

Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil)

Quality of over-the-counter medicines: a study with dipyron brands
commercialized in a drugstore in Cascavel city (Paraná, Brazil)

André Leandro Knappmann¹
Eduardo Borges de Melo¹

Abstract *Dipyron is an antipyretic and analgesic medicine very used by the Brazilian population. The administration is considered safe even in pregnant women, nursing and children, but is forbidden in some countries, as supposedly causes agranulocytosis and aplastic anemia. In 2001, National Health Surveillance Agency (Anvisa) approved the commercialization of this medicine in Brazil. However, it does not matter the safety in the use of a medicine advances, if it does not have quality. Based on this quality, this work was elaborated, that analyzes seven samples of commercialized different marks of dipyron oral solution in pharmaceutical establishment in the Cascavel city, Paraná, Brazil. The results demonstrate that the quality control of similar drugs must be improved as were the ones that presented quality deviations.*

Key words *Dipyron, Quality control, Over-the-counter medicines*

Resumo *A dipirona é um fármaco muito utilizado pela população brasileira. É considerado seguro mesmo em gestantes, lactentes e crianças, mas é proibido em alguns países do mundo pelo suposto papel de causar agranulocitose e anemia aplástica. Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) considerou que os medicamentos com esse fármaco apresentavam bom risco-benefício em relação a outros de indicação semelhante. Porém, de nada adianta segurança no uso de um medicamento se este é de baixa qualidade. É comum encontrar no mercado brasileiro medicamentos fora dos padrões, o que se constitui em um risco para a população em geral. Dessa forma, foram analisadas sete amostras de marcas diferentes de dipirona solução oral comercializados em uma farmácia de Cascavel (PR). Os resultados demonstram que a fiscalização quanto à qualidade de medicamentos similares precisa ser aprimorada, pois eles foram os que mais apresentaram desvios de qualidade.*

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

¹Curso de Farmácia,
Universidade Estadual do
Oeste do Paraná. Rua
Universitária 2069, Jardim
Universitário. 85819-110
Cascavel PR.
ebmelo@unioeste.br

Introdução

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

Este fármaco é encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro. É solúvel em água e em metanol, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio². Apesar de ser um anti-inflamatório não esteroide (AINE) fraco, a dipirona é um potente analgésico e antipirético, sendo indicada para patologias como cefaleias, neuralgias e dores reumáticas, de fibras musculares lisas (por exemplo, cólica renal), pós-operatórias e de outras origens. Também é indicada para febres causadas por quadros em que a utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) não é recomendada. É rapidamente absorvida pelas diferentes vias de administração. Por via oral, seu efeito antipirético é notado em aproximadamente trinta minutos, com duração entre quatro e seis horas. É rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo organismo. O mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas conhecidas 1 e 2. Suas ações ocorrem tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico^{3,4,5}.

Alguns autores não recomendam o uso de dipirona^{6,7}, sendo este fármaco proibido em países como EUA e Reino Unido. Isto é devido ao suposto efeito depressor da medula óssea, o que poderia levar a uma anemia aplástica e, principalmente, agranulocitose⁸⁻¹⁰.

Outros autores afirmam que esse fármaco causa menos efeitos adversos do que o AAS¹¹. Medicamentos à base de dipirona são amplamente utilizados em diversas áreas do mundo, como América do Sul, África do Sul, Oriente Médio e alguns países europeus⁸⁻¹⁰. Vários estudos foram realizados para avaliar sua segurança. Segundo o Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica (Estudo de Boston), publicado em 1986, não há associação com anemia aplástica. Quanto à agranulocitose, o risco é de 1,1 caso por milhão de usuários^{12,13}. Segundo Ibañez *et al.*¹⁴, esse risco aumenta com a duração

do tratamento e desaparece após dez dias da última dose administrada.

O Estudo de Boston, porém, foi criticado pela metodologia aplicada¹⁵. Em um encontro patrocinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sobre a segurança da dipirona, chegou-se à conclusão de que a dipirona, quando comparada a outros analgésicos/antipiréticos presentes no mercado, apresenta a segurança e a eficácia necessárias para continuar a ser comercializada no Brasil como um MIP¹⁶.

