 mL	
Desvio	0,45	
Genérico		
1	15,40 mL	
2	15,10 mL	536 mg/mL
3	15,30 mL	
Desvio	0,15	

*mínimo 475 mg/mL e máximo 550 mg/mL.

Das amostras analisadas, duas cumpriram as exigências e uma não, sendo que a amostra da dipirona similar não cumpriu o teste como amostra na tabela 1. Não se deve desconsiderar a possibilidade de um erro experimental, devendo ser refeita as análises.

Conclusões

A qualidade de um medicamento é um conjunto de características e propriedades que o tornam apto para satisfazer as necessidades dos pacientes. A etapa do controle de qualidade (físico-químico e microbiológico) de medicamentos na indústria farmacêutica é indispensável, pois garante a adequação de um produto para sua utilização. Os ensaios de qualidade físico-química fornecem uma boa indicação se um medicamento foi produzido de forma adequada, com a utilização das matérias-primas apropriadas nas quantidades desejadas. Pela análise dos resultados obtidos, pode-se concluir que as embalagens e o pH estão seguros e dentro do padrão bem como o doseamento. Dois cumpriram a Farmacopeia e apenas o similar não estava dentro do parâmetro aceitável pela mesma.

O projeto continua em andamento para análises dos demais testes, como o de pH, identificação e gotejamento realizados pela farmacopeia.

Referências Bibliográficas

ANDRADE, Ademar de. **Uso de dipirona na automedicação**. Disponível em: http://www.bc.furb.br/docs/MO/2010/347562_1_1.pdf. Acesso em: 12 de setembro, 2013.

KNAPPMANN, André Leandro. MELO, Eduardo Borges de. **Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil)**. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csc/v15s3/v15s3a21.pdf>. Acesso em: 12 de setembro, 2013.

FARMACOPÉIA brasileira. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

SIEBEL JS, BIRITH A, CALIXTO JB. Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyron in mice. **Brain Res.** v.1003, p. 61-67, 2004.

IBAÑEZ L, VIDAL X, BALLARIN E, LAPORTE JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). **Eur J Clin Pharmacol** v. 60, p. 821-829, 2005.

ANVISA, **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona [relatório]**. Brasília: 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>. Acessado em: 17 de dez., de 2007.

