

## CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA

Amanda da Silva Alcântara<sup>1</sup>  
Christian Davi Sales da Silva<sup>2</sup>  
Isaque Santos Souza<sup>3</sup>  
Larissa da Paixão Céu<sup>4</sup>  
Mike Oliveira da Silva<sup>5</sup>  
Cristiane Metzker Santana de Oliveira<sup>6</sup>

**RESUMO:** A dipirona ou metamizol é um medicamento isento de prescrição (MIP), de baixo custo, com ação analgésica e antitérmica, encontrada na forma de ampolas, supositórios, gotas, xarope e comprimidos, características que a fazem ser um dos medicamentos mais consumidos no Brasil, apesar de ser proibida a sua comercialização em países como Estados Unidos. Em consideração ao alto consumo de Dipirona no Brasil, se faz necessário a aplicação de medidas que certifiquem o controle de qualidade do medicamento, para isso a Farmacopeia Brasileira estabelece requisitos mínimos de qualidade dos medicamentos, através da realização de testes para análise e garantia da qualidade. Este trabalho se trata de uma revisão de literatura de artigos produzidos com a finalidade de avaliar a qualidade de comprimidos de dipirona de 500mg consumidos no Brasil. Os artigos foram utilizados para confeccionar um quadro com os métodos de controle de qualidade realizados por cada um deles e compará-los com os preconizados pela Farmacopeia Brasileira. No resultado, foi observado que nenhum dos artigos selecionados analisou todos os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira.

**Palavras-chave:** Dipirona. Controle de qualidade.

**ABSTRACT:** Dipyron or metamizole is an over-the-counter, low-cost medication with analgesic and antipyretic action, found in the form of ampoules, suppositories, drops, syrup and pills, characteristics that make it one of the most consumed medications in Brazil, despite its commercialization in countries such as the United States is prohibited. In view of the high consumption of Dipyron in Brazil, it is necessary to use measures that guarantee the quality control of the medicine, for this the Brazilian Pharmacopoeia establishes minimum requirements for the quality of medicines, by carrying out tests for analysis and quality assurance. This work is a literature review of articles produced with the purpose of evaluating the quality of 500mg dipyron tablets consumed in Brazil. The articles were used to create a table with the quality control methods performed by each one of them and compare them with those recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. In the result, it was observed that none of the selected articles analyzed all the parameters recommended by the Brazilian Pharmacopoeia.

**Keywords:** Dipyron. Quality control.

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia Universidade Salvador – UNIFACS. Graduada em Enfermagem Universidade Católica de Salvador – UCSAL

<sup>2</sup>Graduando em Farmácia Universidade Salvador – UNIFACS.

<sup>3</sup>Graduando em Farmácia Universidade Salvador - UNIFACS.

<sup>4</sup>Graduanda em Farmácia Universidade Salvador- UNIFACS.

<sup>5</sup>Graduando em Farmácia Universidade Salvador – UNIFACS.

<sup>6</sup>Orientadora.

## INTRODUÇÃO

A dipirona sódica ou metamizol é um analgésico e antipirético, tem como nome oficial 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4- metilaminometano sulfonato de sódio e fórmula molecular  $C_{13}H_{16}N_3O_4S$ . Foi sintetizada pela primeira em 1920 pela empresa Hoechst AG, porém só começou a ser comercializado em larga escala em 1922 com o nome comercial de Novalgina (FRANCO, 2019).

Estudos apontam que 80% da população faz uso de algum medicamento com atividade analgésica, sem prescrição médica. A dipirona é um MIP, medicamento isento de prescrição médica, fator que somado a dificuldade de acesso à serviços de saúde, favorecem a automedicação e o seu uso amplamente difundido entre a população (RODRIGUES; et al, 2021).

No Brasil, a dipirona é o analgésico mais consumido, cerca de 30% dos analgésicos utilizados por brasileiros possuem dipirona. Entretanto, por suspeitas de causar anemia aplástica e agranulocitose adquirida, doença caracterizada pela diminuição ou desaparecimento dos leucócitos polimorfonucleares, causando ulcerações nos intestinos ou em outras mucosas, a dipirona foi proibida nos EUA e em alguns países da Europa desde a década de 70 (FRANCO, 2019).