Porém, apesar de os estudos mostrarem que a utilização da dipirona apresenta um bom risco-benefício, isto de nada adianta se os medicamentos produzidos com este fármaco não apresentarem a qualidade adequada. Qualidade é entendida não só como controle laboratorial do cumprimento de determinadas especificações, mas como algo que também garanta que o consumidor possa adquirir um medicamento eficaz e com perfil de reações adversas bem conhecido¹⁷. Qualquer medicamento deve, no momento do uso, ter sua ação farmacológica preservada, e a toxicidade da formulação deve se manter em níveis aceitáveis, conforme determinado por testes que antecedem sua comercialização¹⁸.

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória¹⁹. As farmacopeias apresentam as bases sobre a qualidade dos medicamentos em suas diversas apresentações. Infelizmente, no mercado farmacêutico brasileiro há uma grande quantidade de produtos de qualidade duvidosa sendo comercializados. Um estudo apresentado pela Anvisa mostrou que, entre 1999 e 2003, 29% dos medicamentos recolhidos pela agência após denúncias realmente estavam fora das especificações adequadas de qualidade²⁰.

A dipirona apresenta grande importância na prática clínica no Brasil. É um dos medicamentos recomendados para o tratamento dos sintomas da dengue²¹. Atualmente, faz parte da lista de medicamentos do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde²². Por ser utilizado para a produção de MIPs de baixo custo, sua procura pela população para tratamento de febres e neuralgias é grande. Assim, este trabalho tem como objetivo verificar a adequação das informações apresentadas nas bulas e nas embalagens de amostras de medicamentos que contém esse princípio ativo, assim como verificar a qualidade físico-química deles, através da realização de alguns ensaios descritos na *Farmacopeia brasileira*.

Materiais e métodos

Amostragem

Foram analisados três lotes diferentes de sete marcas de medicamentos contendo dipirona (referência, três genéricos e três similares) na forma farmacêutica solução oral acondicionada em frascos conta-gotas de 20 ml (500 mg/ml). Todos os lotes foram adquiridos pela farmácia SOS Farma, localizada em Cascavel (PR), para comercialização.

Informações impressas (embalagens e bulas)

Foi verificado, com a ajuda de tabelas baseadas na legislação, se as informações impressas nas embalagens primárias (material de acondicionamento que fica em contato direto com o produto), secundárias (material de embalagem que guarda o material de acondicionamento) e nas bulas dos medicamentos estavam de acordo com o exigido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 140/2003²³. O item III do artigo 2º não foi utilizado, pois este item é exclusivo dos medicamentos com destinação hospitalar.

Ensaios físico-químicos de qualidade

Foram realizados os ensaios de identificação, doseamento e pH conforme a monografia da *Farmacopeia brasileira*, 4ª edição²⁴. Também foi verificado o teor do fármaco considerando-se a equivalência em gotas descrita nas bulas de cada medicamento.

Teste de identificação

A 2,0 ml da solução foram adicionados 2,0 ml de peróxido de hidrogênio 30% (p/p) e observou-se se ocorria desenvolvimento de coloração azul, que deveria desaparecer rapidamente, passando a vermelho intenso²⁴.

Ensaio de doseamento

Um volume equivalente a 250,0 mg de dipirona foi adicionado em um balão volumétrico de 100 ml. Em um erlenmeyer foram adicionados 10,0 ml da solução, 50,0 ml de água e 5,0 ml de ácido acético glacial. A mistura foi homogeneizada e titulada com solução de iodo (I₂) 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15° C. Foi utilizado 1,0 ml de amido SI como indicador. Cada 1,0 ml de I₂ 0,05 M SV equivaleria a 17,57 mg de dipirona. O ensaio foi realizado em triplicata. O resultado esperado deveria estar no intervalo de 95 a

110%²⁴. Para confirmação da linearidade do método, dipirona grau analítico (Pharma Nostra Comercial Ltda.) com teor de pureza declarado de 99,67% foi utilizada como padrão. Foram utilizados cinco pontos, dois abaixo e dois acima de 100%, em triplicata para cada ponto.

Uniformidade de dose

Um volume equivalente a 500,0 mg (1,0 ml de solução) de dipirona foi adicionado em um erlenmeyer, utilizando a quantidade de gotas equivalente a 1,0 ml declarada na bula de cada medicamento. Foram adicionados 50,0 ml de água e 10,0 ml de ácido acético glacial. O ensaio foi realizado conforme a metodologia para doseamento com uma replicata para cada amostra, e o resultado esperado deveria apresentar o menor desvio possível em relação ao resultado do ensaio de doseamento para a amostra correspondente.

