



FACULDADE ASSIS GURGACZ

A FACULDADE DA SUA VIDA

FACULDADE ASSIS GURGACZ

**QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE DIPIRONA 500 mg/ml
ARMAZENADAS EM FARMÁCIAS DOMICILIARES**

Cascavel

2012

ANELIZE FORNARI

**QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE DIPIRONA 500 mg/ml
ARMAZENADOS EM FARMÁCIAS DOMICILIARES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de Bacharelado em Farmácia, da
Faculdade Assis Gurgacz..

Professor Orientador: Giovane Douglas Zanin

Cascavel

2012

ANELIZE FORNARI

**QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE DIPIRONA 500 mg/ml ARMAZENADAS
EM FARMÁCIAS DOMICILIARES**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia da FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Esp. Giovane Douglas Zanin.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Giovane Douglas Zanin

Prof. Me. Yara Jamal

Prof. Me. Rachel Goreti Echert

Cascavel, 07 de dezembro de 2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família grande apoio para a concretização deste sonho sabendo que eles não mediram esforços para a finalização desta etapa, pelo amor, compreensão e ajuda, além desta dedicatória, a eles, dedico a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelas bênçãos que me acompanharam nesta caminhada.

À minha família pelo grande apoio e carinho.

Ao meu namorado Tiago pela paciência e compreensão.

Ao Professor Giovane Douglas Zanin pela orientação, ensinamentos, apoio e incentivo.

Aos professores Claudinei Mesquita, Kelen Baratela e Patrícia S. R. Lucca e aos técnicos dos laboratórios da Faculdade Assis Gurgacz pela atenção e ajuda.

Aos participantes da pesquisa pela contribuição para o desenvolvimento do estudo.

Às minhas amigas Andresa, Tayara e Adrieli, por estarem ao meu lado nos bons e maus momentos, pelas palavras de incentivo, pelo apoio e, pela amizade.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
1.1. DAPIRONA	7
1.1.1. Histórico	7
1.1.2. Indicações	8
1.1.3. Mecanismo de ação	9
1.1.4. Reações adversas.....	10
1.1.5. Características físico-químicas e farmacológicas	11
1.1.6. Forma farmacêutica: Solução oral.....	12
1.2. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS.....	14
1.2.1. Doseamento	16
1.2.2. Teste de gotejamento.....	16
1.2.3. Determinação do pH.....	17
1.3. ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS.....	17
1.4. FARMÁCIAS DOMICILIARES E ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS...	20
REFERÊNCIAS.....	23
2. ARTIGO CIENTÍFICO	27
ANEXO 1 - NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	47

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. DAPIRONA

1.1.1. Histórico

Desde os primórdios da humanidade a preocupação terapêutica mais acentuada são os protocolos de alívio da dor. “O grande herbário”, protocolo chinês do Imperador Chen Nung, a mais de 4700 anos, preconizava o uso de derivados opiáceos para o tratamento deste sintoma. (ANVISA, 2001)

No século XIX, houve o aprimoramento da analgesia e anestesia, surgindo então em 1884, na Alemanha, os primeiros derivados da pirazolona, em destaque a antipirina por Fischer, Knorr e Filehne. Após tentativas de melhoria na solubilidade das substâncias derivadas da pirazolona, surge então na Alemanha em 1886, a Dipirona. Porém no Brasil, apenas em 1922, surgiu à primeira marca comercial da dipirona, a Novalgina® da Hoechst AG, amplamente utilizada até os dias de hoje. (DIOGO, 2003)

A dipirona é um dos analgésicos mais vendidos no Brasil, com inúmeros nomes comerciais e presente em várias associações, com facilidade de administração visto que possui várias formas farmacêuticas, contribuindo desta forma para o abuso desta droga. Além de possuir um custo acessível, a dipirona é citada como um dos medicamentos mais baratos do mercado. (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988; ANVISA 2001).

Na Alemanha, a dipirona é vendida somente mediante prescrição médica e restrita para as indicações para dor aguda grave por trauma ou cirurgia, dores de cólica, dores relacionadas ao câncer, ou dor crônica grave, em casos de falhas terapêuticas de outros medicamentos, contrapondo-se ao Brasil, onde a dipirona é comercializada como medicamento isento de prescrição. (DIOGO, 2003).

A OMS traz a definição de medicamentos essenciais àqueles que atendam as necessidades prioritárias da população com eficácia, segurança e custo-efetividade, estando disponível nos sistemas de saúde em quantidades suficientes, com formas de administração adequadas, prestando informações aos pacientes, assegurando a garantia da qualidade e a um preço acessível para a aquisição. Desde a criação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), em 1971, a dipirona é

colocada como medicamento essencial, nas formas de solução oral e injetável. (ANVISA, 2001; DAL PIZZOL, et. al. 2006).

1.1.2. Indicações

A dipirona, também denominada quimicamente como ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, é considerada um Anti-inflamatório Não-Esteróide fraco, porém possui excelente atividade analgésica e antipirética, indicada para o tratamento de cefaléias, neuralgias, dores reumáticas, pós-operatórias, bem como para o reestabelecimento da temperatura quando o uso de ácido acetilsalicílico não é recomendado. (KNAPPMANN e MELO, 2010).

A dor foi definida pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) como sendo uma experiência sensorial e emocional que causa danos reais e potenciais aos tecidos. Este sintoma depende dos aspectos sensitivos de cada indivíduo e pode variar pelas características culturais e psicológicas de cada um. Com o passar do tempo a dor se tornou um sintoma cada vez mais frequente, visto que o homem moderno possui novos hábitos de vida e possui menor tolerância em relação ao sofrimento. (DELLAROZA, et. al. 2008).

De acordo com a Revisão Cochrane, citada por Wannmacher (2010), em estudo realizado com 500mg de dipirona em dose única com 15 ensaios, sendo oito controlados por placebo e sete por tratamento ativo, observou-se em 73% de pacientes a redução da dor em pelo menos 50% num período de 4-6 horas quando comparado ao placebo.

A febre é caracterizada pela elevação da temperatura corporal causada por estímulos endógenos ou exógenos controlada pelo sistema nervoso central, no hipotálamo atuando sobre o ponto termorregulador. Sendo este sintoma comum em doenças infecciosas ou não, apresenta-se, em estados normais, entre 36 e 37,9°C. A alteração da temperatura, quando muito elevada pode causar danos às células causando desconfortos, justificando assim a busca por medidas regulatórias que a amenizem. (MAGNI et. al., 2011)

Silva (2010) cita a dipirona como um fármaco com ótima ação analgésica, antiartrítica e antipirética, utilizada quando outros antipiréticos menos tóxicos são ineficazes. Também é utilizada no tratamento de doenças neoplásicas ou em convulsões febris em crianças.