Diante do alto consumo de dipirona no Brasil, um MIP com ação analgésica, de baixo custo, da existência no mercado farmacêutico da comercialização de medicamentos que não atendem aos parâmetros de qualidade, da presença da Dipirona de 500 mg na RENAME 2022, podendo ser dispensados gratuitamente nas farmácias de postos de saúde municipais, justifica-se a realização de estudos que envolvam controle da qualidade dos medicamentos de dipirona comercializados de acordo com a Farmacopeia Brasileira, envolvendo métodos gerais e físico-químico.

O controle de qualidade é um conjunto de medidas que vão além dos testes laboratoriais, devem seguir as Boas práticas de Fabricação de medicamentos, de forma a garantir sua qualidade. Na indústria essa atribuição deve ser do setor de controle de qualidade que deve aprovar ou rejeitar matérias-primas, insumos, materiais de embalagem, produtos em fases iniciais, intermediárias ou acabados e à ANVISA cabe fiscalizar essa produção (LIMA; et al., 2011).

Na Farmacopeia Brasileira são descritos para a dipirona na forma farmacêutica de comprimidos testes para identificação, avaliação da qualidade através de testes de

identificação determinação do peso, teste de dureza, friabilidade, desintegração e uniformidade de dose unitária, teste de dissolução, testes de segurança biológica e doseamento através de titulometria, espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (ANVISA, 2019).

O doseamento é um dos métodos analíticos mais importantes, ele determina o teor do princípio ativo e pode ser realizado por métodos analíticos clássicos ou instrumentais. Os métodos clássicos de doseamento são as titulações (Volumetria) que a depender da classe química do princípio ativo, podem variar em: Volumetria de complexação, neutralização e oxirredução. Nos métodos analíticos instrumentais, o doseamento pode ser realizado com auxílio de instrumentos, como: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG), Fotometria de chama e Espectrofotometria UV-Visível (BARBOSA; et. al, 2019).

Este artigo tem como finalidade conhecer os testes analíticos para controle de qualidade de comprimidos de dipirona. Pretende-se também identificar os métodos utilizados, para análise da qualidade de comprimidos de dipirona, pelos diversos autores incluídos no estudo e realizar um comparativo entre as técnicas empregadas nos artigos e o preconizado pela Farmacopeia Brasileira além de apresentar os resultados dos testes de controle de qualidade realizados por eles.

## METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de outros artigos, elaborados por diversos autores, pesquisados nas bases de dados do Lilacs, Scielo, Bireme e Google acadêmico. Para a pesquisa foram utilizados os descritores Dipirona e Controle de qualidade, no total foram encontradas 108 publicações em todas as bases pesquisadas.

Foram selecionados apenas artigos com os descritores que se encontram nos idiomas português ou inglês e publicados entre 2010 e 2023, foram excluídos aqueles que se tratavam de revisões de literatura, teses e monografias; os que não se tratavam do fármaco em estudo, Dipirona; os que não abordavam o tema pela ótica da análise da qualidade, discorrendo sobre os métodos analíticos e artigos que não abordavam a forma farmacêutica escolhida, comprimidos. Após leitura criteriosa o estudo foi reduzido à um total de 17 artigos, que servirão de base para construção desta revisão,

desses, nove foram utilizados para responder aos objetivos do estudo, além das Farmacopeias Brasileiras da 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> edição.

Os artigos foram fichados e posterior foi confeccionado uma tabela com os métodos de controle de qualidade realizados por cada um deles para que pudessem ser comparados entre si, com a Farmacopeia Brasileira de 2019 e então apresentados.

## DISCUSSÃO

O controle de qualidade assegura que o medicamento esteja em condições de uso e que o mesmo venha atingir seus objetivos no tratamento de doenças. HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020) relatam que ele assegura a qualidade, segurança e eficácia de ação dos medicamentos. MIRANDA; et al. (2021) afirma que os testes para controle da qualidade, são imprescindíveis para comercialização dos medicamentos e avaliam a qualidade dos mesmos sejam eles de referência, similar ou genérico. CORIDIOLA; PELEGRINI (2016) também salientam que o controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação e assegura a comercialização e uso de medicamentos com qualidade satisfatória.