Análise do pH

O pH de cada amostra foi verificado com pHmetro de bancada calibrado. O eletrodo foi mergulhado diretamente no medicamento em estudo. O resultado esperado deveria estar no intervalo de 5,5 a 7,0²⁴.

Resultados e discussão

Lotes de medicamentos contendo dipirona são comumente recolhidos pela vigilância sanitária por não estarem em conformidade com os limites estabelecidos pela *Farmacopeia brasileira*²⁴. Um levantamento realizado no site de inspeção de medicamentos da Anvisa (<http://www.anvisa.gov.br/inspecao/index.htm#m>) mostrou que 18 diferentes lotes de medicamentos contendo dipirona foram recolhidos e interditados entre 2000 e 2006. Isto mostra a necessidade de estudos quanto à qualidade de MIP, considerando a ampla procura deste tipo de medicamento pela população.

Medicamentos industrializados, em especial, devem apresentar a qualidade esperada deles, já que estabelecimentos como drogarias e postos de saúde não possuem infraestrutura necessária para a realização de quaisquer ensaios de qualidade. Nesse caso, o máximo que o farmacêutico responsável pode fazer é garantir que eles sejam armazenados em locais que garantirão estabilidade físico-química e microbiológica. Porém, isto não é uma solução para aqueles produtos já adquiridos com problemas de qualidade.

O estudo da qualidade de medicamentos deve ser iniciado pela verificação das informações es-

critas do produto, já que o primeiro contato do paciente ocorre através das embalagens e bula. Estes itens devem atender a todas as exigências legais, provendo apresentação, projeção, identificação, informação e compartimentalização para o produto, garantindo a portabilidade, a comodidade e a aceitabilidade deste pelo paciente, além de estarem envolvidos no armazenamento, transporte, exposição e uso^{23,25,26}.

Assim, a primeira etapa consistiu na conferência da adequação das embalagens primárias, secundárias e bulas das amostras à legislação vigente. Os resultados estão disponíveis nas tabelas de 1 a 5.

A Tabela 1 apresenta as exigências legais quanto às embalagens primárias. Pode ser observado que a grande maioria das amostras está em conformidade com a legislação, exceto o similar 1. A Tabela 2 apresenta as exigências legais para embalagens secundárias, estando todas as amostras adequadas.

Problemas maiores foram encontrados para as exigências legais das embalagens secundárias (Tabela 3). Apenas os genéricos 2 e 3 apresentavam todos os itens. O genérico 1 e o similar 2 não apresentaram indicações e principais contraindicações, e o similar 1 apresentou apenas a indicação. Porém, de acordo com a legislação, todos os produtos podem ser considerados aprovados, já que, como mostra a Tabela 3 (item 2), caso essas informações não estejam na embalagem secundária, podem ser colocadas apenas na bula. Mas a ausência dessas informações, mesmo assim, é preocupante. É pela embalagem secundária que o paciente esclarece dúvidas básicas a respeito do medicamento, somando-se ao fato de que não é incomum o produto ser guardado pelo paciente fora de sua embalagem primária e sem a bula.

A Tabela 4 apresenta os resultados para as embalagens secundárias dos quesitos exigidos

especificamente para os medicamentos genéricos. Neste caso, todas as amostras estavam de acordo com a legislação vigente.

Os maiores problemas foram encontrados nas bulas das amostras estudadas (Tabela 5). Todas as amostras, incluindo o medicamento de referência, apresentaram a falta de alguma informação.

Três amostras (genérico 3, similares 1 e 3) apresentaram problemas com o tamanho da letra na bula, as quais eram menores que o tamanho especificado na legislação (1,5 mm). Este desvio pode comprometer o acesso às informações descritas, por dificultar a sua leitura, especialmente se o paciente apresentar limitações visuais, o que pode comprometer o tratamento.

Não foram encontrados problemas na identificação do medicamento, porém muitas informações aos pacientes estavam em desacordo com as especificações. A amostra similar 2 não apresentou a equivalência em gotas por mililitro (item 6), um desvio grave. Sem essa informação, o paciente pode vir a administrar uma dose menor que a dose correta, não ocorrendo o efeito terapêutico desejado, ou pode administrar uma dose maior que a necessária, levando a uma intoxicação medicamentosa. A ocorrência de intoxicações por um medicamento considerado seguro como a dipirona pode parecer improvável. Porém, levantamento realizado por Alonzo *et al*²⁷ mostrou que, de 22.165 casos de intoxicações medicamentosas registradas por seis Centros de Controle de Intoxicações, 2.263 (10,21%) eram por MIP, incluindo a dipirona.