A febre é um dos principais motivos pelos quais os pais levam seus filhos ao pronto socorro, independentemente de qual seja a causa. Porém, em estudo realizado, 89,7% dos pais entrevistados relataram ter administrado dipirona até o primeiro ano de vida dos filhos, muitas vezes nas doses incorretas. (ALVES, et. al. 2007)

Em estudo realizado por Meinner e Bergsten-Mendes (2001), com crianças hospitalizadas, constatou-se que a dipirona estava em 88,3% das prescrições como antipirético em casos de temperatura igual ou superior a 38°C, sendo então o medicamento mais prescrito.

Em odontologia, é um dos analgésicos mais prescritos, graças a sua hidrossolubilidade que possibilita a administração parenteral de grandes doses. (RUELLAS, 2002)

1.1.3. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da dipirona ainda não está completamente elucidado, porém considera-se que este consiste na inibição da enzima ciclooxigenase (COX) que é responsável pela degradação do ácido araquidônico na produção de prostanoídes. (GOODMAN e GILMAN, 2006).

O efeito analgésico fornecido pelo fármaco é alcançado pela diminuição de prostaglandinas, que diminui a sensibilização das terminações nervosas por mediadores inflamatórios como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. Já o efeito antipirético é mediado pela inibição da interleucina - 1 que age na liberação de prostaglandinas no sistema nervoso central, elevando o ponto de ajuste do hipotálamo para o controle da temperatura. (RANG e DALE, 2007).

Relata-se que a dipirona atua inibindo fracamente a COX-1 e a COX-2 nos tecidos periféricos, tendo sua ação provável nas enzimas ciclooxigenases cerebrais e mais especificamente inibindo a COX-3 na medula espinhal. A inibição da COX-1 é geralmente a causadora dos principais efeitos adversos dos medicamentos com mecanismo de ação semelhante, sendo responsável pelos efeitos gastrintestinais. Já a COX-2 é responsável pelos estados inflamatórios, estando envolvida diretamente na produção de prostaglandinas que levam a dor, sendo assim, os medicamentos que atuam na sua inibição refletem efeitos analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios. (WANNMACHER, 2010).

A inibição da COX pela dipirona foi demonstrada in vitro e in vivo nos últimos anos, considerando que este mecanismo de inibição é o responsável pela produção de analgesia e pelo efeito antipirético devido à diminuição da prostaglandina E2, especificamente, porém sem o conhecimento de como isso ocorre. Sugere-se que tal inibição é feita pelo metabólito 4-metil-amino-antipirina (MAA) produzido pela dipirona, que atua sobre a COX através de um mecanismo dependente de ferro, resultando no sequestro de radicais livres necessários para o início do ciclo catalítico desta enzima. (PIERRE, et. al. 2007).

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. (WANNMACHER, 2010).

1.1.4. Reações Adversas

A dipirona é cercada por questões polêmicas a nível mundial, quanto a sua segurança, como citado por Diogo (2003), que destaca a ocorrência de risco de agranulocitose relacionada ao uso da dipirona, implicando em seu recolhimento do mercado em países como EUA desde 1977, incluindo também a Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Reino Unido e Suécia.

Entre as demais reações adversas da dipirona, além da agranulocitose, destacam-se a leucopenia, pancitopenia, reações gastrintestinais e dermatológicas, bem como anafilaxia. Pode ocorrer também queda da pressão arterial, anemia aplástica e/ou hemolítica, edema, anúria e asma. (KOROLKOVAS, 2011; SILVA, 2010; WANNMACHER, 2005).

Considera-se importante que ao uso de dipirona se realize frequentemente a contagem de leucócitos para avaliar a ocorrência de agranulocitose, sendo necessária a interrupção do tratamento caso ocorram alterações sanguíneas. Como o uso deste medicamento é bastante comum, vale ressaltar também que a dipirona potencializa os efeitos do álcool, e pode interagir com anticoncepcionais orais, podendo aumentar seu período de ação. (KOROLKOVAS, 2011).

Mesmo após todas as investigações acerca da dipirona, no Brasil trata-se de um medicamento amplamente comercializado, participando da linha OTC (Over the Counter), ou venda livre, configurando em maio de 2001, 31,8% dos analgésicos mais utilizados. (DIOGO, 2003).

Após estudos realizados sobre a segurança da dipirona, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA concluiu que seu uso é justificável em comparação com outros analgésicos e antipiréticos, pois apresenta eficácia e segurança necessárias para sua comercialização no mercado nacional como isento de prescrição médica. (KNAPPMANN e MELO, 2010)

Os riscos apresentados pela dipirona são semelhantes ou menores que de outros medicamentos utilizados para a mesma finalidade, considerando-se que se a comercialização deste medicamento for regulamentada, este ato implicará na procura por outros métodos similares disponíveis no mercado. (ANVISA, 2001)

Embora vários estudos relatem que a utilização da dipirona é viável, sabe-se que sua eficácia se iguala a outros analgésicos, porém com menor segurança, devendo considerar que não há razão para seu emprego em situações leves, reservando-se apenas para tratamento de febre intensa de difícil controle por outras intervenções. (WANNMACHER, 2010).

A dipirona é contraindicada para pacientes idosos, pacientes com insuficiência hepática ou renal, hipertensos, pacientes com problemas gastrintestinais de gastrite ou ulcera péptica e portadores de discrasias sanguíneas. É contraindicada também na gravidez, lactação e para crianças menores de três anos ou que pesem menos de 5 kg. (SILVA, 2010).

1.1.5. Características físico-químicas e farmacológicas

Trata-se de um pó cristalino branco e inodoro que possui alta solubilidade em água e metanol, pouca solubilidade em etanol e baixíssima solubilidade em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010)

Para o preparo da dipirona, são necessários equipamentos simples de mistura, agitação e filtração assegurando a limpidez da solução final, podendo até utilizar-se de sistemas de aquecimento caso a dissolução do pó no solvente não seja completa. (BILLANY, 2005).

Através da administração oral, a dipirona é rapidamente hidrolisada na porção ativa 4-N-metilaminoantipirina (MAA), com biodisponibilidade absoluta de 90%, formando também o 4-N-aminoantipirina (AA), responsáveis pelo efeito clínico. Os outros metabólitos formados pela hidrólise não possuem aplicação terapêutica. O grau de ligação a proteínas plasmáticas é de 58% para o MAA e 48% para o AA. A excreção se dá em 85% pela urina. (SANOFÍ AVENTIS, 2012)

1.1.6. Forma farmacêutica: Solução oral

Além de ser um fármaco com excelente ação analgésica e antipirética, a dipirona possui grande versatilidade de formas farmacêuticas, como comprimidos, supositórios, solução injetável e solução oral, sendo este último de fácil administração e amplo uso em crianças (KNAPPMANN e MELO, 2010; BRICKS, 2003).

As soluções caracterizam-se por preparações farmacêuticas líquidas com substâncias químicas dissolvidas em um ou mais solventes miscíveis, classificadas em soluções orais, auriculares, oftálmicas ou tópicas, ou ainda outras formas, dependendo do tipo de extração, solvente, esterilidade, etc. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

Os medicamentos em soluções formam um sistema monofásico, homogêneo constituído por dois ou mais componentes, sendo o solvente a fase onde ocorre a dispersão, e o soluto, o que se encontra disperso no solvente, podendo estar na forma molecular ou na forma iônica. (BILLANY, 2005).