Com a análise dos artigos enquadrados na metodologia foi possível identificar a realização dos testes para controle de qualidade conforme o quadro abaixo:

ARTIGOS	CARACTERÍSTICAS					UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA	DISSOLUÇÃO	SEGURANÇA BIOLÓGICA		DOSEAMENTO
	IDENTIFICAÇÃO	PESO	DUREZA	FRIABILIDADE	DESINTEGRAÇÃO			CONTAGEM DE MICROORGANISMOS	PESQUISA DE PATÓGENO	
HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID, 2020	X	X	X	X	X				X	
MIRANDA; et al., 2021		X	X	X	X				X	
SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021	X	X	X	X	X	X	X		X	
LEITE; et al., 2022		X							X	
CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016		X	X	X	X		X		X	
TEIXEIRA; et al., 2016		X		X	X				X	
CORREIA; et al., 2019	X	X			X				X	
LIMA; et al. 2011		X	X	X					X	
SCHINDLER; et al., 2015				X	X				X	

**Tabela 1** – Testes de controle de qualidade.

Com a análise podemos inferir que a maioria destes artigos se dedicaram ao controle de qualidade com foco nas características, que segundo a Farmacopeia Brasileira 6<sup>a</sup> edição, englobam testes de Determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração e uniformidade de dose unitária.

CORREIA; et al. (2019) considera que os testes relacionados às características, são em geral de fácil realização por serem mais simples e de baixo custo, apesar disto

apenas SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021) relatam a realização do teste de uniformidade de dose unitária. Por outro lado, em relação ao doseamento a técnica mais empregada foi a de titulometria que também é descrita como a simples e de menor custo dentre as técnicas para doseamento.

O teste de identificação foi realizado por três artigos, HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021) e por CORREIA; et al. (2019). Para a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) ele deve ser feito com 20 comprimidos pesados e pulverizados. Desses, deve ser pesado 0,5g no qual irão ser adicionados gotas de peróxido de hidrogênio concentrado, para ser positivo deve-se ter a formação de uma coloração azul que passará a vermelho intenso. Um segundo teste de identificação deve ser reproduzido a partir de 0,5g da dipirona com gotas de persulfato de potássio a 10% e o resultado positivo será observado se após cinco minutos houver a formação de coloração amarelo intensa (ANVISA, 2019).

Para SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021) o teste de identificação visa verificar a presença de determinados grupos químicos importantes ou grupos funcionais, assim confirmando que se trata da substância em questão. Para CORREIA et al. (2019) por analisar a presença do fármaco o teste se trata de um método analítico qualitativo.

HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020) e SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021) realizaram o teste de identificação, os dois testes conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição de 2019, o primeiro com a utilização de peróxido de hidrogênio e um segundo com persulfato de potássio a 10%. CORREIA; et al. (2019) também realizou os testes para identificação conforme descrito na Farmacopeia de 2019, com utilização dos mesmos reagentes e método, porém cita como fonte a Farmacopeia Brasileira de 2010, que estava vigente até 11/02/2020.

A determinação do peso foi o teste mais presente entre os artigos estudados oito deles realizaram este teste, que segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição permite verificar a uniformidade de peso e deve ser realizado pesando individualmente 20 comprimidos para determinar o peso médio podendo haver no máximo dois comprimidos fora do limite de variação e nenhuma poderá estar acima do dobro do percentual do limite de variação sobre o peso médio (ANVISA, 2019).

A uniformidade do peso é, segundo TEIXERA; et al. (2016) uma garantia atribuída pela realização do teste de determinação do peso, CORREA; et al. (2019)

complementa que quanto menor a variação do peso mais uniforme está a amostra sendo imprescindível a utilização de balança sensível e devidamente calibrada para sua realização. Para CORIDIOLA; PELEGRINI (2016) o peso está diretamente relacionado a dosagem presente no medicamento e desacordos no produto podem ser perigosos por levarem a doses maiores ou menores.