No item 7, a amostra similar 2 não apresentou em sua bula as informações: "Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica." O genérico 2 e o similar 3 não apresentaram em sua bula a informação: "Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento." O genérico 1 e o simi-

Tabela 1. Resultados da análise das informações apresentadas nas embalagens primárias.

	Ref	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Sim 1	Sim 2	Sim 3
1. Nome comercial	S	*	*	*	S	S	S
2. Denominação genérica da subst. ativa	S	S	S	S	S	S	S
3. Concentração da subst. ativa por unidade posológica	S	S	S	S	S	S	S
4. Nome do detentor do registro	S	S	S	S	S	S	S
5. Número do lote e data de validade	S	S	S	S	S	S	S
6. Via de administração	S	S	S	S	N	S	S
7. Telefone do SAC da empresa	S	S	S	S	S	S	S

Ref: medicamento de referência; Gen: genérico; Sim: similar; S: consta; N: não consta; * não apresentam nome comercial.

Tabela 2. Resultados da análise das informações apresentadas nas embalagens secundárias.

	Ref	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Sim 1	Sim 2	Sim 3
1. Nome comercial do medicamento	S	*	*	*	S	S	S
2. Denominação genérica da substância ativa	S	S	S	S	S	S	S
3. Nome e endereço do detentor do registro no Brasil	S	S	S	S	S	S	S
4. Nome do fabricante e local de fabricação	S	S	S	S	S	S	S
5. N° do CNPJ do titular do registro	S	S	S	S	S	S	S
6. "Indústria brasileira"	S	S	S	S	S	S	S
7. Nome do responsável técnico, CRF e sigla do estado	S	S	S	S	S	S	S
8. Número do lote	S	S	S	S	S	S	S
9. Data de fabricação	S	S	S	S	S	S	S
10. Data de validade	S	S	S	S	S	S	S
11. M.S. seguido do número de registro no Ministério da Saúde	S	S	S	S	S	S	S
12. Composição qualitativa e quantitativa	S	S	S	S	S	S	S
13. Peso, volume ou quantidade	S	S	S	S	S	S	S
14. Concentração do fármaco por unidade posológica	S	S	S	S	S	S	S
15. Via de administração	S	S	S	S	S	S	S
16. "Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções – vide bula" com letra maior que 1,5 mm	S	S	S	S	S	S	S
17. "Uso pediátrico" ou "Uso adulto"	S	S	S	S	S	S	S
18. Código de barras	S	S	S	S	S	S	S
19. Telefone do SAC da empresa	S	S	S	S	S	S	S
20. Cuidados de conservação	S	S	S	S	S	S	S
21. Frase "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"	S	S	S	S	S	S	S
22. Apresentar tinta reativa e lacre ou selo de segurança	S	S	S	S	S	S	S
23. Nome comercial, assim como a denominação genérica, com letra maior que 1,5 mm e obedecendo à proporcionalidade	S	*	*	*	S	S	S
24. Apresentar tinta reativa e sob ela a palavra "qualidade"	S	S	S	S	S	S	S
25. Tinta reativa colocada na lateral da embalagem secundária	S	S	S	S	S	S	S
26. Em mesmo destaque e no mesmo campo de impressão, em tamanho de 50% do nome comercial, a denominação genérica da substância ativa, empregando a DCB [#]	S	*	*	*	S	S	S

[#] DCB: denominação comum brasileira.

lar 3 não apresentaram quais devem ser os cuidados de conservação e uso (item 9). O maior problema encontrado era relacionado com o item 10, o número de dias após a abertura em que cada medicamento poderia ser consumido. Nenhum medicamento apresentou esta informação, inclusive o de referência. O prazo de validade de um medicamento é garantido apenas enquanto este permanecer inviolado. Sem esta informação, um

paciente pode vir a utilizar um produto estragado ou contaminado, especialmente para os medicamentos líquidos (soluções, xaropes etc.), mais propícios à contaminação microbiológica devido à presença de água em sua formulação.

Na parte 4, não houve problemas quanto aos dizeres legais descritos na bula.

Considerando as informações impressas, os similares 2 e 3 apresentaram o maior número de

Tabela 3. Resultados da análise das embalagens secundárias quanto às exigências legais.

