

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro – ISSN 2178-6925

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni - Novembro de 2016

AVALIAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE DA DIPIRONA SÓDICA: DE REFERÊNCIA, SIMILAR, GENÉRICA E MANIPULADA, COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE TEÓFILO- OTONI, MG

*Daniel de Azevedo Teixeira, **Homeiriany Batista de Oliveira, ***Martha Honorato Silva e ****Hélio Vinicius Valeriano Furtado*****Rodrigo de Carvalho Hott

Resumo

A Dipirona Sódica é um fármaco de venda livre, usada popularmente pela sociedade na automedicação, apresenta ação analgésica, antitérmica e antiinflamatória. Devido ao suposto papel em causar agranulocitose, apresenta sua venda proibida em alguns países do mundo, embora vários estudos comprovem que a dipirona sódica tende positivamente quando comparado seu risco - benefício. O presente trabalho, uma pesquisa quantitativa descritiva, objetivou analisar a biofarmacotécnica da dipirona sódica através da realização dos testes físico-químicos de peso médio, tempo de dissolução, friabilidade e do doseamento de princípio ativo dos comprimidos e cápsulas de dipirona provenientes das drogarias e farmácias magistrais do município de Teófilo- Otoni, MG. Foram analisados medicamentos éticos, similares, genéricos e manipulados na forma farmacêutica sólida, com posologia de 500mg. De acordo com os resultados, destes testes, verificou-se que, na análise de doseamento, alguns manipulados não estão de acordo com a literatura. Para os demais testes, todas as amostras cumpriram as especificações estabelecidas pela Farmacopéia brasileira 5ª edição. Os resultados adquiridos sugerem que a qualidade dos medicamentos manipulados deve ser aprimorada já que houve alterações fora do percentual permitido pela literatura no doseamento de princípio em duas das quatro amostras analisada, resultado que pode alterar a resposta terapêutica esperada pelo fármaco.

Palavras-chave: Dipirona sódica. Controle de qualidade. Doseamento. Dissolução. Peso médio.

Abstract

Dipyrone Sodium is an OTC drug, popularly used by the society in self-medication, has analgesic, antipyretic and antiinflammatory properties. Due to alleged role in causing agranulocytosis, has banned its sale in some countries, although several studies demonstrate that dipyrone sodium tends positively compared their risk-benefit. This study, a descriptive quantitative research aims to evaluate the biopharmaceutical dipyrone sodium through the realization of physic-chemical weight, time of dissolution, friability and assay of active tablets and capsules dipyrone from the pharmacies and drugstores in the city of Teófilo Otoni-Mg. Ethical drugs were analyzed, similar, generic and manipulated in solid dosage form, dosage to 500mg. According to the results of these tests, we found that, in the analysis of

dosing, some are not handled according to the literature. For other tests, all samples met the specifications established by the Brazilian Pharmacopeia 5th edition. The results obtained suggest the the quality of compounded drugs should be improved as there were changes outside the percentage allowed by the literature on the assay principle in two of four samples analyzed, a result that may alter the therapeutic response expected by the drug.

Keywords: Dipyrone sodium, quality control, assay, dissolution, weight.

*¹Farmacêutico – Bioquímico. Mestre em Imunopatologia e Doutorando em Biocombustíveis, email - danielteixeira@unipacto.com.br **farmacêutico***Enfermeira, professora na Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni ****Assistente Social, professor na Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni.*****Farmacêutico-Bioquímico. Mestre em Química e Doutorando em Química.

Introdução

Classificada como um AINE (antiinflamatório não esteroidal) não-opiíide, a dipirona sódica apresenta propriedades analgésica, antitérmicas e antiinflamatórias. Foi sintetizado pela primeira vez em 1920. Desde a sua formulação até a década de 70, a dipirona Sódica possuía venda livre em todos os países do mundo. A partir desta data, descobriu-se que esse medicamento poderia causar agranulocitose, por isso, sua comercialização foi banida em alguns países (PESTANA, 2007 apud FUCH et al.,1998).

No Brasil a dipirona apresenta grande importância na prática clínica. É um dos fármacos recomendado para os sintomas da dengue, faz parte da lista de medicamentos do programa farmácia popular do Ministério da Saúde, é utilizado em associações para a produção de MIPs de baixo custo além da grande procura pela população para o tratamento de febres e analgesias (KNAPPMAM; MELO, 2010).

Deriva-se do ácido pirazolônicos cuja ação farmacológica não está totalmente esclarecida. Sabe-se apenas que após ser administrado por via oral, é completamente hidrolisada em sua porção ativa 4N-metilaminoantipirina (MAA), com uma biodisponibilidade de 90% e não há alteração na sua farmacocinética quando administrada junto com alimentos. (P.R. VADE-MECUM, 2005). Seu efeito deve-se a inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX1 e COX2) impedindo a síntese de prostaglandina, prostaciclina e tromboxanos, agindo tanto no Sistema Nervoso Central (SNC) quanto no periférico. (IMAGAWA, 2006).

Comercializada nas formas de comprimido, gotas, supositórios e injetáveis, a dipirona é classificada como um medicamento OTC (Over The Counter), medicamentos que não precisam de prescrição médica para serem vendidos. Com fácil acesso à população, é encontrada desde estabelecimentos especializados como farmácias e drogarias a estabelecimentos como mercearia, bares e padarias que vendem de forma ilegal alguns medicamentos usados para a automedicação. “É um dos medicamentos analgésicos mais consumidos do mundo, a dipirona, caracteriza-se também como uma das substâncias mais importantes para o controle de dor e febre, graças a sua elevada segurança e eficácia clínica” (NEVES, 2004 apud Brasil, 2001).