O teste de dureza garante que comprimidos não venham apresentar rachaduras, quebras que comprometem sua qualidade e representam falhas no processo produtivo. HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), MIRANDA; et al. (2021), CORIDIOLA; PELEGRINI (2016) o definem com a finalidade de determinar a resistência do comprimido à ruptura e esmagamento, sendo a dureza diretamente proporcional a força de compressão e inversamente a sua porosidade. Na Farmacopeia 2019 ele consiste em, com uso de aparelho, submeter o comprimido a uma força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo e deve ser realizado com 10 comprimidos. No entanto LIMA; et al. (2011) o descreve com a realização em 20 comprimidos enquanto HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), MIRANDA; et al. (2021), CORIDIOLA; PELEGRINI (2016) relatam a realização em 10 comprimidos com utilização de um durômetro.

Sete artigos realizaram o teste de friabilidade que segundo a Farmacopeia Brasileira 6<sup>o</sup> edição deve ser realizada no friabilômetro, no caso da dipirona com utilização de 20 comprimidos, que serão submetidos a 100 rotações, em seguida pesados e a diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, o teste será considerado em conformidade se nenhum comprimido for quebrado, lascado, rachado ou partido e aceitável perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ao final do teste. Para SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021), MIRANDA; et al. (2021) e CORIDIOLA; PELEGRINI (2016) o teste de friabilidade destina-se a comprimidos não revestidos e permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão ou atrito mecânico. LIMA; et al. (2016) apesar de citar a Farmacopeia 4<sup>a</sup> edição relata a realização do teste de friabilidade conforme a Farmacopeia 6<sup>a</sup> edição.

Para HEINZEN; et al. (2020), a qualidade do medicamento, independentemente se é de referência, similar ou genérico, é fundamental para garantir a eficácia do tratamento farmacológico. Portanto, o controle de qualidade dos medicamentos é uma prática indispensável, que não apenas faz parte das boas práticas de fabricação, mas também assegura aos consumidores que o medicamento que estão

utilizando é seguro e eficaz. A qualidade é um aspecto crucial em todas as etapas da cadeia de produção de medicamentos, desde a seleção dos insumos até o monitoramento da qualidade do produto final. Sendo assim, a garantia da qualidade dos medicamentos é essencial para o sucesso do tratamento farmacológico e para a proteção da saúde pública.

Em concordância, MIRANDA; et al. (2021) discorrem que os testes de controle em processo são essenciais para assegurar a qualidade e a comercialização adequada dos medicamentos fabricados pela indústria farmacêutica. A avaliação dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado é fundamental para garantir que os tratamentos sejam seguros e eficazes, especialmente em casos em que os pacientes apresentam reações adversas ou falta de resposta terapêutica. A realização dos testes em processo e o cumprimento das regulamentações e diretrizes estabelecidas pelas autoridades sanitárias são cruciais para o monitoramento da qualidade dos medicamentos comercializados e para assegurar que os pacientes recebam os tratamentos adequados. Assim, os testes de controle em processo são uma medida preventiva para evitar problemas futuros e garantir a segurança dos pacientes.

Para FARIAS; PELEGRINI (2016), a qualidade do comprimido é o resultado da coordenação de várias operações que garantem características adequadas para que o comprimido seja eficaz. Dentre essas características, destacam-se as químicas, como a pureza e teor do fármaco, as microbiológicas e as físicas, como o peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução. Essas operações são fundamentais para garantir que o comprimido seja seguro, eficaz e apresente ação terapêutica adequada. O cumprimento dessas etapas de controle de qualidade é essencial para que o paciente possa fazer uso do medicamento com segurança e eficácia, sem riscos à saúde.

O mesmo estudo constatou que os comprimidos de dipirona sódica de referência atendem às exigências da Farmacopeia Brasileira quanto ao doseamento. Por outro lado, a amostra do medicamento similar apresentou resultados insatisfatórios, com concentração acima do especificado, o que pode comprometer a eficácia e segurança do medicamento para o usuário. Uma possível explicação para esse resultado seria a interferência dos excipientes utilizados na formulação no processo de doseamento, que se baseia em reações de óxido-redução. Assim, a comercialização de medicamentos de qualidade inferior representa um problema real para os farmacêuticos, pois pode acarretar danos à saúde da população.