	Ref	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Sim 1	Sim 2	Sim 3
1. Incluir a descrição da indicação e principais contraindicações	S/S	N/N	S/S	S/S	S/N	N/N	S/N
2. Se não comportar todas as informações, deve apresentar bula	S	S	S	S	S	S	S
3. Possuindo bula, apresentar na embalagem secundária: “informações, indicações, contraindicações e precauções – vide bula”	S	S	S	S	S	S	S
4. Frase: “Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica”	S	S	S	S	S	S	S

Ref: medicamento de referência; Gen: genérico; Sim: similar; S: consta; N: não consta; * não apresentam nome comercial.

Tabela 4. Resultados da análise das embalagens secundárias dos medicamentos genéricos.

Medicamentos genéricos	Gen 1	Gen 2	Gen 3
1. Identificação somente pela DCB	S	S	S
2. “Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”, 30% da DCB, logo abaixo desta e em destaque	S	S	S
3. Embalagem secundária, com logotipo que identifica o medicamento genérico	S	S	S
4. Logotipo consiste em uma letra “G” estilizada e as palavras “medicamento” e “genérico” escritas na cor azul, inseridas em um retângulo amarelo	S	S	S
5. Fonte de “medicamento genérico” deve ser Frutiger Bold Condensed	S	S	S
6. A palavra “medicamento” deve ter o mesmo comprimento da palavra “genérico”	S	S	S
7. Tamanho do logotipo variável, mantendo as mesmas proporções	S	S	S
8. Em embalagens de orientação vertical, utilizar a versão horizontal do logotipo	S	S	S

inadequações (cinco cada), seguindo pelo similar 1 e genérico 1 (quatro), genéricos 2 e 3 (dois) e referência (um).

Quanto à qualidade físico-química, todas as amostras foram aprovadas no ensaio de identificação, confirmando a utilização do fármaco em questão na produção dos medicamentos analisados.

Todas as amostras ficaram dentro do limite de pH especificado pela *Farmacopeia brasileira*²⁴, 5,5 a 7,0 (Tabela 6). Este parâmetro representa a concentração de íons hidrogênio em uma solução aquosa. Valores abaixo de sete são considerados soluções ácidas, enquanto acima são básicas. Soluções com valor igual a sete são neutras. A determinação do pH é muito útil como ensaio de qualidade de medicamentos, pois esta propriedade está relacionada a fatores como estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo²⁸. Erros em seu ajuste durante o processo

de formulação e em sua determinação podem tanto favorecer a decomposição do princípio ativo (principalmente por hidrólise) quanto prejudicar sua atividade terapêutica. Porém, o ajuste do pH de um medicamento no valor ou no intervalo preferido nem sempre é possível. Assim, é necessário buscar um valor ou intervalo situado dentro dos limites de estabilidade do princípio ativo e que, ao mesmo tempo, favoreça o máximo possível a atividade terapêutica^{29,30}.

A legislação considera os métodos farmacopeicos como metodologias já validadas³¹. Mesmo assim, a linearidade do método de doseamento foi verificada antes de sua utilização efetiva. O resultado ficou próximo à unidade (coeficiente de correlação R=0,996), confirmando a linearidade da metodologia utilizada. Assim, os resultados das análises de teor médio, ou doseamento (D), e uniformidade de dose (U) podem ser consultados na Tabela 7.

Tabela 5. Resultados da análise das bulas dos medicamentos.