Devido á este fácil acesso e ampla aceitabilidade no Brasil, é importante avaliar os padrões da dipirona sódica. A alta gama de indicações deste fármaco contribui para que existam várias formas comerciais do mesmo. A variabilidade de laboratórios, formas de apresentação e classificação do medicamento (de referência, genérica, similar e manipulada), sugere uma diversidade no padrão de qualidade deste, sendo necessário avaliar tais critérios para evitar possíveis danos à saúde.

O objetivo desse trabalho é verificar através da análise de alguns ensaios descritos pela farmacopeia brasileira como, análise dos testes de doseamento de princípio ativo, friabilidade, teste de peso médio e tempo de dissolução, a adequação das informações presentes nas bulas e nas embalagens das amostras de dipirona nas diferentes classificações (manipuladas e industrializadas) dispostas para o consumo da população do município de Teófilo Otoni-MG

Metodologia

Coletas de dados

Foram realizados os principais testes utilizados para garantir a qualidade dos medicamentos dispostos em comprimidos e cápsulas; peso médio, tempo de desintegração, dissolução e friabilidade (aplicada apenas aos comprimidos) com a finalidade de analisar a qualidade das diversas formas de dipirona consumidas pela sociedade.

Os medicamentos similares e genéricos analisados neste estudo foram escolhidos segundo levantamento feito em uma grande rede de farmácias da cidade e que foram mais comercializados durante os meses de Janeiro à Agosto do ano de

2015 em Teófilo-Otoni, MG. Já os medicamentos manipulados foram adquiridos nas quatro farmácias de manipulação existentes na cidade de forma simples, sem que houvesse nenhum conhecimento das farmácias sobre qual seria sua finalidade. Foi estabelecido um lote de 60 comprimidos/cápsulas para cada amostra analisada.

As amostras foram encaminhadas, em suas embalagens originais, para o laboratório de controle de qualidade, Ortofarma, em Juiz de Fora, MG, onde foram realizados os testes.

Classificação da pesquisa

A pesquisa se configura como quantitativa descritiva uma vez que busca analisar a qualidade dos comprimidos de dipirona sódica dispostas nas drogarias e farmácias magistrais de Teófilo Otoni, MG. O trabalho tem a finalidade de avaliar os testes de controle de qualidade que são feitos nas amostras pelas indústrias ou farmácias magistrais antes de serem dispostas ao consumo da população e que podem alterar a resposta do medicamento caso não sejam realizadas corretamente.

Testes de Titulometria

Na titulometria mede-se, geralmente com uma bureta, o volume do constituinte desejado. O processo de adição da solução titulante padrão até que a reação esteja completa é chamado de titulação. A concentração da amostra é determinada a partir do volume da solução titulante (solução padrão). A solução titulante de concentração conhecida é adicionada progressivamente a solução titulada até que a capacidade de reação desta seja atingida (BASSET, 1981 *apud* VALENTINI, 2002). Este momento é conhecido como ponto de equivalência ou ponto final teórico que corresponde à adição exata do reagente titulante equivalente a quantidade de constituinte original presente. (OHLWEILER, 1985).

O ponto final da titulação (final da reação entre titulante e titulado) é percebido por alguma mudança física provocada pela própria solução ou pela adição de um reagente auxiliar -indicador- que é capaz de produzir mudanças na coloração muito próximas ao ponto de titulação (BASSET, 1981 *apud* VALENTINI, 2002).

Pereira (2010) salienta que, muitas vezes, o ponto final não coincide com o ponto de equivalência, pois, já há um ligeiro excesso do titulado. Porém, esta não-

correspondência é tão pequena que em condições favoráveis, não alteram os resultados.

Na química quântica quantitativa existem dois métodos titulométricos: titulometria gravimétrica, que mede o peso da solução padrão e a que foi utilizada neste trabalho, a titulação ou análise que mede o gasto na titulação. (BASSET, 1981 apud VALENTINI, 2002).

Segundo Voguel (1981), existem quatro tipos de métodos analíticos volumétricos que se classificam de acordo com as reações que ocorrem no sistema. São reações de neutralização, precipitação e formação de complexos, oxidação-redução e substância que não participa diretamente da reação de titulação. A titulometria de oxi-redução baseia-se na transferência de elétrons do agente redutor para agente oxidante, sempre existirá um reagente que oxida e outro que reduz, porque as reações são complementares e ocorrem simultaneamente.

Na análise titulometria, o constituinte desejado foi determinado medindo sua capacidade de reação frente a um reagente adequado usado na forma de solução com concentração conhecida, denominada solução padrão ou solução titulante. Esta solução foi adicionada progressivamente ao constituinte, até completar a velocidade de reação deste. Foi utilizado bureta (VALENTINI, 2002).

Segundo a Farmacopéia Brasileira 5^o edição (FB V); a análise de controle de qualidade pelo método de identificação do doseamento da dipirona sódica através da iodometria foi realizada da seguinte forma: Pesou-se 20 comprimidos/cápsulas, destas retirou 0,35g de dipirona e transferir para um erlenmeyer, adicionou 25 ml de água, 5 ml de ácido acético e agitou até dispersão homogênea e titulou com Iodo 0,05M em temperatura abaixo de 15°C, utilizando 1 ml de amido á 1% como o indicador, até a mudança de cor da solução para Azul escuro. Anotou-se a quantidade de titulante gasto até o ponto de viragem.

Testes de Peso médio

A fim de determinar o peso das alíquotas avaliadas, realizou-se o teste de peso médio. Segundo a FB V, os testes de peso médio dos medicamentos devem ser realizados em doses unitárias, utilizando-se uma balança analítica. Este teste possibilita analisar se há uniformidade de peso entre os medicamentos de mesmo lote.

Foram pesados separadamente 20 comprimidos de cada amostra de dipirona e os resultados observados e anotados.

Com as cápsulas manipuladas o teste também consiste na pesagem individual das amostras, e em seguida removeu-se o conteúdo de cada uma das 20 cápsulas e pesou o conteúdo contido dentro de cada uma delas, determinando o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a cápsula vazia.