Para DOS SANTOS; et al. (2021), os comprimidos de dipirona sódica de referência, genéricos e similares foram aprovados nos testes de identificação e características. No entanto, uma amostra de medicamento similar não atendeu ao teste de dissolução e apenas duas amostras de medicamentos genéricos foram consideradas intercambiáveis. O método farmacopeico utilizado para dosagem da dipirona sódica em comprimidos apresentou problemas relacionados à subjetividade do analista e à incerteza do método. Por outro lado, o método alternativo proposto demonstrou ser seletivo, linear, preciso, exato e robusto, sendo recomendado para a quantificação da dipirona em comprimidos.

Contudo, LEITE; et al. (2022) afirmaram que, com base nos resultados do estudo, é desaconselhável realizar a partição de comprimidos de dipirona, já que há perda no teor do fármaco, o que pode afetar a terapia medicamentosa e comprometer a posologia, colocando em risco o tratamento do paciente.

De acordo com TEIXEIRA; et al. (2016), os testes realizados no estudo demonstraram valores satisfatórios em todas as alíquotas estudadas para os testes de peso médio, tempo de dissolução e friabilidade aplicados aos comprimidos. O teste de doseamento de princípios ativos foi satisfatório nos comprimidos industrializados, entretanto, apenas duas amostras de medicamentos manipulados atenderam às especificações.

Para CORREA; et al. (2019), a qualidade do medicamento está relacionada a um conjunto de características essenciais para atender aos requisitos legais e às necessidades do paciente. Os testes de controle de qualidade, incluindo peso médio, identificação, desintegração e doseamento, foram realizados em algumas amostras de comprimidos de dipirona de referência e genéricos, mostrando que eles atendem às especificações do compêndio oficial, da monografia individual da dipirona e das especificações técnicas dos fabricantes. No entanto, para comprovar a intercambialidade, são necessários outros testes comprobatórios, como biodisponibilidade e bioequivalência. Além disso, os autores comentaram que é fundamental que o controle de qualidade dos medicamentos não fique restrito à indústria farmacêutica para a liberação do lote, mas também haja fiscalização periódica pelos órgãos regulatórios para garantir a qualidade dos medicamentos amplamente utilizados pela população.

De acordo com a pesquisa conduzida por LIMA; et al. (2011), os resultados das análises sugerem uma certa uniformidade entre os granulados, o que indica que não há uma conexão evidente entre a etapa de granulação e a falta de controle estatístico do processo, conforme observado na avaliação das cartas de controle. É evidente que o uso do Controle Estatístico de Processo uni variado foi fundamental para o monitoramento da produção de comprimidos, permitindo uma melhor compreensão do processo.

Para SCHINDLER; et al. (2015), com base nos resultados das análises de estabilidade, pode-se concluir que, durante a simulação de quatro meses, nenhuma das formas farmacêuticas de dipirona sódica apresentou variações significativas em relação aos padrões estabelecidos pela Farmacopeia. No entanto, é importante ressaltar que a exposição contínua aos fatores ambientais, associados à falta de higiene na manipulação e a um período de armazenamento mais prolongado, pode levar a possíveis alterações no medicamento.

Da mesma forma, o estudo de SCHINDLER; et al. (2015) concluiu que as análises de estabilidade realizadas mostraram que, durante a simulação de quatro meses, nenhuma das formas farmacêuticas de dipirona sódica apresentou variações significativas em relação aos padrões estabelecidos pela Farmacopeia. No entanto, é importante destacar que a continuidade da exposição aos fatores ambientais, aliada à falta de higiene na manipulação e a um período de armazenamento mais longo, pode provocar possíveis alterações no medicamento.

O teste de desintegração foi realizado por sete dos nove artigos selecionados. Foram utilizadas as farmacopeias da 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> edição. Que tem como objetivo verificar se os comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado de acordo com os padrões descritos nas farmacopeias. A farmacopeia atual, 6<sup>a</sup> edição, exige que o teste garanta que nenhum resíduo dos comprimidos testados permaneça na tela metálica do aparelho. No qual consiste de um sistema de cestas e tubos, com líquido de imersão na temperatura de 37<sup>o</sup>C, onde são colocados 6 comprimidos nessas cestas com um mecanismo para movimenta-los, no final do intervalo de 30min, cessar o movimento da cesta e observar se houve a desintegração. Na Farmacopeia Brasileira (2019), também são consideradas como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (ANVISA, 2019).