	Ref	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Sim 1	Sim 2	Sim 3
Tamanho da letra maior que 1,5 mm	S	S	S	N	N	S	N
Identificação do medicamento							
1. Nome comercial ou marca	S	S	S	S	S	S	S
2. Denominação genérica (DCB)	S	S	S	S	S	S	S
3. Forma farmacêutica	S	S	S	S	S	S	S
4. Vias de administração	S	S	S	S	S	S	S
5. Apresentações comercializadas	S	S	S	S	S	S	S
6. "Uso pediátrico e (ou) adulto" em destaque	S	S	S	S	S	S	S
7. Composição:							
qualitativa e quantitativa para o princípio ativo	S	S	S	S	S	S	S
qualitativa para excipientes	S	S	S	S	S	S	S
8. Peso, volume líquido ou quantidade de unidades	S	S	S	S	S	S	S
Informações ao paciente							
1. Ação do medicamento, ou "como este medicamento funciona"?	S	S	S	S	S	S	S
2. Indicações do medicamento, ou "por que este medicamento foi indicado"?	S	S	S	S	S	S	S
3. Riscos do medicamento ou "quando não devo usar este medicamento"?	S	S	S	S	S	S	S
4. Modo de usar ou "como devo usar este medicamento"?	S	S	S	S	S	S	S
5. Dose em unidades de peso do medicamento/kg corpóreo e concentração do medicamento por unidade de volume	S	S	S	S	S	S	S
6. Em destaque, na bula, a equivalência de gotas para cada ml	S	S	S	S	S	N	S
7. Inclusão das informações:							
"Sigam corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica"	S	S	S	S	S	S	S
"Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento"	S	S	S	S	S	N	S
8. Conduta em caso de superdose ou "o que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez"?	S	S	S	S	S	S	S
9. Cuidados de conservação e uso ou "onde e como devo guardar este medicamento"?	S	N	S	S	S	S	N
10. Inclusão das seguintes expressões:							
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"	S	S	S	S	S	S	S
"Este medicamento, após aberto, somente poderá ser consumido em (número) dias"	N	N	N	N	N	N	N
Dizeres legais							
1. N° de registro na Anvisa/MS	S	S	S	S	S	S	S
2. Farmacêutico responsável com n° CRF	S	S	S	S	S	S	S
3. Nome completo e endereço do fabricante e titular do registro	S	S	S	S	S	S	S
4. CNPJ	S	S	S	S	S	S	S
5. Telefone do SAC da empresa	S	S	S	S	S	S	S

Todos os lotes do medicamento de referência e todos os lotes de genéricos apresentaram-se dentro dos limites, tanto no estudo de doseamento quanto no de uniformidade de dose. Isso demonstra que os genéricos analisados estão em conformidade com a legislação, inclusive quando são comparados com o medicamento de referência, uma das exigências para que possam ser considerados intercambiáveis. Os problemas começaram a surgir com medicamentos similares analisados; ao menos um lote de cada marca apresentou algum problema quanto ao teor de dipirona.

Dois lotes dos similares 1 e 2 e um lote do similar 3 não apresentaram as concentrações es-

peradas no ensaio de uniformidade de dose, mostrando que as quantidades de gotas equivalentes a 1,0 ml declaradas em suas bulas estão incorretas ou o gotejador da embalagem encontra-se descalibrado. Erros referentes ao número de gotas que equivalem a um determinado volume de solução (normalmente 1,0 ml para este tipo de medicamento), ou descalibração das gotas, podem trazer consequências graves ao paciente. A dose correta não seria administrada, o que poderia acarretar agravamento de um quadro patológico, seja por intoxicação medicamentosa (caso do similar 1, lote 3), seja por utilização de dose abaixo do preconizado (caso do similar 1, lote 1, similar 2, lotes 2 e 3, e similar 3, lote 2).

Caso os gotejadores das embalagens estivessem calibradas corretamente, mesmo que o teor estivesse abaixo ou acima do preconizado, a diferença entre os resultados encontrados no doseamento e no ensaio de uniformidade de dose deveria ser mínima ou inexistente, já que o teor de fármaco presente seria o mesmo. No caso contrário, mesmo se o teor do medicamento estivesse dentro dos limites, ainda assim se poderia administrar uma dose abaixo ou acima do preconizado, prejudicando o esquema terapêutico. A Tabela 8 informa o erro entre os resultados desses ensaios para cada amostra.

Tabela 6. Resultados encontrados para a determinação do pH.

	pH A1	pH A2	pH A3	pH médio	Desvio padrão
Ref	6,3	6,5	6,7	6,5	0,20
Gen 1	6,7	6,9	6,8	6,8	0,10
Gen 2	5,6	5,9	6,3	5,9	0,35
Gen 3	6,8	6,5	5,8	6,3	0,50
Sim 1	6,8	6,6	7,0	6,8	0,20
Sim 2	5,8	6,0	6,4	6,1	0,30
Sim 3	5,5	5,7	6,2	5,8	0,36

Tabela 7. Resultados para os ensaios doseamento* (D, % ± CV%) e uniformidade de dose (U, mg/ml e %).