A literatura admite tolerância de no máximo dois comprimidos fora dos limites especificados, porém, nenhuma deve estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Para as cápsulas, se aceita também no máximo duas unidades fora das especificações, neste caso, não ultrapassando 20,0% do percentual permitido. O limite de variação descrito pela FB V é de 5,0% para comprimidos com dosagem igual ou acima de 250mg e variação de 7,5% para cápsulas duras iguais ou maiores de 300mg.

Testes do Tempo de desintegração

A análise do tempo de desintegração dos comprimidos de dipirona sódica foi realizada através do teste de dissolução descrito pela literatura.

Conforme a FB V, o teste de desintegração para análise de comprimidos não revestidos e cápsulas, permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado quando submetidos à ação da aparelhagem específica -desintegrador- sob condições experimentais.

Foram avaliados seis comprimidos e/ou cápsulas de cada amostra analisada. Estes foram colocados em um desintegrador utilizando água como líquido de imersão, a uma temperatura de aproximadamente 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), com rotação de 50 rpm (rotações por minuto) durante 45 minutos. Após este tempo, retirou-se a amostra do meio de dissolução, filtrou e diluiu em ácido clorídrico a 0,1 molares, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero, conforme a literatura. Mediu-se a absorbância das soluções a 258 nanômetros (nm), em seguida, calculou-se a quantidade de dipirona dissolvido no meio, comparando com a leitura da solução de dipirona conhecida.

É aceitável que, em 45 minutos, pelo menos 70,0% da quantidade de dipirona contido na alíquota analisada estejam dissolvidas no meio. Caso esta

dissolução não seja alcançada pela análise, sugere-se que a alíquota não esteja de acordo com a literatura.

Testes de Friabilidade

O teste de friabilidade, segundo a FB V, determina a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetido à ação mecânica do aparelho friabilômetro, também pode ser traduzido como a resistência do comprimido ao desgaste. Este teste se aplica unicamente a comprimidos não revestidos, por isso foi realizado apenas aos medicamentos industrializados, já que os manipulados encontravam-se em forma de cápsulas, forma em que não é empregado a friabilidade.

Foram pesados, em conjunto, dez comprimidos, em seguida, foram colocados por cinco minutos no friabilômetro ajustado para 100 rotações, em seguida removeram-se os resíduos de pó dos comprimidos e pesou-lhes novamente. Medida em função da quantidade de pó perdido, a diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representou a friabilidade desses.

Análise e interpretação dos resultados

Os resultados obtidos foram expressos em forma de tabelas e gráficos em forma de coluna produzidos através do programa Microsoft Excel 2007 além da análise dos resultados obtidos.

Resultados e discussão

Foram analisados comprimidos e/ou cápsulas do mesmo lote de cada tipo de dipirona sódica dispostas no mercado, os quais foram nomeados como de referência (ético), genérico e similar. Também foram analisadas as cápsulas de dipirona manipuladas nas farmácias magistrais de Teófilo-Otoni, MG. Os fármacos manipulados foram nomeados como A, B, C e D. Os testes de doseamento de princípio ativo, peso médio, dissolução e friabilidade foram realizados e os resultados encontrados foram dispostos nos gráfico abaixo:

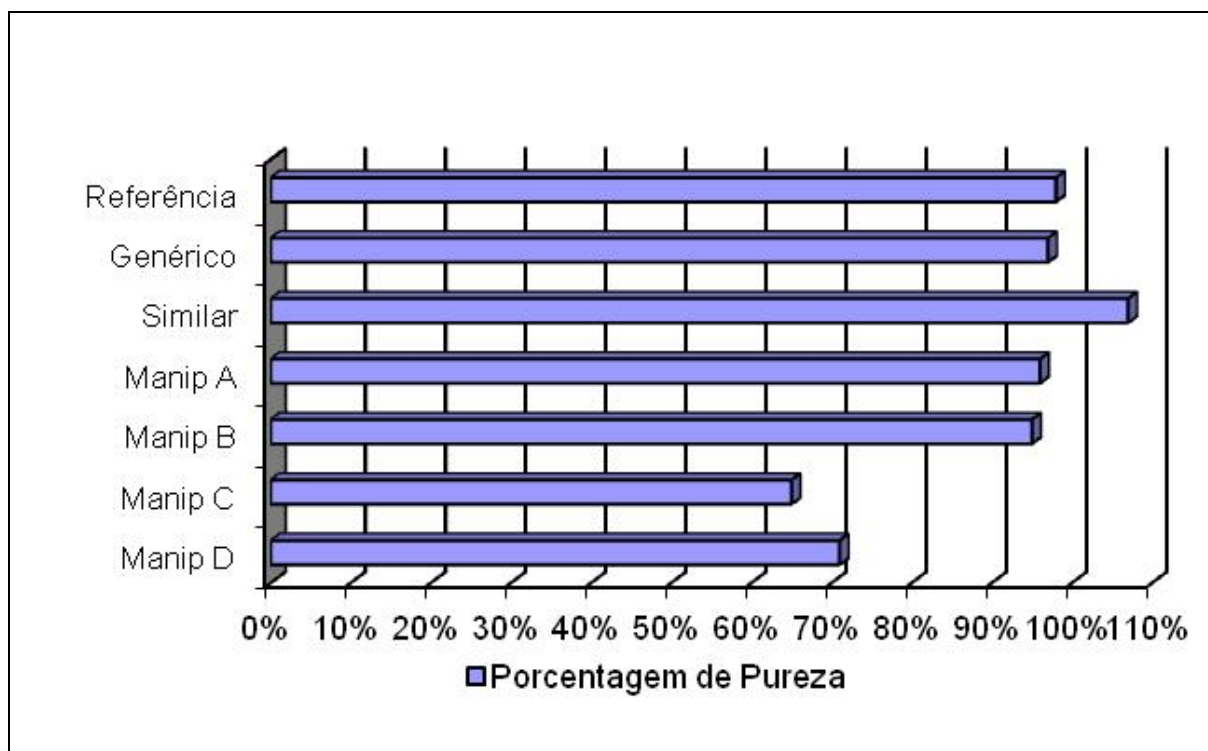


GRÁFICO 1 – Doseamento do princípio ativos de Dipirona Sódica 500mg, de referência similar, genérica e manipuladas, comercializadas nas farmácias e drogarias de Teófilo-Otoni, MG.