De acordo com MIRANDA; et al. (2021), é indispensável que a forma farmacêutica se desintegre em tamanhos reduzidos, ocasionando o aumento da superfície de contato, fazendo com que o princípio ativo do fármaco fique disponível e promova sua ação terapêutica. Para SANTOS et al. (2020), os comprimidos devem ser duros o suficiente para os processos de abrasão, e rúptil o necessário para sofrer desintegração. Sendo que uma rápida desintegração não significa que o fármaco será absorvido, mas a sua não desintegração, interfere na sua absorção.

Os artigos de HEINZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), MIRANDA; et al. (2021) e SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021), utilizaram a farmacopeia da 6ª edição como parâmetro para teste de qualidade. Enquanto TEIXEIRA, et al. (2016), CORREA et al. (2019) e SCHINDLER et al. (2015), utilizaram a farmacopeia brasileira 5ª edição.

Somente um artigo utilizou a farmacopeia brasileira da 4ª edição, o dos autores CORIDIOLA; PELEGRINI (2016), na qual devem ser avaliados 6 comprimidos, desintegrados com água, mantidos a 37 °C, com limite de tempo estabelecido menor que 30 minutos (ANVISA, 1988).

Na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), menciona que ao final do tempo estabelecido, não pode restar resíduos na malha metálica do aparelho e que a aparelhagem utilizada para realização do teste simula movimentos peristálticos e temperatura interna corporal, o que foi demonstrado no estudo de CORREIA et al. (2019), onde foram testados medicamentos de referência e genérico e ao final da análise, foi observado que não restou nenhum resíduo em cada tubo da cesta, porem o autor não trouxe o tempo que foi necessário para a desintegração no estudo.

Já SCHINDLER et al. (2015), traz sobre o acondicionamento inadequado dos medicamentos, relata que a desintegração afeta diretamente na absorção, biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco, por isso a preocupação que os medicamentos expostos a fatores ambientais estejam sujeitos a sofrer alterações significativas ao ponto de afetar a qualidade dos comprimidos.

A uniformidade de dose unitária assegura conter a quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada, ou seja, mostra a distribuição do conteúdo ativo das unidades dentro do lote de produção. Para isso pode utilizar dois métodos a Variação de peso ou Uniformidade de conteúdo. No caso de comprimidos de Dipirona

500mg pela dose e proporção do fármaco ser respectivamente superior a 25mg e 25%, utiliza-se a variação de peso (ANVISA, 2019).

Na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição MG5.1.6-00, descreve o procedimento de análise de variação de peso para comprimidos com: “Pesar, com exatidão e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimar a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressar os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Calcular o Valor de Aceitação (VA)”.

O artigo dos autores SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021), traz esse teste de uniformidade de acordo com a valor de aceitação (VA) determinado pela farmacopeia brasileira 6ª edição cumprindo com os parâmetros estabelecidos, porém não traz a quantidade testada.

A farmacopeia preconiza para a avaliação de segurança biológica a realização dos testes de contagem do número total de micro-organismos mesófilo e a pesquisa de micro-organismos patogênicos. No primeiro é possível determinar o número total de bactérias mesolíticas e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis, e na pesquisa de micro-organismos patogênicos verificar a presença ou a ausência de microrganismos específicos em meios seletivos. Entretanto, nenhum dos artigos analisados realizaram esses testes.

O teste de doseamento, foi realizado por seis artigos, HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021), CORIDIOLA; PELEGRINI (2016), TEIXEIRA; et. al. (2016), CORREA; et al. (2019), SCHINDLER; et al. (2015). Para a Farmacopeia Brasileira ele deve ser feito com 20 comprimidos pesados e pulverizados. Pesar 0,35g, adicionar 2,5mL de água, 5 mL de ácido acético glacial. Titular com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg, sendo considerado como aceitável os resultados dentro da faixa de 95 à 105% (Brasil, 2019). O teste de doseamento é efetuado para verificar se a dose do medicamento está de acordo com o indicado pelo fabricante, pois alterações nas dosagens corretas do fármaco podem levar a falhas terapêuticas ou até mesmo a efeitos tóxicos (LOVATO; COMARELLA, 2015).