Os princípios ativos administrados em forma de solução oral são mais tolerados devido à diluição, rapidamente ativados e possuem melhor absorção. (AIACHE, AIACHE e RENOUX, 1998).

As formas farmacêuticas líquidas, mais especificamente as soluções e as suspensões orais são as mais adequadas para uso pediátrico devido à facilidade de adesão pelo paciente pediátrico e pela facilidade de administração, já que geralmente, estas formas farmacêuticas possuem flexibilidade na dose caso seja necessário o ajuste desta através da evolução da doença. (PINTO e BARBOSA, 2008). Porém, além destas formas farmacêuticas serem amplamente citadas para uso pediátrico, deve-se atentar para as necessidades fisiológicas das crianças considerando que as características farmacocinéticas neste tipo de pacientes são

modificadas. Como exemplo pode-se citar a absorção por via oral, que é modificada devido ao pH gástrico, motilidade intestinal e tempo de esvaziamento gástrico, fatores estes que são alterados de acordo com a idade e que afetam diretamente na biodisponibilidade dos medicamentos. (DOMINGOS, et. al. 2010).

Para a preparação das soluções, devem-se considerar os efeitos específicos de cada fármaco presente. Geralmente, nas soluções orais pretende-se que os fármacos resultem em efeitos sistêmicos, sendo absorvidas no trato gastrintestinal e caindo na circulação sanguínea rapidamente. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

Billany (2005) destaca ainda que as soluções orais possuem certas vantagens que não são alcançadas em outras formas farmacêuticas de uso oral como cápsulas e comprimidos, possibilitando ao usuário fácil deglutição, principalmente quando se trata de crianças e idosos; rápida absorção visto que esta ocorre imediatamente após a administração; uniformidade na dose por ser um sistema homogêneo; e ainda possui menos efeitos irritantes à mucosa gástrica.

As formulações líquidas, particularmente, possuem uma propensão maior de decomposição quando comparadas com outras formas farmacêuticas. Sendo uma das principais consequências à perda da potência desejada. (FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

As formas farmacêuticas líquidas possuem maior susceptibilidade de serem degradadas devido à alta colisão entre as partículas, possuindo então, menor estabilidade física e química quando comparada as demais formulações orais. (GIL, 2010). As soluções, ainda podem apresentar características instáveis do ponto de vista microbiológico necessitando maior adição de conservantes. (BILLANY, 2005).

Vários fatores extrínsecos como a temperatura, hidrólise, oxidação e fotólise, podem acelerar a degradação dos medicamentos. (WELLS, 2005). Especificamente tratando-se da dipirona, as formas farmacêuticas sólidas podem ser oxidadas a 4-formilaminoantipirina, sendo transformada em 4-formilmetilaminoantipirina em soluções ácidas. Já em soluções neutras, a dipirona alcança o equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina, que pode ser oxidado ou hidrolisado levando ao ácido metilrubazônico. Em casos de estocagem prolongada, pode ocorrer a formação de 4-hidroxiantipirina como composto de degradação, sendo esta também observada na degradação de soluções. (DIOGO, 2003)

Knappmann e Melo (2011) relatam que entre os anos de 2000 a 2006, 18 lotes de dipirona foram recolhidos por estarem em desacordo com as especificações contidas em sua monografia na Farmacopéia Brasileira, sendo objeto de interdição após inspeções realizadas pela Anvisa. Desta forma, o controle de qualidade destes produtos deve ser realizado constantemente.

1.2. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Subjetivamente, o conceito de qualidade é definido por Gil (2010) como um conjunto de especificações atribuídas para um produto, buscando a satisfação do cliente e o cumprimento de determinações técnicas exigidas legalmente. Historicamente em 2500 a.C no código Hamurabi já havia a preocupação com a qualidade das habitações, seguida pelos fenícios que amputavam as mãos de fabricantes caso estes fugissem das especificações de produção. Atualmente, busca-se o conceito de Qualidade Total englobando desde o controle da cadeia produtiva como o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

A Farmacopéia Brasileira V (2010) define controle de qualidade como um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção.

O controle de qualidade dos medicamentos é uma crescente área do conhecimento com grande rigidez justificada pela importância imposta pelo tema, sendo que este deve ser atendido obrigatoriamente podendo, caso não cumprido, resultar em sérios danos. E como citado por Hipócrates, o pai da medicina, em 430 a.C “Tenha, em relação às doenças, duas coisas em vista: seja útil ou, ao menos, não prejudique”. (GIL, 2010)

A importância do controle de qualidade de preparações farmacêuticas é determinada historicamente. Em 1352, João, o Bom, Rei da França verificou esta necessidade legislando sobre o controle de qualidade. Com o passar dos anos, novas técnicas de análise surgiram tornando esta pratica cada vez mais evoluída. (SOUZA e FERRÃO, 2006).

Entretanto, o aprimoramento da área de controle de qualidade de medicamentos surgiu após o aparecimento de desvios de qualidade dos mesmos após a comercialização. (CORRÊA, 2003)

A garantia da qualidade é outro setor das Boas Práticas de Fabricação onde os produtos farmacêuticos devem ser produzidos e controlados de acordo com os padrões de qualidade estabelecidos para seu uso. (OMS, 2010)

Para que a garantia da qualidade seja alcançada deve-se controlar todas as etapas da produção, desde controle da matéria-prima até a inspeção final dos produtos. Para tanto, desde 1970, com a instituição do Guia de Boas Práticas de Fabricação, adotaram-se sistemas de qualidade com um único objetivo: atender as especificações padrão desejadas para medicamentos. (GIL, 2010)

A procura por produtos de qualidade determina para a área farmacêutica certa competitividade pelos fabricantes de medicamentos, determinando além de tudo a garantia da qualidade em relação ao ponto de vista do comprador, sendo este um dos principais fatores de preferência para o consumidor. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

De acordo com a RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, o controle de qualidade deve garantir que o armazenamento dos medicamentos pelo fabricante, a distribuição e o manuseio subsequente assegurem que a qualidade do produto será mantida por todo o prazo de validade. (BRASIL, 2010)

Basicamente, os ensaios de qualidade têm por objetivo avaliar se as características atribuídas ao produto estão de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante ou alcançadas pelo consumidor na sua aquisição. (GIL, 2010)

As várias áreas do controle de qualidade envolvem o controle da matéria-prima, do processo e do produto acabado. Desta forma o controle dos produtos farmacêuticos assegure a qualidade do produto garantindo a segurança do usuário no que diz respeito a alterações ou mesmo falsificações dos mesmos. (FELTRIN, 2010)

No ato da aquisição do medicamento, pretende-se que ele tenha ação farmacológica e toxicológica adequada, mantida em níveis aceitáveis, como determinado no controle que antecede sua comercialização, garantindo a harmonização entre o princípio ativo, seus excipientes e os efeitos produzidos com seu uso. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

Desta forma, a qualidade dos medicamentos envolve fatores não somente relacionado às Boas Práticas de Fabricação, mas também em fatores externos que

determinam a qualidade do medicamento após o contato com o paciente, ou seja, as condições em que este produto será exposto após sua comercialização, de maneira a preservar a eficácia e segurança pré-determinadas. (KNAPPMANN e MELO, 2010).

