

# **QUALIDADE DE CÁPSULAS DE DAPIRONA 500 MG, MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE CASCAVEL- PR.**

**BOSSONI, A; POTRICH, P; SILVA, M. P; ZANIN. G. D;**

## **RESUMO**

As cápsulas representam a forma farmacêutica sólida mais comum na produção das farmácias magistrais, tendo como maior desafio dessas farmácias, a produção de medicamentos que atendam parâmetros exigidos que garantam eficácia terapêutica e segurança do paciente. O presente estudo teve como objetivo verificar se as farmácias de manipulação da cidade de Cascavel cumprem com os parâmetros exigidos pela Farmacopeia Brasileira.

**PALAVRAS CHAVE:** Dipirona, Cápsulas, Controle de qualidade.

## **INTRODUÇÃO**

A Dipirona é considerado um medicamento Isento de Prescrição (MIP), e pode ser comercializada, comprada ou manipulada sem a necessidade de apresentação de prescrição médica (ANDRADE, 2000).

Este fármaco é descrito como um pó cristalino, quase branco e inodoro, classificado como analgésico não-opiídeo, o qual apresenta propriedades analgésica e antitérmica, pertencente à classe dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), muito indicado para crianças e adultos (MURARO, GATTO e PASSO, 2009).

Ela é comercializada em mais de 100 países há mais de 80 anos, com o nome comercial Novalgina®. Este fármaco pode ser encontrado em diversas formas farmacêuticas tais como comprimidos, gotas, solução oral, injetável e supositórios. (SILVA, 2015; PIVELLO, 2014).

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).

Segundo Diogo (2003), o uso da dipirona é questionada quanto a sua segurança devido a muitas ocorrências de risco de agranulocitose. Destacam-se também a leucopenia, pancitopenia, reações gastrointestinais e dermatológicas, bem

como anafilaxia. Pode ocorrer também queda da pressão arterial, anemia aplástica e/ou hemolítica, edema, anúria e asma. (KOROLKOVAS, 2010; SILVA, 2010; WANNMACHER, 2005).

De acordo com Wannmacher (2010), a escolha de um analgésico baseia-se na sua conveniência, segurança e facilidade de acesso. Neste caso, verifica-se que a dipirona possui excelente ação neste quesito, porém possui segurança duvidosa podendo levar a reações adversas graves. Ainda assim, sabe-se que nenhum fármaco é inócuo de efeitos adversos, sendo necessária a escolha criteriosa de acordo com a morbidade do paciente avaliando se o risco-benefício realmente justifica seu uso.

As farmácias magistrais propiciam ao paciente uma ampla gama de produtos a fim de atender às necessidades terapêuticas do mesmo. Dentre as formas farmacêuticas sólidas, os medicamentos encapsulados são as preparações mais freqüentemente produzidas por estes estabelecimentos (FERREIRA, 2008).

Tendo em vista que a dipirona é um dos medicamentos mais utilizados no Brasil, é importante submeter o produto a testes de controle de qualidade, devem ser cumpridas as especificações exigidas nas farmacopéias, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir a qualidade das mesmas (BRASIL, 2007; GIANOTTO et al., 2008).

Assim, o objetivo deste trabalho é verificar a qualidade das cápsulas de Dipirona, produzidas por farmácias de manipulação na cidade de Cascavel, onde estas serão realizadas os ensaios de descrição, aspecto, características organolépticas, peso médio, determinação de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo.

## **METODOLOGIA**

Para a realização deste estudo foram utilizadas cápsulas de Dipirona 500 mg, que foram adquiridas em três diferentes farmácias de manipulação da cidade de Cascavel - Paraná, as amostras foram denominadas de I, II, e III.

Para realização das etapas de análises foram selecionados os testes de determinação de peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de

conteúdo comparado-os com os valores encontrados com as especificações determinadas e descritas na 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (2010).

### **Determinação de peso médio**

Na determinação do peso médio, foram utilizadas 10 cápsulas de Dipirona das diferentes farmácias, os quais foram pesados individualmente em uma balança analítica, calculando-se, em seguida, o peso médio e a variação de peso de cada cápsula em relação ao peso médio. Para cápsulas com peso médio acima de 250 mg, a Farmacopéia Brasileira (2010) determina que no máximo duas das unidades analisadas estejam fora dos limites de  $\pm 5\%$  e nenhuma ultrapasse os limites de  $\pm 10\%$ .

### **Desintegração**

O teste de desintegração foi realizado conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010), avaliando-se a desintegração de 6 cápsulas para as três marcas em meio contendo água a 37°C.