	D A1	D A2	D A3	U A1	U A2	U A3
Ref	100,25%±0,84%	98,07%±0,73%	97,48%±0,74%	520,7 (104,14%)	503,1 (100,62%)	503,7 (100,74%)
Gen 1	96,89%±1,62%	100,32%±1,19%	105,49%±0,88%	502,6 (100,40%)	521,3 (104,26%)	540,8 (108,16%)
Gen 2	104,01%±1,26%	96,52%±1,38%	98,57%±1,15%	540,3 (108,06%)	498,7 (99,74 %)	522,9 (104,58%)
Gen 3	107,43%±2,27%	101,96%±0,79%	101,96%±1,15%	539,5 (107,90%)	506,3 (101,26%)	503,7 (100,74%)
Sim 1	91,70%±1,19%	106,05%±0,93%	110,33%±1,13%	454,2 (90,84%)	542,0 (108,40%)	560,4 (112,08%)
Sim 2	108,59%±3,05%	102,95%±1,00%	98,67%±0,91%	482,7 (96,54%)	460,3 (92,06%)	471,0 (94,20%)
Sim 3	103,12%±0,76%	94,35%±1,04%	96,42%±1,11%	508,3 (101,66%)	468,4 (93,68%)	490,3 (98,06%)

*Teor deve estar no intervalo de 95% a 110%; em negrito: resultados fora do esperado; CV%: coeficiente de variação em porcentagem.

Tabela 8. Desvios entre os resultados encontrados (em módulo e %) para os ensaios de doseamento (D) e de uniformidade de dose (U).

	Ref	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Sim 1	Sim 2	Sim 3
 DA1 - UA1 	3,89	3,51	4,05	0,47	0,86	12,05	1,46
 DA2 - UA2 	2,55	3,94	3,22	0,70	2,35	6,41	0,67
 DA3 - UA3 	3,26	2,67	6,01	1,22	1,75	4,47	1,64
Erro médio	3,23	3,37	4,43	0,80	1,65	7,64	1,26

O genérico 3 apresentou maior uniformidade entre D e U. Considerando os demais ensaios realizados, este pode ser considerado o produto com maior qualidade, mesmo em comparação com o medicamento de referência, que apresentou maior erro médio.

A amostra de pior qualidade foi o similar 1: dois entre os três lotes analisados foram reprovados, um destes em ambos os ensaios D e U. A baixa amplitude entre os resultados fortalece a conclusão de que o produto apresenta quantidade de dipirona dissolvida fora dos limites farmacopeicos, apesar de, neste caso, a calibração das gotas apresentar um erro menor.

O similar 2 apresentou altíssimos erros entre D e U, mostrando que os gotejadores deste medicamento apresentaram-se totalmente descalibrados, sempre aquém da dose média, em especial para os lotes 1 e 2. Isto pode indicar a existência de problemas relativamente graves quanto às Boas Práticas de Fabricação implantadas pelo fabricante deste produto.

Conclusão

A qualidade de um medicamento é um conjunto de características e propriedades que o tornam apto para satisfazer as necessidades dos pacientes. A etapa do controle de qualidade (físico-químico e microbiológico) de medicamentos na indústria farmacêutica é indispensável, pois garante a adequação de um produto para sua utilização. Os ensaios de qualidade físico-químicos for-

necem uma boa indicação se um medicamento foi produzido de forma adequada, com a utilização das matérias-primas adequadas nas quantidades adequadas.

Pela análise dos resultados obtidos, pode-se concluir que, ao menos para as marcas dos MIP aqui analisados, os produtos classificados como referência e genérico apresentam segurança quanto a sua qualidade físico-química. Porém, estes também apresentaram desvios quanto às informações apresentadas ao paciente, especialmente o genérico 1, mostrando que estes produtos também devem ser alvo de uma fiscalização sanitária adequada.

Os medicamentos similares infelizmente foram reprovados tanto nas informações impressas quanto nos ensaios relacionados ao teor de fármaco. Destaque para o similar 1, que não apresentou quatro informações que deveriam estar nas embalagens e na bula, e que apresentou dois lotes reprovados nos ensaios relacionados ao teor, sendo um deles reprovado em ambos os ensaios D e U. Isto pode ser considerado uma ocorrência grave, levando-se em conta que medicamentos assim classificados são tão frequentes em drogarias, farmácias e postos de saúde tanto quanto genéricos e o medicamento de referência. Isto consiste em um problema real para a população e para os farmacêuticos que os comercializam. A importância de maior cuidado com a qualidade dos medicamentos similares já vem sendo assunto de determinações da Anvisa e publicações há algum tempo³²⁻³⁶. Os resultados encontrados mostram que esta atenção deve continuar sendo dada e que se deve melhorar a fiscalização dos MIP.