Devem-se atribuir os níveis de exigência da garantia da qualidade através de procedimentos que privilegiem a inspeção macroscópica, identificação, análise de doseamento, testes físico-químicos e ensaios de bioequivalência. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

Para o controle de qualidade da dipirona solução oral, de acordo com sua monografia na Farmacopéia Brasileira, os testes preconizados são qualitativos e quantitativos, de determinação do volume, determinação do pH, testes de segurança biológica, teste de gotejamento e doseamento. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010)

1.2.1. Doseamento

A quantificação de uma substância farmacêutica é realizada através de procedimentos descritos em monografias oficiais. Dentre as metodologias, o doseamento é uma importante etapa do controle de qualidade de medicamentos, utilizado para determinar o teor de uma substância, verificando se esta cumpre com as especificações a ela conferidas. (MAIA, 2009).

1.2.2. Teste de gotejamento

As formas farmacêuticas líquidas, ou “gotas”, são de difícil produção devido à uniformização da dose, sendo que há variações quanto à densidade e viscosidade do líquido e também do dispositivo dosador, o conta-gotas. (ALCANTARA, VIRTUOSO e OLIVEIRA, 2007).

A viscosidade é a resistência de um líquido ao escoamento sendo considerada pela dificuldade de um líquido fluir. A padronização do conta-gotas é um procedimento determinante para a produção e administração de formas farmacêuticas líquidas, sendo de suma importância para a qualidade do processo. (FELTRIN, 2010).

O teste de gotejamento é destinado a determinar a quantidade de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota de medicamentos em formas farmacêuticas líquidas que são acondicionadas em frascos com dispositivo dosador integrado. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

1.2.3. Determinação de pH

O pH é utilizado para a verificação da acidez ou da alcalinidade de uma solução, através da presença de íons hidrogênio (H^+). (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O pH é uma das principais alterações físico-químicas observadas nos fármacos, sendo que se o valor de pH variar e se distanciando do ideal, o fármaco pode sofrer problemas de instabilidade. Tratando-se de soluções, as alterações de pH podem modificar a absorção, distribuição e estabilidade do fármaco, tornando-o impróprio para o consumo. (FELTRIN, 2010).

1.3. ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS

De acordo com o Consenso de Granada (2000), os principais problemas relacionados aos medicamentos são quanto à indicação, quanto à efetividade e quanto à segurança. Sendo a efetividade um problema com várias causas como, por exemplo, a sub-dosagem que dentre outros fatores pode ser causada por falhas na produção ou por problemas de estabilidade. (SERAFIM, et. al. 2007).

Algumas drogas são mais susceptíveis a sofrer degradações químicas, sendo uma das principais consequências o envelhecimento, reduzindo a potência desejada. As degradações físicas geralmente ocorrem visivelmente, através da coloração, cristalização, etc. Particularmente, as formas farmacêuticas líquidas são mais sujeitas a sofrerem degradações. (FLORENSE e ATTWOOD, 2003).

A perda da estabilidade química geralmente acarreta na perda da potência, alterando a concentração de fármaco presente no medicamento e desta forma reduzindo a dose terapêutica destinada ao paciente, além de que o produto de decomposição pode ser tóxico. Já a estabilidade física relaciona-se a aparência do produto como cor, palatibilidade, formação de precipitado, dissolução, odor, enfim, características que podem ser alteradas de acordo com o tempo e que diminuem a

confiança do usuário em relação ao produto mesmo que ele possua uma boa estabilidade química e microbiológica. (ANVISA, 2011).

A estabilidade dos medicamentos depende, não somente do princípio ativo, mas também da mistura de excipiente de veículos utilizados, bem como da interação entre o fármaco e os excipientes frente às condições a que estes são submetidos. As alterações sofridas podem ser de caráter intrínseco e extrínseco, sendo que os fatores intrínsecos são de responsabilidade do fabricante, e os extrínsecos são ligados a características ambientais de manipulação e armazenamento. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

Fatores intrínsecos e extrínsecos alteram a estabilidade de produtos farmacêuticos. Os fatores extrínsecos, geralmente, causam as degradações físicas, que são aquelas relacionadas às condições externas ou ambientais como a luz, ar e umidade, porém podendo alterar também as características químicas do fármaco. Já os fatores intrínsecos, são aqueles relacionados aos componentes do fármaco, que podem causar a degradação química, como a hidrólise, oxidação, isomerização, polimerização e reações fotoquímicas. (GIL, 2010).

A temperatura é um efeito térmico que pode causar alterações químicas nos fármacos, considerando que um aumento de 10°C na temperatura pode aumentar de 2 a 5 vezes a degradação. (WELLS, 2005). Já a refrigeração pode aumentar a viscosidade de formas farmacêuticas líquidas, e o congelamento pode formar substâncias polimórficas menos solúveis. (ANVISA, 2011).

A hidrólise é caracterizada pela quebra hidrolítica dos fármacos. Ocorrem, geralmente, com maior frequência em substâncias carboxílicas, ésteres, amidas, lactonas, etc., e é frequentemente catalisada por íons hidrogênio ou hidroxila, resultando em catalise ácida ou básica, respectivamente. (FLORENSE e ATTWOOD, 2003).

Uma das maneiras de evitar a hidrólise é a preferência por formas farmacêuticas sólidas, pois estas tendem a sofrer menos a ação hidrolítica, porém em formas farmacêuticas líquidas, uma solução é a utilização de pH neutro que confere maior estabilidade. (GIL, 2010)

A oxidação é causada pela remoção de um átomo eletropositivo ou adição de um átomo eletronegativo, ou seja, ocorre a remoção de hidrogênio e/ou a adição de oxigênio, em geral pelo contato com o ar. (GIL, 2010).

Para que os medicamentos alcancem a estabilidade frente à oxidação, devem-se tomar certas precauções na fabricação e estocagem como a troca de oxigênio por nitrogênio ou dióxido de carbono nos recipientes, a proteção ao contato com metais pesados, sendo que estes catalisam a oxidação, bem como o cuidado com a temperatura no momento da estocagem. (FLORENSE e ATTWOOD, 2003) Para a estabilização da formulação podem ser adicionados antioxidantes que sejam oxidados antes do fármaco. (WELLS, 2005).

A isomerização é a conversão da droga em seu isômero óptico ou geométrico, gerando compostos diferentes ou com seria perda de potência e atividade terapêutica. Esta reação pode ser catalisada pela influência do pH, fosfatos e citrato. (FLORENSE e ATTWOOD, 2003).