HEIZEN; MIRANDA; HOSCHEID (2020), CORIDIOLA; PELEGRINI (2016), TEIXEIRA; et. al. (2016), CORREA; et al. (2019), SCHINDLER; et al. (2015),

os testes de doseamento realizados estiveram dentro dos parâmetros indicado para a provação dos medicamentos descrito na Farmacopeia Brasileira.

O teste de dissolução foi realizado por dois artigos, SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021) e para a farmacopeia brasileira 6<sup>a</sup> edição (2019), o teste deverá ser realizado da seguinte forma: Meio de dissolução deverá ser preparado com ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL onde as amostras deverão ser colocadas por 45 minutos, após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 258 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  (dipirona sódica monoidratada), dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de dipirona SQR em concentração conhecida, preparada no mesmo solvente. Tolerância: no mínimo 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  (dipirona sódica monoidratada), se dissolvem em 45 minutos.

SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY (2021), seguiu as orientações da monografia da dipirona comprimido, o teste foi realizado de acordo com a farmacopeia brasileira 6<sup>a</sup> edição (2019). Para CORIDIOLA; PELEGRINI (2016)., seguiu as condições experimentais preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 4<sup>a</sup> edição (1996). Ambos relatam que não menos do que 70% (Q) da quantidade declarada de dipirona se dissolve em 45 min.

## CONCLUSÃO

Com a análise dos artigos pesquisados conclui-se que, há predominância entre eles da realização de testes de qualidade que abordam as características dos comprimidos de dipirona, ou seja, os testes de peso, dureza, friabilidade, desintegração e uniformidade de dose unitária, isto por serem de fácil realização e menor custo.

O mesmo fator é determinante para a realização dos testes de doseamento do fármaco, apesar da Cromatografia de Alta Eficiência (CLAE) ser um teste de alta sensibilidade e eficiência, não houve sua realização dentre os artigos pesquisados pelo seu custo e complexidade. A titulometria foi o teste mais realizado para o doseamento de comprimidos de dipirona. Em relação à segurança biológica, a ausência da realização de testes para essa verificação nos leva a analisar a necessidade de mais estudos que avaliem esse parâmetro.

Apesar deste estudo incluir artigos anteriores a Farmacopeia vigente de 2019, nota-se que eles foram realizados em conformidade com farmacopeias anteriores e vigentes a época de suas realizações e que para alguns testes não houve alteração no método de realização na atual Farmacopeia 6ª edição.

Nenhum dos estudos realizados apresentou, para controle da qualidade, a realização de todos os testes descritos pela Farmacopeia Brasileira de 2019, o que nos permite concluir que nenhum deles conseguiu analisar todos os parâmetros da qualidade vigente, seja para comprimidos de dipirona genéricos, similares ou de referência, sendo necessário a produção de novos artigos que tragam a realização de testes para todos os parâmetros de qualidade.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Parte 1. 4ª Ed. Brasília, 1998. Disponível em: < <https://fitoterapiabrasil.com.br/biblioteca-virtual/farmacopeia-brasileira-4a-edicao-parte-i1988-revogada>>. Acesso em 08 de abril de 2023.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Primeiro suplemento. 5ª Ed. Brasília, 2016. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/farmacopeia/farmacopeiabrasileira/arquivos/8011json-file-1>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 2. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

BARBOSA, Amanda; et. al. **Métodos analíticos usados no controle de qualidade físico-químico na indústria farmacêutica**. FAMAM. 2019. Disponível em: <[https://unimam.com.br/wpcontent/uploads/2020/05/METODOSANALITICOS\\_USADOSNOCONTROLEDEQUALIDADEFISICOQUIMICONAINDUSTRIA-FARMACEUTICA.pdf](https://unimam.com.br/wpcontent/uploads/2020/05/METODOSANALITICOS_USADOSNOCONTROLEDEQUALIDADEFISICOQUIMICONAINDUSTRIA-FARMACEUTICA.pdf)>. Acesso em 25 de maio de 2022.

CORREA, Rafaella S.; et al. **Controle de qualidade físico-químico em amostras de dipirona sódica provenientes de indústria de medicamentos de referência e genéricos**. Rev. ESFERA ACADÊMICA SAÚDE (ISSN 2526-1304), v. 4, n. 2, 2019. Disponível em:<<https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2020/08/revista-esfera-saude-vo4-no2-artigo05.pdf>>. Acesso 03/03/2023.