Na análise de doseamento de princípio ativo, notou-se uma variação dentre as amostras observadas. A FB V salienta uma pequena variação de princípio ativo aceitável nos comprimido de dipirona sódica entre 95,0% a 105,0%, já para as cápsulas a variação está entre 90,0 a 110,0% em cada dose unitária. Os medicamentos de referência, o similar e o genérico analisados estão dentro das variações de princípio ativo aceitas na farmacopeia, 98,0%, 105,0% e 97,0% respectivamente. Os medicamentos manipulados apresentaram variações no resultados. Os manipulados A (96,0%) e B (95,0%) também apresentaram teores condizentes com a farmacopeia, no entanto, C e D, (65,0%) e (71,0%) não estão dentro da variação aceita pela literatura, portanto, sugere-se que as amostras não apresentaram a quantidade de princípio ativo necessário para desencadear uma resposta terapêutica eficiente. Essa variação de doseamento encontrada nas formas magistrais pode ter sido causada por erros do manipulador durante a pesagem do princípio ativo ou durante o processo de produção da formulação e por padrões inadequados na qualidade das matérias-primas adquiridas dos fornecedores.

A ANVISA e o Conselho Federal de Farmácia (CFF) impõem regulamentações que exigem a qualificação e a padronização dos produtos das

farmácias magistrais. No entanto, a padronização das técnicas utilizadas nestes estabelecimentos é realizada através da elaboração de POPs embasados na Farmacopeia Brasileira, a fim de descrever minuciosamente as operações e técnicas que devem ser seguidas durante a manipulação de cada fórmula. Como os POPs são produzidos internamente por cada estabelecimento, não existe uma padronização externa da realização dessas técnicas, mesmo que todos os estabelecimentos sigam a mesma literária para a construção dos POPs, a falta de padronização nas técnicas e nos produtos usados para a obtenção dos manipulados acabam afetando as farmácias. Contudo, acredita-se que a utilização de processos padronizados e validados por especialistas e, disponíveis aos farmacêuticos magistrais, através de um sistema de informações informatizado e padronizado, podem aperfeiçoar a padronização a um nível setorial (OKUYAMA, 2010).

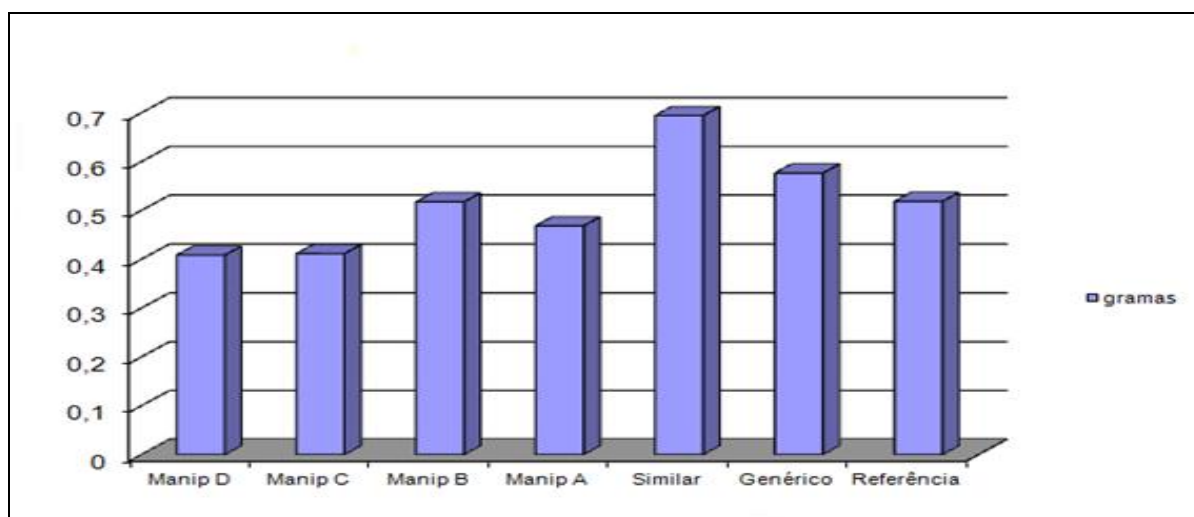


GRAFICO 2 – Peso médio das cápsulas e comprimidos de Dipirona Sódica 500mg, de referência, similar, genérica e manipuladas, comercializadas em farmácias e drogasias de Teófilo-Otoni, MG.

O segundo gráfico, GRAF.2, a ser analisado expõe os resultados encontrados referentes ao peso médio das amostras pesquisadas. Kohler (2009 apud ANSEL, 2000) salientam que, a análise do peso médio dos medicamentos permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote já que se apresentarem pesos distintos pode possuir teores de ativos também distintos. Para a FB V o limite de variação de peso aceitável para comprimidos acima de 250 mg é de $\pm 5,0\%$ e para cápsulas com 300mg ou mais é aceitável 7,5% de variação.

Os medicamentos de referência (0,65%), similar (4,60%), genérico (0,84%) e as formas manipuladas A (1,50%) e B (2,10%) apresentaram resultados de desvio padrão dentro das variações aceitáveis pela literatura. Os manipulados C (5,40%) e D (5,82) apresentaram as maiores variações, no entanto, também não excederam o limite de 7,5% de variação aceita para cápsulas.