### **Doseamento**

Para o teste de doseamento, 20 comprimidos foram pulverizados em gral, e 0,35 g do pó foi transferido quantitativamente, para erlenmeyer, no qual adicionou-se 25 mL de água e 5mL de ácido acético glacial, sendo a mistura agitada até sua completa homogeneização. A mistura homogeneizada foi titulada com iodo 0,05 M, em temperatura abaixo de 15°C, utilizando 1 mL de amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M, equivale a 17,570 mg de dipirona sódica. Esta análise foi realizada em triplicata.

### **Uniformidade de conteúdo**

Para o teste de uniformidade de conteúdo foram pesados exatamente e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Foram removidos cuidadosamente, o conteúdo e pesados as cápsulas vazias. Calculo-se o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, foi estimado a quantidade de componente ativo em cada cápsula. Foram expressos os

resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. e calculado o Valor de Aceitação (VA).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Desintegração

| Amostra     | Tempo        |
|-------------|--------------|
| Amostra I   | 50 segundos  |
| Amostra II  | 42 segundos  |
| Amostra III | 1,43 minutos |

Tabela 1 - Resultado desintegração

De acordo com análises de desintegração feita por Pinho *et al.*, (2001), com comprimidos de Dipirona 500 mg observou-se que todos os comprimidos estavam completamente desintegrados antes de 30 minutos, que é o tempo máximo determinado pela Farmacopéia brasileira (2010). A desintegração de comprimidos é um fator que interfere diretamente na absorção, biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco.

Todas as amostras cumprem com os parâmetros estabelecidos pela farmacopeia para as exigências do teste de desintegração, deste modo estão aprovadas.

### Doseamento

| Amostra     | Valor gasto (mL) | Teor (%) |
|-------------|------------------|----------|
| Amostra I   | 23,3             | 117      |
| Amostra II  | 18,7             | 93,77    |
| Amostra III | 19,66            | 98,62    |

Tabela 2 - Resultado doseamento

Um estudo realizado por Peixoto *et al.*, (2005), com comprimidos de dipirona referência, genérico e similar, de acordo com as determinações obtidas com o

doseamento foi 98,39%, 111,14% e 116,46%, respectivamente. As amostras de genérico e similar não se apresentaram de acordo com os valores especificados pela Farmacopéia brasileira (2010), que determina o teor de dipirona entre 95% e 105% da quantidade declarada.

Para o teste de doseamento resultado semelhante foi encontrado por *Morais et al.*, (2014), que analisaram comprimidos de metildopa de duas formulações de genérico e cápsulas de metildopa manipuladas em duas diferentes farmácias magistrais, e no teste de doseamento somente uma das amostras analisadas estava dentro dos valores permitidos, 90% a 110%. Por outro lado, *Silva et al.*, (2014), realizaram a análise de comprimidos de Ibuprofeno 300 mg de três indústrias farmacêuticas diferentes, e todas as amostras foram aprovadas no teste de doseamento.

Para o teste de doseamento apenas a amostra III cumpre com os parâmetros exigidos na farmacopeia brasileira, apresentando um resultado de aprovação.

### Peso médio

| n  | x (mg) | x' (mg) | (x-x') (mg) | (x-x') <sup>2</sup> (mg) |
|----|--------|---------|-------------|--------------------------|
| 1  | 599,4  | 524,65  | 74,75       | 5,587                    |
| 2  | 598,0  | 524,65  | 73,35       | 5,380                    |
| 3  | 596,3  | 524,65  | 71,65       | 5,133                    |
| 4  | 590,4  | 524,65  | 65,75       | 4,323                    |
| 5  | 610,6  | 524,65  | 85,95       | 7,387                    |
| 6  | 598,9  | 524,65  | 74,25       | 5,512                    |
| 7  | 616,0  | 524,65  | 91,35       | 8,344                    |
| 8  | 599,4  | 524,65  | 74,75       | 5,587                    |
| 9  | 617,5  | 524,65  | 92,85       | 8,621                    |
| 10 | 616,1  | 524,65  | 91,45       | 8,363                    |

Tabela 3 - Resultado peso médio amostra I

| <b>n</b> | <b>x (mg)</b> | <b>x' (mg)</b> | <b>(x-x') (mg)</b> | <b>(x-x')<sup>2</sup> (mg)</b> |
|----------|---------------|----------------|--------------------|--------------------------------|
| 1        | 406,7         | 403,99         | 2,71               | 7,344                          |
| 2        | 401,9         | 403,99         | 2,09               | 4,368                          |
| 3        | 408,6         | 403,99         | 4,61               | 21,252                         |
| 4        | 407,0         | 403,99         | 3,01               | 9,060                          |
| 5        | 397,4         | 403,99         | 6,59               | 43,428                         |
| 6        | 395,2         | 403,99         | 8,79               | 77,264                         |
| 7        | 399,8         | 403,99         | 4,19               | 17,556                         |
| 8        | 411,6         | 403,99         | 7,61               | 57,912                         |
| 9        | 403,5         | 403,99         | 0,49               | 0,240                          |
| 10       | 408,0         | 403,99         | 4,21               | 17,724                         |