As reações fotoquímicas são aquelas relacionadas à sensibilidade a luz. As moléculas, quando expostas a luz tendem a absorver as radiações eletromagnéticas causando um aumento de energia, que pode ser retida ou transferida, ser convertida em calor, emitir fluorescência ou fosforescência, e causar decomposição. A emissão de luz pode ser fluorescente, solar e incandescente, classificando em maior degradação para menor, respectivamente. Uma maneira de evitar a degradação pela luz é o acondicionamento em frascos âmbar, embalagens de papelão e revestimento com alumínio. (WELLS, 2005).

As reações de polimerização ocorrem quando uma ou mais moléculas se combinam entre si formando dímeros, polímeros ou outras moléculas mais complexas. Este processo é causado, geralmente, pelo período de estocagem de soluções concentradas. (GIL, 2010).

A estabilidade microbiológica dos medicamentos é outro aspecto de qualidade que deve ser levado em consideração, sendo que pode estar ligada tanto a contaminação microbiológica do produto, quanto à perda da atividade biológica, levando a modificações nas especificações a ele conferidas. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

A estabilidade dos medicamentos é alcançada quando são tomadas as medidas corretas de armazenamento e preservação. Desta forma a exposição dos medicamentos a diversos fatores e a maneira com que são armazenados influencia diretamente em sua qualidade. (LIMA, NUNES e BARROS 2008).

1.4. FARMÁCIAS DOMICILIARES E ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS

Entende-se por farmácia domiciliar, um estoque caseiro de medicamentos com ou sem prescrição médica para tratamento de sintomas agudos ou doenças crônicas, provindos de tratamentos anteriores ou pela prática de automedicação, armazenados em próprio domicílio em diversos locais. (BUENO, WEBER e OLIVEIRA 2009; DAL PIZZOL, et al. 2006)

Bueno, Weber e Oliveira (2009), destacam que grande parte do acúmulo de medicamentos nas residências se deve a facilidade de acesso para a aquisição em diferentes estabelecimentos, bem como o incentivo da mídia que acaba transmitindo uma mensagem errônea de que estes produtos não oferecem grandes riscos aos usuários.

Entretanto, segundo Lima, Nunes e Barros (2008), o uso indiscriminado ou incorreto de medicamentos pode agravar o estado de saúde, levando a intoxicações, mascaramento dos sintomas ou até mesmo a morte.

A prática de estocagem de medicamentos em casa se dá, dentre outros fatores, por falhas na disponibilidade de oferta nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), bem como por métodos preventivos da população contra o aparecimento de doenças, ou ainda pela falta de informações pelos profissionais de saúde sobre os riscos que a armazenagem incorreta dos medicamentos pode acarretar. (MASTROIANNI, et al. 2011).

No Brasil, a compra de medicamentos pelo setor público é grande, pressionando as formas de gestão com maior comprometimento e responsabilidade, associado à qualidade e custo. (LUIZA, CASTRO e NUNES, 1999).

Dal Pizzol, et. al. (2006), sugerem que os estoques domiciliares de medicamentos apresentam, em grande parte, medicamentos essenciais, que segundo a Organização Mundial da Saúde são aqueles medicamentos básicos que fornecem a assistência prioritária de eficácia, segurança e custo-efetividade a população, sendo acessíveis nos Sistemas de Saúde, na quantidade ideal, em tempo hábil, com as informações necessárias de uso e garantia da qualidade.

Tourinho et. al. (2008) destacam, que as formas de tratamentos mais utilizadas em países em desenvolvimento, são os medicamentos, envolvidos em cerca de 30% dos recursos destinados a saúde. Porém, dados da Organização

Mundial da Saúde destacam que 50% dos medicamentos a nível mundial são utilizados de forma incorreta, sendo esta uma das principais causas de morte nos EUA.

O armazenamento incorreto acarreta em sérios problemas de origem química e física que podem ser invisíveis ao olhar desatento do usuário, podendo ser detectadas apenas com análises químicas em laboratórios. (SERAFIG, et. al. 2007)

Já que características ambientais como a temperatura, luz e umidade são determinantes para que a eficácia do fármaco não seja perdida ou alterada, deve sempre existir, por parte do prescritor e/ou do farmacêutico, além de estar destacada na bula, a maneira correta de manusear o medicamento em casa. (FIGUEIREDO, BONACINA e ORTIZ, 2011).

Em estudo realizado por Serafim, et. al. (2007), com soluções orais de dipirona armazenadas em residências, dentro do prazo de validade, verificou-se perda de 42, 6% do princípio ativo contido na forma farmacêutica, caracterizando uma típica ocorrência de perda da potência desejada do medicamento.

O grande problema com o armazenamento domiciliar está na facilidade de acesso aos medicamentos com a ausência de informações necessárias, onde muitas vezes além do acesso ocorre a degradação do medicamento ou trocas devidas a ausência da embalagem original, representando um risco pela falta de informações quanto à concentração, nome e data de validade. (MASTROIANNI, et. al. 2011).

A armazenagem correta deve ser feita seguindo as instruções do fabricante para cada via de administração. Os procedimentos corretos de manuseio dos medicamentos devem ser seguidos desde a aquisição até o consumo, envolvendo também o transporte e controle do estoque após a armazenagem. Desta forma protegendo a estabilidade do fármaco de fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo que esta pode ser perdida de forma antecipada pela exposição à luz intensa, umidade, temperatura, radiação, oxigênio, etc. Sugere-se que o armazenamento domiciliar não seja feito em locais da casa onde haja exposição ao sol, grande umidade como é o caso do banheiro, altas temperaturas como na cozinha onde são preparados os alimentos. (FIGUEIREDO, BONACINA e ORTIZ, 2011).

Mastroianni, et. al. (2011) afirma que os medicamentos devem ser armazenados em local arejado, não exposto à luz, calor e umidade, de preferência

na embalagem original, com identificação do nome comercial ou genérico, e de suma importância, o prazo de validade.

Os estoques domiciliares, segundo Bueno, Weber e Oliveira (2009), ainda devem ser revisados periodicamente, com a frequência de no mínimo a cada seis meses, podendo desta forma, evitar a ocorrência de medicamentos vencidos ou armazenamento de medicamentos dispensáveis em que o uso já ocorreu, realizando o descarte para evitar trocas ou intoxicações.

REFERÊNCIAS

AIACHE, J.M.; AIACHE, S.; RENOUX, R.; **Iniciação ao conhecimento do medicamento**. 2 ed. São Paulo. Organização Andrei. 1998.

ALCANTARA, S.; VIRTUOSO, G.K.; OLIVEIRA, S.M.; **Avaliação dos frascos de conta-gotas de diferentes marcas de diclofenaco resinato comercializados no mercado brasileiro**. Universidade Federal do Paraná. ACD. Vol. 8. 2007.