Colaboradores

AL Knappmann foi o responsável por todas as etapas de elaboração do artigo; EB Melo foi o responsável pela orientação da pesquisa.

Referências

- Caetano N. **Guia de Remédios 2005**. 7ª ed. São Paulo: Escala; 2005.
- Dipirona [monografia]. In: **Farmacopeia brasileira**. 4ª ed. Parte 3. São Paulo: Atheneu; 2002.
- Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. **Inflammopharmacology** 2003; 11:401-413.
- Siebel JS, BIRTH A, Calixto JB. 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** 2004; 1003:61-67.
- Hardman JG, Limbird LE. **Goodman & Gilman's the pharmacological basics of therapeutics**. 10ª ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. **Am J Kidney Dis** 1996; 28:S56-S62.
- Maunukela EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric pain management. In: Shechter NL, Beroe CB, Yaster M, organizadores. **Pain in infants, children, and adolescents**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 135-143.
- Arellano F, Sacristán JA. Matamizole: reassessment of its therapeutic role. **Eur J Clin Pharmacol** 1991; 38:617-619.
- Halfeld G. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. **Rev Paul Odontol** 1992; 14:20-32.
- Baro-Oz B, Clementi M, Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M. Metamizol (dipyrone, opalgin) in pregnancy, is safe? A prospective study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2005; 119:176-179.
- Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. **The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia**. New York: Oxford University Press; 1991.
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with reference to analgesics. **JAMA** 1986; 256:1749-1757.
- Laks D, Bolsi DC, Longhi F. Dipirona e agranulocitose. **Rev Med PUCRS** 1999; 9:105-108.
- Ibañez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). **Eur J Clin Pharmacol** 2005; 60:821-829.
- Danieli P, Leal MB. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. **Rev Bras Farm** 2003; 84:17-20.
- Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona [relatório]. Brasília: 2001. [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>
- Pepe VLE. Medicamentos: fatura de lucros e escassez de qualidade. **Conjunt Saúde** 1993. p. 29-32.
- Luiza VL, Castro CGSO, Nunes JM. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade-custo. **Cad Saude Pub** 1999; 4:769-776.
- Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. **Diário Oficial da União** 2001 [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=4123&word=>
- Avaliação das amostras de medicamentos recolhidas por denúncia indica que 29% estavam insatisfatórias [reportagem]. **Riopharma** 2005; 64:12-13.
- Brasil. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Farmácia Popular do Brasil [Tabela de Preços]. Brasília: 2007 [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/medicamentosfarmaciapopular.pdf>
- Brasil. Resolução RDC nº 140, de 29 de maio de 2003. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União** 2003 [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/140_03rdc.htm
- Dipirona solução oral [monografia]. In: **Farmacopeia brasileira**. 4ª Ed. Parte 3. São Paulo: Atheneu; 2002.
- Petrovick GF, Petrovick PR, Teixeira HF. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos industrializados. **Infarma** 2004; 16:54-58.
- Dean D. Packs and packaging. In: Aulton ME, organizador. **The science of dosage form design**. 2ª ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 554-570.
- Alonzo HGA, Cristiana L, Corrêa CL, Zambrone FAD. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios não-esteroidais: dados epidemiológicos em seis centros de controle de intoxicações do Brasil. **Rev Bras Toxicol** 2001; 14:49-54.
- Gil ES. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.
- Le Hir A. **Noções de farmácia galênica**. 6ª ed., São Paulo: Andrei; 1997.
- Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier; 2000.
- Brasil. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União** 2003 [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. **Rev Saude Publica** 2003; 37:821-824.
- Guimarães MCL, Uehara E, Pereira RM, Garrafa V. O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população. **Infarma** 2002; 14:76-81.
- Epstein S, Cryer B, Ragí S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, Johnson MA, Leyes AE. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). **Curr Med Res and Opin** 2003; 19:781-789.
- Licks O, Rietz U. O descumprimento do direito sanitário brasileiro e a falta de farmacovigilância como ferramenta de política industrial. **Fármacos e Medicamentos** 2006; 35 [acessado 2007 dez 17]. Disponível em: <http://www.racine.com.br/download.asp?idarquivobanco=827>
- Castro WV, Oliveira MA, Nunan EA, Campos LMM. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. **Rev Bras Farm** 2005; 86:45-50.

Artigo apresentado em 15/08/2007

Aprovado em 14/12/2007

Versão final apresentada em 14/01/2008