A TABELA 1, TAB.1, expressa, quantitativamente, as variações de desvio padrão encontrado na análise de peso médio. Os manipulados na tabela estão nomeados como A, B, C e D e os demais como genérico, similar e de referência.

TABELA 1 - Variação em gramas encontrada nos medicamentos e o desvio padrão (%) que cada variação representa na análise de peso médio das amostras.

Variação em gramas encontrada nos medicamentos e o desvio padrão							
CLASSES	A	B	C	D	Similar	Genérico	Referência
GRAMAS (g)	0,469	0,5180	0,412	0,409	0,695	0,577	0,519
DESVIO PADRÃO %	1,50	2,10	5,40	5,82	4,6	0,84	0,65

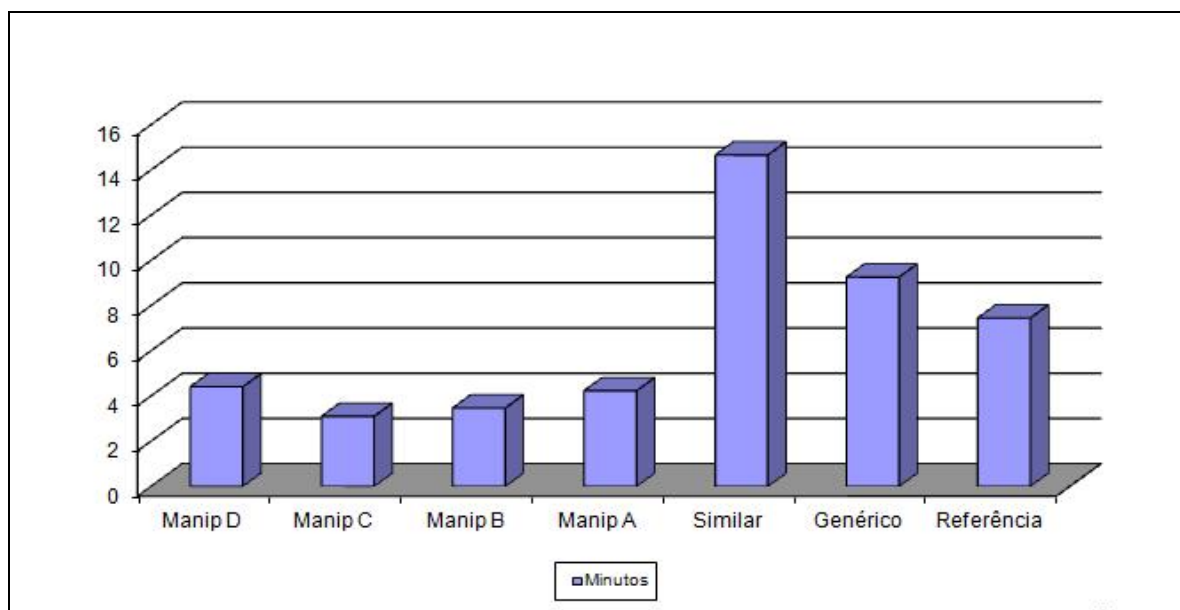


GRÁFICO 3 – Tempo de dissolução em minutos de Dipirona Sódica 500mg de referência, similar, genérica e manipulada comercializadas nas farmácias e drogarias de Teófilo-Otoni, MG.

Neste gráfico, GRAF.3, observa-se o tempo de dissolução dos fármacos analisados. A determinação do tempo de dissolução consiste no tempo em que o fármaco leva para se dissolver nos líquidos do local da absorção. É um ensaio de extrema importância, pois, permite avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, já que o fármaco precisa estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvidos (KOHLENER, 2009 apud ANSEL, 2000).

O manipulado A, apresentou tempo de 4,23 minutos para dissolver; B 3,47 minutos; C 3,10; D 4,41. O tempo entre os comprimidos, como era esperado foi um pouco maior, o medicamento de referência levou 7,25 minutos para dissolver-se, o medicamento genérico 9,26 minutos e o similar 14,66 minutos. Segundo FB V, no mínimo, 70 % da dipirona deve estar dissolvido no meio de dissolução no período de 45 minutos. Portanto, levando-se em conta que todas as amostras analisadas apresentaram um tempo de dissolução menor do que o limite permitido sugere-se que todos estão de acordo com o exigido.

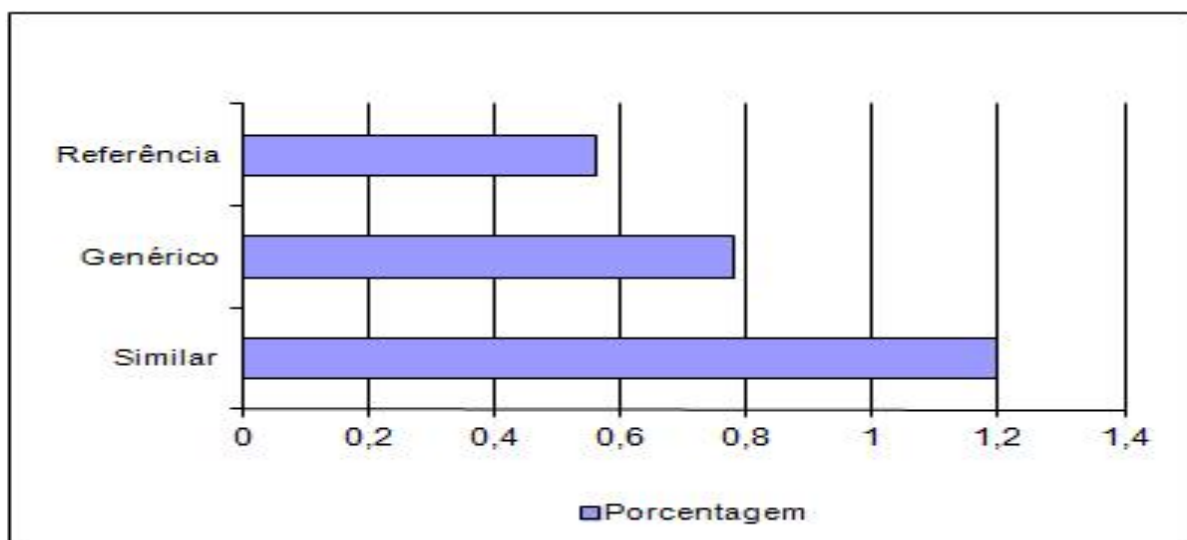


GRÁFICO 4 – Percentual de friabilidade dos comprimidos de dipirona Sódica 500mg de referência, genérico e similar.