ALVES, J.G.B.; NETO, F.J.C.; ALMEIDA, C.D.C.; ALMEIDA, N.D.C.; Dipyrone and acetaminophen: correct dosing by parents?. **Med. J.** vol.125 n. 1. São Paulo. 2007

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V.; **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo. Premier. 2000

BILLANY, M.; Soluções in: AULTON, M.E.; - **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre. Artmed. 2005

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO - **RDC nº 17, de 16 de abril de dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Disponível em: <http://www.crfgo.org.br/uploadedimages/File/Legislacoes_rdc17.pdf> Acesso em 14 março 2012.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; **Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirone**. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 março 2012.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira**. 2. ed. Brasília. 2011.

BRICKS, L.F.; Uso judicioso de medicamentos em crianças. **Jornal de Pediatria**, Sociedade Brasileira de Pediatria, 2003.

BUENO, C.S.; WEBER, D.; OLIVEIRA, K.R.; Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí – RS. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, 2009.

CORREIA, J.C.V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo.

DAL PIZZOL, T.S.; PICCOLI, A.; BRUGNERA, Q.; SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; Análise dos Estoques Domiciliares de Medicamentos Essenciais no Sul do Brasil. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, 2006.

DELLAROZA, M.S.G.; FURUYA, R.K.; CABRERA, M.A.S.; MATSUO, T.; TRELHA, C.; YAMADA, L.P.; Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista Associação Médica Brasileira**. vol.54 no.1 São Paulo: 2008.

DIOGO, A.N.M.; **Dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais**. 2003. Dissertação. (Mestrado em vigilância sanitária), INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ.

DOMINGOS, J.L.; SOUZA, P.M.; SILVEIRA, C.A.N.; LOPES, L.C.; Medicamentos em crianças. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional**. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

FELTRIN, R.; **Controle de qualidade de produto acabado e avaliação de possíveis incompatibilidades medicamentosas da mistura de brometo e ipratrópio e bromidrato de fenoterol em soluções para inalação**. Dissertação. Curso de Farmácia, UNESC, Criciúma: 2010.

FIGUEIREDO, M.C.; BONACINA, C.M.; ORTIZ, F.T.; **Armazenagem de medicamentos em domicílios pelos moradores do bairro figueirinha, em Xangri-lá, RS. 2011.** Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/35597/000794356.pdf?sequence=1>> Acesso em 10 março 2012.

FLORENSE, A.T.; ATWOOD, D.; **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo. EdUSP. 2003

GIL, E.S.; **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3. ed. São Paulo. Pharmabooks, 2010.

GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 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 & Saúde Coletiva**, 2010.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1988.

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

LIMA, G.B.; NUNES, L.C.C.; BARROS, J.A.C.; Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010.

MAGNI, A.M.; SCHEFFER, D.K.; BRUNIERA, P.; Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris. **Jornal de Pediatria**. vol.87 no.1 Porto Alegre Jan./Feb. 2011

MAIA, L. F. O. **Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação**. Dissertação. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais. 2009

MASTROIANNI PC, LUCCHETTA RC, SARRA JR, GALDURÓZ JCF. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. **Revista Panamaense de Salud Publica**. 2011.

MEINNER, M.M.M.A.; BERGSTEN-MENDES, G.; **Prescrições de medicamentos para crianças hospitalizadas: Como avaliar a qualidade?** Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, 2001.

OMS. WHO - ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos**. 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_PORTUGUESE.pdf> Acesso em 04 abril 2012

PEREIRA, M.G.; **Epidemiologia: Teoria e Prática**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002.

PIERRO, S.C.; SCHMIDT, R.; BRENNEIS, M.; GEISLINGER, G.; SCHOLICH, K.; Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone. **Brasilian Journal Pharmacology**. 2007

RANG e DALE. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2007.

RUELLAS, A.C. O.; OLIVEIRA, A.M.; NISHIOKA, M.E.; TAVARES, A.F.T. Movimento dentário ortodôntico sob influência de dipirona sistêmica. **Jornal Brasileiro de Ortodontia e Ortopedia Facial**, Curitiba, v.7, n.38, p.143-147, mar./abr. 2002.

RUIZ, J.A.; **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos**. 5. ed. – São Paulo. Atlas, 2002.

SANOFÍ AVENTIS. **Bula da Novalgina®**. Disponível em: <http://produtos.sanofi.com.br/Notice_novalgina-oral.pdf> Acesso em: 04 abril 2012.

SERAFIM, E.O.P.; DEL VECCHIO, A.; GOMES, J.; MIRANDA, A.; MORENO, A.H.; LOFFREDO, L.M.C.; SALGADO, H.R.N.; CHUNG, M.C.; Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, 2007.

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

SOUZA, J. S. ; FERRAO, M. F. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: dosagem por regressão multivariada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [online]. vol.42, 2006.

THOMPSON, J.E.; **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre. Artmed. 2006

TOURINHO, S.V.F.; BUCARETCHI, F.; STEPHAN, C.; CORDEIRO, R.; Farmácias domiciliares e sua relação com a automedicação em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, Sociedade Brasileira de Pediatria, 2008.

WANNMACHER, L.; **Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco?** Brasília: 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf> Acesso em 15 março 2012

_____. **Analgésicos, antipiréticos e medicamentos para alívio de enxaqueca**. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional. 2. ed. – Brasília: 2010.

WELLS, J.; Pré-formulação farmacêutica: as propriedades físico-químicas dos fármacos. In: AULTON, M.; **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2005.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE DAPIRONA 500 MG/ML ARMAZENADAS EM FARMÁCIAS DOMICILIARES

FORNARI, Anelize¹; ZANIN, D. Giovane²

1. Acadêmica de Farmácia. Faculdade Assis Gurgacz - FAG, Departamento de Farmácia, 85.806-095, Cascavel, Paraná, Brasil.

2. Docente Orientador. Faculdade Assis Gurgacz - FAG, Departamento de Farmácia, 85.806-095, Cascavel, Paraná, Brasil.

*Anelize Fornari: ane.fornari@hotmail.com

RESUMO

Denomina-se farmácia domiciliar, um estoque caseiro de medicamentos ocasionado, dentre outros fatores, pela facilidade de aquisição que pode favorecer o acúmulo destes nas residências, como é o caso da dipirona. Desta forma objetivo do presente trabalho foi verificar a qualidade físico-química e microbiológica de soluções orais de dipirona 500 mg/ml armazenadas em farmácias domiciliares. Para o presente estudo foram selecionadas 6 amostras de solução oral de dipirona 500 mg/ml: 1 de referência, 3 genéricos e 2 similares, todas do mesmo lote e prazo de validade entre si, para a realização dos testes de qualidade pré e pós-armazenamento domiciliar, em triplicata, utilizando as metodologias descritas na monografia da solução oral de dipirona da Farmacopéia Brasileira V. Os resultados demonstraram que todas as amostras pós-armazenamento sofreram um aumento no teor de princípio ativo. Em 9 amostras houve uma redução no pH, e quanto ao teste de gotejamento, 9 amostras encontravam-se fora dos limites especificados. Todas as amostras apresentaram contaminação por microrganismos mesófilos e bolores e leveduras e cinco amostras apresentaram contaminação por *S. aureus* pós-armazenamento. O armazenamento domiciliar pode representar riscos, e tratando-se de soluções orais, este deve ser realizado cuidadosamente, já que estas são favoráveis ao crescimento de microrganismos pela intensa atividade de água, além de serem mais propícias a degradações quando comparadas a outras formas farmacêuticas.