FARIAS, Jaqueline F.; PELEGRINI, Denise Davanço. **Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência.** SaBios-Revista de Saúde e Biologia, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016.

FERNANDES; et al. **Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO).** Rev Eletr Fac Montes Belos. 2015;8(2):1-10.

FONSECA, J. E. N. S.; Magalhães, M. S.; Mesquita, P. R. R. **Avaliação da qualidade físico química do medicamento Dipirona Monohidratada solução oral 500 mg/mL produzida nas farmácias de manipulação em Santo Antônio de Jesus – BA.** Journal of Biology and Pharmacy and Agricultural Manegement, 16(2), 109–121.

FRANCO, Rodrigo Gonçalves. **Desenvolvimento de método analítico para determinação de dipirona em medicamentos usando a análise por injeção em batelada (BIA) e comparação com métodos recomendados por farmacopeias.** Universidade Federal de Uberlândia. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/27178/1/DesenvolvimentoMetodoAnalitico.pdf> >. Acesso em 24 de maio de 2022.

HEINZEN, Crislaine Luz; MIRANDA, Nathielle; HOSCHEID, Jaqueline. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg.** Research, Society and Development, v. 9, n. 12, p. e46491211219-e46491211219, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/viana/Downloads/11219-Article-151688-1-10-20201229.pdf>. Acesso em 24 de maio de 2022.

KNAPPMANN, André Leandro; MELO, Eduardo Borges. Disponível em: <**Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil).** Ciências e Saúde Coletiva 15, v. 3, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/HNPDvRVPgmszCpNChfK9XDR/?lang=pt>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

LEITE, Lívia Paloma Gomes; et al. **Análise de partição de comprimidos não revestidos de Dipirona Monoidratada 500mg.** Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 7, p. 51744-51768, 2022. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/50368>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

LIMA, A. A. N. et al. **Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, 2011. Disponível em: <file:///C:/Users/viana/Downloads/378-Article%20Text-1144-1-10-20190919.pdf>. Acesso em 05/03/2023.

LOVATO, Heloisa Laio; COMARELLA, Larissa. **QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DISTRIBUÍDOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO BRASIL: UMA BREVE REVISÃO.** Visão Acadêmica, Curitiba, v.16, n.1, Jan. - Mar./2015 - ISSN 1518-8361.

MIRANDA, Laiene Franck Alves; et al. **Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos.** Revista Científica do UBM, p. 111-127, 2021.

PEREIRA, F. S.; et al. **Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 6, p. 38499-38512, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-408>

RODRIGUES, Bruna Talia Ferreira; et. al. **Estudo sobre a estabilidade do princípio ativo da dipirona sódica.** Brazilian of Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Vol. 36, n. 1, pp12-129. 2021. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906\\_133233.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906_133233.pdf)>. Acesso em 24 de maio de 2022.

SANTOS, Eliane Silva; CARDOSO, Amanda dos Santos Teles; CAZEDEY, Edith Cristina Laignier. **Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares.** Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, v. 9, n. 3, p. 58-68, 2021. Disponível em: <<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1768>>. Acesso em 24 de maio de 2022.

SCHINDLER, Francieli Regina; et al. **Avaliação físico-química e microbiológica da dipirona sódica e sua relação com o perfil de armazenamento domiciliar.** Visão Acadêmica, v. 16, n. 2, 2015.

TEIXEIRA, A. D.; et al. **Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica: de Referência, similar, genérica e manipulada, comercializadas no município de Teófilo-Otoni.MG.** Rev. Mult. do Nord. Min. Faculdade Presidente Antônio Carlos, 2016. Disponível em: <[https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2016/avaliacao\\_do\\_controle\\_d\\_e\\_qualidade\\_da\\_dipirona\\_sodica\\_de\\_referencia\\_similar\\_generica\\_e\\_manipulada\\_comercializadas\\_no\\_municipio\\_de\\_tefilo\\_otoni\\_mg\\_61.pdf](https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2016/avaliacao_do_controle_d_e_qualidade_da_dipirona_sodica_de_referencia_similar_generica_e_manipulada_comercializadas_no_municipio_de_tefilo_otoni_mg_61.pdf)>. Acesso em: 24 de maio de 2022.