O teste de friabilidade foi realizado apenas nos comprimidos de referência, genérico e similar já que os medicamentos manipulados encontravam-se na forma de cápsulas e a friabilidade se aplica apenas a comprimidos não revestidos. A finalidade da realização do teste de friabilidade é de reproduzir os tipos de forças as quais o comprimido está exposto durante seu manuseio entre a produção até a administração. A FB V considera aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5 % do seu peso.

Observando o gráfico podemos analisar que as amostras dos comprimidos de dipirona sódica de referência apresentaram perda de aproximadamente 0,5% de seu peso após serem submetidos ao teste de friabilidade, os comprimidos genéricos perderam aproximadamente 0,8% do peso inicial e os similares tiveram um desgaste de 1,2% em relação ao peso das amostras antes da realização do teste.

Considerando a variação aceita pela literatura, observa-se pelos resultados deste teste que não houve irregularidade entre os fármacos analisados no GRAF.4.

Autores como Kohler et al., (2009); Pestana et al., (2008); Knappmann et al., (2010), também realizaram os testes farmacopéuticos de controle de qualidade em comprimidos de dipirona sódica de referência, genérico e similar. Todos estes trabalhos obtiveram resultados semelhantes nas amostras examinadas. Deve-se observar que as amostras analisadas pelos autores pertencem a lotes diferentes, já que foram realizadas em diferentes regiões e em diferentes épocas, reforçando a qualidade físico-química das dipirona sódicas dispostas à população brasileira. Não

foram encontrados registro na literatura de nenhum trabalho referente a análise dos comprimidos de dipirona sódica manipulados nas farmácias magistrais do município de Teófilo-Otoni, MG, para que os resultados pudessem ser comparados.

Conclusões

Analisar a qualidade da dipirona sódica disponível ao consumo da população foi um trabalho com objetivo de demonstrar a qualidade de um medicamento de venda livre e muito utilizado pela população brasileira na automedicação.

O Controle de qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica é indispensável, pois garante a adequação do produto para sua utilização. Os ensaios físico-químicos fornecem uma boa indicação e se um produto foi produzido de forma adequada, com utilização da matéria – prima adequada nas quantidades adequadas.

Considerando os resultados obtidos, as análises demonstraram valores satisfatórios a todas as alíquotas estudadas para os testes de peso médio, tempo de dissolução e friabilidade aplicada aos comprimidos. O teste de doseamento de princípios ativos foi satisfatório aos comprimidos industrializados e em apenas duas amostras de manipulados. Com os resultados obtidos podemos sugerir que as dipironas industrializadas apresentaram melhor qualidade quando comparadas as análises examinadas das fórmulas manipuladas nas farmácias magistrais no município de Teófilo Otoni. Essa diferença pode ser devido à fiscalização pelas quais os grandes laboratórios são submetidos que, apesar de apresentar rigidez semelhante ao manipulados, a diferença criada devido à existência de programas internos individualizados em cada farmácia magistral já que apesar de existir normas externas de fiscalização a serem cumpridas pelas farmácias e seguirem a farmacopéia brasileira para realizar os procedimentos internos descritos nos POPs, não existe uma padronização externa da realização das técnicas de procedimentos realizados na manipulação magistral. O papel do farmacêutico nas farmácias magistrais é garantir tecnicamente total segurança e qualidade dos fármacos resultando em formulações adequadas para atender adequadamente as exigências do diagnóstico médico, respeitando a individualidade de cada paciente.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **RDC 133e 134: Qualidade, Segurança e Eficácia dos Similares.** Boletim informativo.. ISSN 1518-6377. P. 4- 5.Dez/2004. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/50_04.pdf> Acessado em: 28 de Agosto de 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Conceitos.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2>> Acesso em 28 de Agosto de 2011.

AMARAL, S. M. **Fatores que interferem na tomada de decisão dos consumidores na compra de medicamentos isentos de prescrição.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. 61p. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16571/000685385.pdf?sequence=1>> Acesso em: 01 de setembro de 2011.

AZEVEDO, R.C.P.; RIBEIRO, G.P.; ARAÚJO, M.B.. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. In: ISSN 1516-9332.**Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** São Paulo, n.3, v, 44, abr-jun-2008. Disponível em;

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322008000200011> Acesso em 11 de novembro de 2011.

BARCELLOS, N.M.S. **Farmacocinética.** Ouro Preto: UFOP. Disponível em:

<<http://www.farmacia.ufmg.br/cespmed/text7.htm> > Acesso em: 22 de setembro de 2011.

BERGAMASCHI, C.C; et al.. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac., Camaragibe.** v.7, n.2, p. 9 - 18, abr./jun. 2007. Disponível em:

<<http://www.revistacirurgiabmf.com/2007/v7n2/v7n21.pdf>> Acesso em: 24 de Agosto de 2011.

BERMUDEZ, J. Medicamentos Genéricos: Uma alternativa para o mercado brasileiro. In:

ISSN 1808-5210. **Cad. Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v.10, n.3, p.368-378 Jul-Set, 1994. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/csp/v10n3/v10n3a16.pdf>> Acesso em: 26 de Agosto de 2011.