Unitermos: Armazenamento incorreto, degradação, estoque caseiro.

ABSTRACT

Called home pharmacy, a stock of homemade drugs caused, among other factors, by the ease of purchasing some medicines that may favor the accumulation of the homes, as is the case of dipyrone. Thus objective of this study was to investigate the physico-chemical and microbiological solutions oral dipyrone 500 mg / ml stored in home medicine chests. For the present study were selected for oral solution 6 samples of dipyrone 500 mg / ml: 1 reference, 3 and 2 generic like, all from the same batch and expiry date each other, to achieve the quality tests before and after

household storage in triplicate using the methodologies described in the monograph of oral solution dipyrone Brazilian Pharmacopoeia V. The results showed that all samples after storage were increased in content of active principle. In 9 samples there was a reduction in pH, and how to test drip, 9 samples were outside the specified limits. All amostras submit contamination by mesophilic molds and yeast and 5 samples were contaminated with *S. aureus* after storage. Storing household can pose risks, and in the case of oral solutions, this must be done carefully, since they are favorable to the growth of microorganisms by intense water activity, and are more prone to degradation when compared to other dosage forms.

Uniterms: Incorrect storage, degradation, homemade stock.

INTRODUÇÃO

Denomina-se farmácia domiciliar, por um estoque caseiro de medicamentos ocasionado, dentre outros fatores, pela facilidade de aquisição que pode favorecer o acúmulo destes nas residências (Dal Pizzol, et al. 2006).

Neste contexto, a dipirona é comumente encontrada em farmácias domiciliares por ser um medicamento de venda livre com custo acessível, além de possuir excelentes propriedades farmacológicas.

A dipirona é um analgésico e antipirético, derivado das pirazolonas, indicada para o tratamento de cefaléias, neuralgias, dores reumáticas, pós-operatórias, bem como para o reestabelecimento da temperatura quando o uso de ácido acetilsalicílico não é recomendado (Rang e Dale, 2007).

Este fármaco possui grande versatilidade de formas farmacêuticas, como comprimidos, supositórios, solução injetável e solução oral, sendo este último de fácil administração e amplo uso em crianças (Knappmann e Melo, 2010; Bricks, 2003).

As soluções orais apresentam facilidade de adesão, administração e adequação da dose ao paciente pediátrico uma vez que possuem flexibilidade na quantidade do fármaco caso este deva ser alterado conforme o peso ou a evolução da doença, permitindo assim que seja administrada a dose adequada de principio ativo (Pinto e Barbosa, 2008).

Entretanto, as soluções possuem maior propensão à degradação quando comparadas a outras formas farmacêuticas devido à alta colisão entre as partículas, resultando então em menor estabilidade física e química quando comparada as demais formulações orais (Florence e Attwood, 2003).

Para se evitar que isto ocorra devem ser tomadas as medidas corretas de armazenamento e preservação, pois a exposição a diversos fatores como a luz, temperatura, umidade e a maneira com que são guardadas influencia diretamente em sua qualidade (Lima, Nunes e Barros, 2010).

Assim, o armazenamento incorreto acarreta em sérios problemas de origem química e física que podem ser invisíveis ao olhar desatento do usuário. Estas alterações podem ocorrer devido ao armazenamento domiciliar, caso realizado de forma inadequada, levando a degradações ou mesmo trocas pela falta da embalagem original, representando um risco ao paciente (Mastroianni, et. al. 2011, Serafim, et. al. 2007).

Diante do exposto o objetivo do presente trabalho foi verificar a qualidade físico-química e microbiológica de soluções orais de dipirona 500 mg/ml armazenadas em farmácias domiciliares.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo foram selecionadas 6 amostras de solução oral de dipirona 500 mg/ml de fabricantes diferentes: 1 de referência, 3 genéricos e 2 similares, denominadas como R1, G1, G2, G3, S1 e S2, respectivamente, todas com o mesmo lote e prazo de validade entre si, adquiridas em uma farmácia comercial da cidade de Cascavel-PR.

Uma amostra de cada fabricante foi separada para a realização dos testes de qualidade pré-armazenamento domiciliar, denominadas R1_{Pré}, G1_{Pré}, G2_{Pré}, G3_{Pré}, S1_{Pré}, S2_{Pré}. As demais amostras foram encaminhadas a 12 domicílios aleatórios atendidos pelo Programa Saúde da Família da cidade de Honório Serpa - PR para armazenamento em residência por um período de cinco meses.

Assim, formaram-se três grupos de cada amostra: Um pré e outros dois pós-armazenamento domiciliar como verificado na tabela I. Indicando residências diferentes para pós-armazenamento 1 e pós-armazenamento 2, respectivamente.

TABELA I – Denominação das amostras

Grupo	Amostras					
Pré armazenamento	R1 _{Pré}	G1 _{Pré}	G2 _{Pré}	G3 _{Pré}	S1 _{Pré}	S2 _{Pré}
Pós-armazenamento 1	R1 _{Pós 1}	G1 _{Pós 1}	G2 _{Pós 1}	G3 _{Pós 1}	S1 _{Pós 1}	S2 _{Pós 1}
Pós-armazenamento 2	R1 _{Pós2}	G1 _{Pós2}	G2 _{Pós2}	G3 _{Pós2}	S1 _{Pós2}	S2 _{Pós2}

As formulações foram analisadas no laboratório de química e microbiologia da Faculdade Assis Gurgacz, em triplicata, utilizando as metodologias descritas na monografia da solução oral de dipirona da Farmacopéia Brasileira V (2010) quanto aos quesitos de pH, densidade, doseamento, teste de gotejamento e segurança biológica.

A determinação do pH foi realizada com peagâmetro modelo B474 previamente calibrado com soluções tampão para ajuste do pH 4 e 7, respectivamente.

Para o teste de gotejamento e densidade utilizou-se balança AX200, de classe I e picnômetro de 5 ml.

O doseamento foi realizado por iodometria com solução de iodo 0,05 M SV padronizada com trióxido de arsênio.

No teste de segurança biológica realizou-se a contagem do número total de microrganismos mesófilos para produtos hidrossolúveis pelo método de superfície e pesquisa de microrganismos patogênicos para *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, empregando-se de controle negativo.

Após o armazenamento domiciliar, aplicaram-se questionários aos participantes com o intuito de verificar a forma de armazenamento e descarte dos medicamentos em suas residências, para isto, o presente estudo passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz, parecer nº 055/2012.

Ao final foi realizado o delineamento estatístico com os parâmetros de média, desvio padrão, coeficiente de variação e teste de significância a partir do teste “t” pareado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Questionários

Os entrevistados pertenciam à faixa etária entre 30 á 80 anos.