Tabela 4 - Resultado peso médio amostra II

| <b>n</b> | <b>x (mg)</b> | <b>x' (mg)</b> | <b>(x-x') (mg)</b> | <b>(x-x')<sup>2</sup> (mg)</b> |
|----------|---------------|----------------|--------------------|--------------------------------|
| 1        | 323,6         | 317,79         | 5,81               | 33,756                         |
| 2        | 363,1         | 317,79         | 45,31              | 2,052                          |
| 3        | 349,0         | 317,79         | 31,21              | 974,06                         |
| 4        | 318,3         | 317,79         | 0,51               | 0,260                          |
| 5        | 370,7         | 317,79         | 52,91              | 2,799                          |
| 6        | 361,6         | 317,79         | 43,81              | 1,919                          |
| 7        | 352,4         | 317,79         | 34,61              | 1,197                          |
| 8        | 358,3         | 317,79         | 40,51              | 1,641                          |
| 9        | 342,7         | 317,79         | 6,91               | 47,74                          |
| 10       | 338,2         | 317,79         | 20,41              | 416,5                          |

Tabela 5 - Resultado peso médio amostra III

| <b>Amostra</b> | <b>Coeficiente variação</b> | <b>Desvio padrão relativo %</b> |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Amostra I      | 3,861                       | 0,71                            |
| Amostra II     | 4,693                       | 1,16                            |
| Amostra III    | 12,83                       | 4                               |

Tabela 6 - Resultado coeficiente variação e desvio padrão em relação a peso médio

De acordo com Zarbielle *et al.*, (2007), o peso médio constitui um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, pois esta ferramenta visa informar a homogeneidade por unidade do lote e indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto.

Resultado semelhante foi obtido por Lanna *et al.*, (2013), que analisaram o peso médio de comprimidos referência, genérico e similar de dipirona sódica 500 mg, adquiridos em drogaria na cidade de Muriaé (MG), e observaram que nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Segundo a Farmacopéia Brasileira 5º edição, a variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina duras contendo doses superiores a 300 mg é de  $\pm 7,5\%$ , podendo sair desse limite 2 a cada 20 cápsulas, porém, nunca pode-se ultrapassar o dobro do limite.

Todas as amostras foram aprovadas para o teste de desvio padrão relativo.

## Uniformidade de doses

| <b>n</b> | <b>x' (mg)</b> | <b>dipirona (mg)</b> | <b>teor (%)</b> |
|----------|----------------|----------------------|-----------------|
| 1        | 468,8          | 472,6                | 134,85          |
| 2        | 473,7          | 477,6                | 135,14          |
| 3        | 497,0          | 501,1                | 142,97          |
| 4        | 481,0          | 484,9                | 138,36          |
| 5        | 499,4          | 503,5                | 143,66          |
| 6        | 479,4          | 483,3                | 137,90          |
| 7        | 492,0          | 493,0                | 141,53          |
| 8        | 476,3          | 480,2                | 137,01          |
| 9        | 473,9          | 477,8                | 136,32          |

Tabela 7 - Resultado uniformidade de doses amostra I

| <b>n</b> | <b>x' (mg)</b> | <b>dipirona (mg)</b> | <b>teor (%)</b> |
|----------|----------------|----------------------|-----------------|
| 1        | 278,6          | 268,06               | 107,22          |
| 2        | 295,7          | 284,52               | 113,80          |
| 3        | 298,9          | 287,60               | 115,04          |
| 4        | 301,8          | 290,39               | 116,15          |
| 5        | 294,4          | 283,27               | 113,30          |
| 6        | 304,5          | 295,99               | 118,39          |
| 7        | 304,0          | 292,50               | 117,00          |
| 8        | 298,5          | 287,21               | 114,88          |
| 9        | 288,8          | 277,88               | 111,15          |

Tabela 8 - Resultado uniformidade de dose amostra II

| <b>n</b> | <b>x' (mg)</b> | <b>dipirona (mg)</b> | <b>teor (%)</b> |
|----------|----------------|----------------------|-----------------|
| 1        | 220,5          | 222,32               | 88,92           |
| 2        | 214,8          | 216,57               | 96,62           |
| 3        | 243,4          | 245,41               | 98,16           |
| 4        | 248,2          | 250,25               | 100,1           |
| 5        | 237,5          | 239,46               | 95,78           |
| 6        | 233,6          | 235,53               | 94,21           |
| 7        | 213,8          | 215,56               | 86,22           |
| 8        | 233,9          | 235,83               | 94,33           |
| 9        | 216,80         | 218,59               | 87,43           |
| 10       | 245,3          | 547,82               | 98,92           |