BORTOLUZI, M. et al.. Agranulocitose induzida por metimazol. **Revista Guaúcha de Odontologia,** Porto Alegre, v.52, n.1, p.39-41, Jan-Fev-Mar.,2004. Disponível em: <<http://www.revistargo.com.br/ojs/index.php/revista/article/view/347/392>.> Acesso em: 03 de Outubro de 2011.

CAMARGO, F. A. R; SILVA, J. O. Influências do padrão de consumo de antiinflamatórios não esteroidais nas alterações hematológicas. **Revista Multidisciplinar da Saúde** n. 04, p. 24-33, 2010. Disponível em:

<http://www.anchieta.br/unianchieta/revistas/saudeemfoco/pdf/RevistaMultidisciplinar daSaude_04.pdf> Acesso em: 30 de Agosto de 2011.

CHAHADE, W.H.; GIORGL, R.D.N.; SZAJUBOK, J.C.M.. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, v.6, n.1, p.S166-S74, 2008 Disponível em: <<http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/918Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS166-174.pdf>> Acesso em 11 de novembro de 2011.

DALL'OLIO, G. et al. Agranulocitose induzida por dipirona. 2003. **Rev. Brasileira de Medicina**, Ed. Moreira Jr, [S.l.], p.693-700, [20_ _]

DANIELL, P; LEAL, B, M.. Avaliação da segurança da dipirona sódica: uma revisão. **Rev. Brasileira de Farmácia**, [S.l.] v.84,n.1, p.17-20, 2003. Disponível em: <http://www.revbrasfarm.org.br/edicoes/pdf/2003/RBF_V84_N1_2003/RBF_V84_N1_2003_PAG_17_20.pdf> Acesso em: 04 de Maio de 2011.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª edição. Brasília: Ed.Fiocruz, 2010.

FIOCCHI, C.; MIGUEL, P.. Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico – dificuldades e recomendações. In: ISSN 1984-2430 **GEPROS**. p.163-182, Abr/2006. Disponível em: <<http://revista.feb.unesp.br/index.php/gepros/article/view/113/52>> Acesso em 15 de setembro de 2011.

GILIO, A. E.; MARQUES, H.H.S ; YAMAMOTO, M.. FEBRE: Fisiopatologia e tratamento. Instituto da Criança "Prof. Pedro do Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade de Isolamento. **Rev.Pediat.** São Paulo, v. 4, p.183-201, 1982. Disponível em: <<http://www.pediatrinsaopaulo.usp.br/upload/pdf/752.pdf>> Acesso em: 20 de outubro de 2011.

HAMERSCHALK, N; CAVALCANTI, A. B.. Agranulócitose e dipirona. **Einstein**, [S.l] v.3, n.2, p.134, 2005. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/biblioteca/artigos/vol3/num_2/Vol3_N2_P134.pdf> Acesso em: 25 de Abril de 2011.

IMAGAWA, V.H.. **Avaliação da eficácia de três doses diferentes da dipirona sódica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. 2006. 141p. Dissertação (Doutorado em Ciências), faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

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.

KOHLER, L.F. et al.. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de

referência, genéricos e similares. **Rev. Brasileira Farmácia**, [S.l.] v.90 n.4: p.309-315, 2009. Disponível em:

<http://www.revbrasfarm.org.br/edicoes/pdf/2009/RBF_R4_2009/pag_309a315_avaliacao_biofarmacotecnica_227_90-4.pdf> Acesso em 10 de outubro de 2011.

KOROKOVAS, A; BURCKHALTER, J.H.. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro. Guanabara kovgan S.A. Jan, 82, cap.8 p. 181-217.

LUCCHETTI, G. et al.. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: Relato de caso. **Revista Brasileira de Clínica Médica** [S.l.], v.8 n.1 p.72-76, 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n1/a014.pdf>> Acesso em:04 de Maio de 2011.

MALTA, A.P; et al.. Hepatotxicidade em ratos tratados com dipirona (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilamino-metanossulfonato de sódio). Investigação – **Revista Científica da Universidade de Franca**, Franca (SP) v. 7, n. 1/3, jan.- dez. 2007. Disponível em:

<<http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/viewFile/160/114>> Acesso em 18de Abril de 2011.

MELO DIOGO, A.N.. Dipirona: **Segurança do uso e monitoramento da qualidade dos comprimidos orais**. 2003. 89p. Dissertação (Mestrado em vigilância sanitária). INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <http://teses.icict.fiocruz.br/pdf/andreia_diogo.pdf> Acesso em 18de Abril de 2011.

MIYAKE, R.S.; REIS, A.G.; GRISI. S.. Sedação e analgesia em crianças. In: ISSN 0104-4230. **Rev. Associação Médica Brasileira**. São Paulo v.44 n.1 Jan.-Mar. 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42301998000100012&script=sci_arttext> Acesso em: 30 de Agosto de 2011.

MURAHOVSKY, J. A criança com febre no consultório. **Jornal de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria- São Paulo**, v.79, n.1, p.S55-S64, 2003. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jped/v79s1/v79s1a07.pdf> > Acesso em: 12 de novembro de 2011.

NEVES, E. L. T.. **Síntese e avaliação biológica de Palmitato de Dipirona** . 2004,12p. Dissertação (pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara (SP), 2004. Disponível em: <http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/Disertacoes/2004/eduardo_testa-completo.pdf> Acesso em: 01 de setembro de 2011.

NOVALGINA®: comprimido. Responsável técnico: Antonia A. Oliveira. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, 2010. Bula de remédio.

NUNES, C.A; et al.. **Paracetamol, Ibuprofeno e Dipirona: Atividade antipirética em crianças**. 2010, 65p. Dissertação (graduação em farmácia) – Faculdade de Ciências da saúde da Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares, 2010. Disponível em:

<<http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Paracetamolibuprofenoedipironaatividadeantipireticaemcriancas.pdf>> Acesso em 04 de Maio de 2011.

OHLWEILER, O.A.. **Química analítica quantitativa**. 3 ed. v. 1 e 2. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos, 1985.

OKUYAMA, S.S.K.. **Proposta de padronização para o preparo de medicamentos farmacêuticos nas formas farmacêuticas semi-sólidas e Líquidas**. 2010.192p. Dissertação (Pós- graduação em tecnologia em saúde) – Centro de Ciências Biológicas e da saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2010. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucpr.br/tede/tde_arquivos/13/TDE-2010-04-28T075104Z-1390/Publico/Sybelle_Okuyama.pdf> Acesso: 07 de outubro de 2011.

Organização Pan-Americana da Saúde – Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil. Brasília: Organização Pan Americana de Saúde/Ministério da Saúde; 2005.

PEDROSO, R.A. ; CELISH K.L.S.. Dor: Quinto sinal vital, um desafio para cuidar em enfermagem. Texto Contexto Enfermagem. In: 0104-0707 **REV. REDALYC**. Florianópolis, v.15, n.2, p.270-276, Abr-Jun. 2006. Disponível em: <<http://redalyc.uaemex.mx/pdf/714/71415211.pdf> > Acesso em: 20 de setembro de 2011.

PEREIRA, J.L.G.F.S.C.. Previsão de curvas de titulação (II): Ácidos poliprótico. **Química e ensino**. Química 117, p.43-49, Abr-Jun 2010. Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_117_043_15.pdf> Acesso em: 26 de Agosto de 2011.

PESTANAJ. L. et al. Desenvolvimento de método por iodimetria alternativo para doseamento da dipirona sódica em matéria-prima e medicamento. **Rev. Brasileira. Farm.**, [S.l.] v.1, p.89, p.13-17, 2008, Disponível em:<http://revbrasfarm.org.br/edicoes/pdf/2008/RBF_R1_2008/pag_13a17_desenv_iodatimetria.pdf> Acesso em:16 de Maio de 2011.

PIMENTEL, M. H.. A febre como sinal e sintoma. **Rev. sinais vitais** 34p., p.40-44, jan2001. Disponível em: <<http://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2890/1/A%20febre%20como%20sinal%20ou%20sintoma.pdf>> Acesso em29 de Abril de 2011.

REIS, F.J; ROCH, N.P.. Efeito analgésico de longa duração da dipirona sobre a hiperalgesia persistente induzida pela constrição do nervo ciático em ratos: participação do óxido nítrico. **Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, out.-dez. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n4/a06v42n4.pdf>> Acesso em: 04 de Maio de 2011.

ROCHA, A.P.C., et al. Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. In: ISSN: 2007; 57: 1: 94-105. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**.v.57,n.1, p.94-105. Jan-Fev,2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v57n1/11.pdf>> Acesso em 11 de novembro de 2011.

SALVIANO, L. H. M. S.; LUCIA LUIZA, V.; PONCIANO, M. S.. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.20, n.1, mar, 2011. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742011000100006&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 12 de novembro de 2011.

SILVA, J. H.. A importância do similar. **Rev. Pharmacia Brasileira**, Brasília, v.3, n. 43, p 34. Jul-ago de 2004.

SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO – SINDUSFARMA. **Brasil lidera emergentes no consumo de analgésico**. Boletim informativo. Maio/2011. Disponível em: <<http://www.sindusfarmacomunica.org.br/ver-destaque-da-imprensa/id/360/>> Acesso em: 03 de outubro de 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR – SBED. Hospital sem dor diretrizes para implantação da dor como 5º sinal vital. In: ISSN 1806-0013. **REV. DOR**. v.12, n.2, p.83-197, abr-mai-jun. 2011.

SORIAK (ED). **P.R. VADE-MECUM. 2005**. [S.l.] Soriak. isbn: 8586409154.v.2ed.10.

STORPITIS, S. et al.. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas. **Infarma**. [S.l.], v.16, n.9-10, 2004. Disponível em: <http://intecq.com.br/files/artigos/aspectos_importantes_da_equivalencia_farmaceutica.pdf> Acesso em: 26 de Agosto de 2011.

VALE, N.. Desmistificando o uso da Dipirona. A. Medicina pré-operatória. Rio de Janeiro: **Sociedade de Anestesiologia do estado do Rio de Janeiro**, Cap.126, p.23-107, 2006. Disponível em: <http://www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf>. Acesso em 18 de Abril de 2011.

VALENTINI, S.R.. **Atributos da metodologia analítica do captopril num programa de garantia de qualidade**. 60p. 2002. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Faculdade de Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2002.

VOGEL, A. I.. **Análise Inorgânica quantitativa**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1981. 690p.

VOLTARELLI, J.C.. Febre e inflamação. **Rev. Medicina**, Ribeirão Preto, v.27, n.1-2, p.7-48, Jan-Jun1994. Disponível em: <<http://www.fmrp.usp.br/revista/1994/vol27n1e2/febre.pdf>> Acesso em 29 de Abril de 2011.

WANNMACKER, L.. Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco? In: ISSN18100791v.2, n.5, **Ciência da Informação Online**. Brasília, abril 2005. Disponível em:

<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1286743798HSE_URM_PVD_0405.pdf
> Acesso em: 01 de Maio de 2011.

WANNMACKER, L.; FERREIRA, M.B.C.. Febre: Mitos que determinam condutas. In: ISSN 1810-0791 v. 1, n.9. **Ciência da Informação Online**. Brasília, Agosto de 2004. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/febre.pdf>>. Acesso em: 20 de Outubro de 2011.

ZATERKA, S.. Lesões induzidas por AINEs no sistema digestório. In: ISSN 0031-3920 **Rev. Brasileira de Medicina**. [S.l.], Ed. Moreira Jr. Maio de 2011.