Tabela 9 - Resultado uniformidade de dose amostra III

| <b>Amostra</b> | <b>média teor (%)</b> | <b>Coeficiente de variação</b> |
|----------------|-----------------------|--------------------------------|
| Amostra I      | 138,63                | 23,38                          |
| Amostra II     | 114,14                | 17,91                          |
| Amostra III    | 94,07                 | 17,08                          |

Tabela 10 - Resultado coeficiente de variação e teor em relação a uniformidade de doses

| <b>Amostra</b> | <b>Valor de aceitação</b> |
|----------------|---------------------------|
| Amostra I      | 94,72                     |
| Amostra II     | 57,12                     |
| Amostra III    | 35,06                     |

Tabela 11 - Resultado Valor de aceitação uniformidade de doses

Estudos realizados por acadêmicos do curso de farmácia da faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé (MG), com comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar, para o teste de uniformidade de doses unitárias, revelaram os seguintes resultados, referência, com um VA de 2,16, o similar, com um VA de 19,66. de acordo com as especificações da Farmacopéia brasileira (2010), que determina que o valor de aceitação (VA) seja menor que 15 (L1 ).

Segundo Pugens (2008), a determinação da qualidade de medicamentos é um fator de extrema importância, visto que, alterações nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes.

Ainda o mesmo autor relata que grande parte das variações teor de fármaco pode indicar falta de conformidade quanto as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e podem afetar a eficácia terapêutica do fármaco. Neste sentido, o controle de qualidade tem um papel fundamental em todas as etapas do processo de produção de um medicamento, garantindo a confiabilidade nos produtos antes de serem liberados para a venda ou fornecimento.

Todas as amostras foram reprovadas no teste de uniformidade de doses.

## **CONCLUSÃO**

As cápsulas de Dipirona 500 mg analisadas neste estudo foram avaliadas após serem submetidas a testes de desintegração, doseamento, peso médio e uniformidade de doses. As três amostras foram aprovadas nos testes de desintegração, coeficiente de variação e desvio padrão relativo. No teste de doseamento apenas a amostra III apresentou resultado compatível com o exigido pela Farmacopeia Brasileira. No teste de uniformidade de dose todas as amostras foram reprovadas, logo conclui-se que nenhuma das amostras apresentou todos os parâmetros exigidos na farmacopeia, sendo assim todas estão reprovadas.

## REFERÊNCIAS

Andrade, ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000.

AULTON, ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia brasileira. Brasília, DF, 2010. v. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007: boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007.

DIOGO, A.N.M.; Dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. Dissertação. (Mestrado em vigilância sanitária), Instituto nacional de controle de qualidade em saúde. Fundação Oswaldo Cruz. 2003.

FERREIRA, AO. Guia prático de farmácia magistral. 3. ed. v. I. 1. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

GIANOTTO, E. A. S. et al. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. Latin American Journal of Pharmacy, v. 27, n. 5, p. 727-733, 2008.

GRAHAM, G. G; SCOTT K. F. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. Inflammopharmacology. 2003.

KNAPPMANN, A.L.; MELO, E.B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). Ciência e Saúde Coletiva- Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva-. Brasil, v.15, n.3, p.3467-3476, nov. 2010.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C.; CUNHA, B.C.A.; Dicionário Terapêutico Guanabara. 17 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

LUCCHETTI, G. et al.. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: Relato de caso. Revista Brasileira de Clínica Medica [S.l.], v.8 n.1 p.72-76, 2010.

MURARO, S. K.; GATTO, B. E. O.; PASSO, I. de Paula. Avaliação do efeito da dipirona associada ao ceterolaco comparado ao ceterolaco em pós-operatóriode colecistectomia videolaparoscópica. Einstein, São Paulo, v. 7, n. 2, p.190-193, 2009.

PIVELLO, V.L. Farmacologia: como agem os medicamentos. Ed. Atheneu. São Paulo SP. 2014.

SILVA, A. G., FUZIOKA, P.U., RIBEIRO NETO, L.M. Complicações Clínicas Induzidas pelo uso de Dipirona (Metamizol): Estudo sobre os Riscos, os Benefícios e o seu uso racional. IV Simpósio de Ciências Farmacêuticas. Universidade São Camilo. São Paulo. SP. 2015.

SILVA, P.; Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

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

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). Infarma. V. 19, nº 1/2, 2007.

WANNMACHER, L.; Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? Brasília: 2005.