Entre os participantes 58,3% relataram a presença de crianças ou idosos na residência, o que pode permitir o acesso destes ao local de armazenamento dos medicamentos, ocasionando riscos de trocas ou intoxicações medicamentosas.

Os resultados obtidos para os locais de armazenamento dos medicamentos em domicílio estão dispostos na Tabela II.

TABELA II - Locais para armazenamento dos medicamentos relatados pelos participantes da pesquisa.

Local de armazenamento	Porcentagem
Quarto	50,0%
• Em cima do armário	33,3%
• Dentro do armário	50,0%
• Na cômoda	16,7%
Cozinha	50,0%
• No armário	50,0%
• Na pia	33,3%
• Em cima da geladeira	16,7%

Dentre os locais de armazenamento relatados pelos participantes, a cozinha aparece em 50% dos questionários, e destes 16,7% o fazem em cima da geladeira, 33,3% na pia e 50% nos armários.

Isto se deve a fácil visualização do medicamento para evitar esquecimentos, contudo, estes locais possuem grande variação de temperatura e umidade devido ao preparo dos alimentos, além do grande fluxo de água e aquecimento, podendo favorecer a deterioração do fármaco.

Devem-se evitar locais como banheiros que apresentam alta umidade, bem como cômodos com intensa temperatura, como é o caso da cozinha, onde são preparados os alimentos, sendo que o aumento de 10°C na temperatura provoca aceleração de duas a cinco vezes a degradação dos fármacos (Figueiredo, Bonacina e Ortiz, 2011; Wells, 2005).

O fabricante é principal responsável por fornecer orientações para o armazenamento de seus produtos, já que cada medicamento possui características específicas de acordo com sua via de administração.

Mastroianni (2011) destaca que os medicamentos devem ser armazenados em local arejado e seguro, sem exposição à luz, calor e umidade, na embalagem original e com o nome, lote e prazo de validade visíveis, o que nem sempre ocorre.

Dos participantes entrevistados 66,6% afirmaram que seguem normas de armazenamento preconizadas pelo fabricante, embora nos locais de armazenamento relatados, como a pia da cozinha, ou em cima da geladeira, as condições ambientais não se encaixam àquelas sugeridas pelo fabricante.

Os locais para descarte dos medicamentos após o vencimento, relatados pelos participantes podem ser verificados na Tabela III.

TABELA III - Locais de descarte para os medicamentos após o vencimento.

Local de descarte	Porcentagem
Lixo comum	58,3%
Vaso sanitário	25,0%
Enterra	8,30%
Devolução no posto de saúde	8,30%

Verifica-se que descarte dos medicamentos após o vencimento nas residências entrevistadas ocorre em 58,3% no lixo comum.

Esta forma de descarte representa riscos já que pode ser alvo de acidentes domésticos com crianças e animais (Figueiredo, Bonacina e Ortiz, 2011).

O lixo comum geralmente é coletado e destinado ao aterro sanitário municipal, localizado no perímetro rural, a céu aberto, sob responsabilidade da prefeitura. Nos arredores existem famílias de moradores que têm acesso ao local, inclusive de crianças e animais domésticos, que possivelmente tem acesso aos medicamentos descartados, tornando-se um risco para a saúde pública, além dos danos ambientais pela formação de resíduos químicos.

O descarte no vaso sanitário como verificado em 25% dos casos e a prática de enterrar (8,3%) também são considerados métodos que podem representar danos ao meio ambiente através de contaminações químicas.

A prática mais adequada é o encaminhamento ao posto de saúde ou ao Agente Comunitário de Saúde (ACS), como relatado por apenas 8,3% dos participantes.

O Projeto de Lei nº 595/11 acrescenta um artigo a Lei nº 5991 de 17 de dezembro de 1973 para dispor sobre o descarte consciente de medicamentos. Esta encontra-se aguardando Parecer da Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável (CMADS), onde será obrigatório às farmácias, drogarias e postos de saúde receber os medicamentos da população, vencidos ou não, encaminhando-os para os respectivos laboratórios que os produziram para que sejam descartados de maneira sustentável e segura (Fenafar, 2012).

No Paraná, através da Lei nº 17211 de 03 de julho de 2012, as farmácias são obrigadas, a manter em local visível e de acesso para toda a população, um local destinado ao descarte de medicamentos fora de uso. Desta forma o estado se adianta às discussões realizadas em âmbito Federal, ao qual pretendem regulamentar que esta prática seja realizada em todo o país. (Paraná, 2012).

Determinação do pH

Os valores obtidos na determinação do pH pré e pós-armazenamento domiciliar estão dispostas na Tabela IV.

TABELA IV - Valores de pH pré e pós armazenamento domiciliar.

	pH ± C.V*(%)					
	R1	G1	G2	G3	S1	S2
Pré	6,57 ± 0,53	6,09 ± 0,17	6,11 ± 0,16	5,54 ± 0,27	6,66 ± 0,85	6,10 ± 0,16
Pós 1	6,63 ± 0,15	6,05 ± 0,40	6,00 ± 0,16	5,48 ± 0,18	7,03 ± 0,41	5,51 ± 0,18
Pós 2	6,72 ± 0,08	5,96 ± 0,59	5,88 ± 1,19	5,39 ± 0,28	5,58 ± 0,17	5,90 ± 0,16

*Coeficiente de variação

A Farmacopéia Brasileira V (2010) preconiza que o pH para soluções orais de dipirona deve variar entre 5,5 a 7,0. As amostras estavam dentro dos limites farmacopéicos, com exceção apenas das amostras G3_{Pós 1} e G3_{Pós 2}.

Entretanto, as amostras R1 sofreram um aumento no valor do pH pós-armazenamento domiciliar. Isto se deve as embalagens destas amostras serem de

vidro, que por sua vez pode liberar álcalis para solução por processo de lixiviação, elevando o pH.

As amostras G1, G2, G3, S2 e S1_{Pré 2}, sofreram uma redução no pH pós-armazenamento, sendo que todas possuíam embalagem plástica de polietileno.

Embalagens de plástico também podem se relacionar com mudanças no pH, principalmente causada por fenômenos como a sorção, que é a adesão de moléculas de soluto sobre a superfície do recipiente, podendo alterar o grau de ionização da solução (Ansel, Popovich e Allen Jr, 2000).

O pH de uma solução relaciona a estabilidade química e a compatibilidade do princípio ativo, sendo que pode favorecer a hidrólise. Quando este valor se afasta da faixa ideal podem ocorrer mudanças na estabilidade do fármaco resultando em um rearranjo eletrônico que reduz a reatividade (Feltrin, 2010).

Manter o pH ideal em uma formulação não é uma tarefa fácil, porém é estabelecida uma faixa de aceitação, a qual o medicamento se manterá viável por mais tempo, ou mesmo pelo período de utilização (Pombal, 2010).

Variações de pH ainda podem provocar alterações na cor, precipitações, odor desagradável, produção de gases, além de degradar tensoativos ou macromoléculas presentes na formulação, bem como, a uma possível alteração na viscosidade (Andrade, et. al. 2005).

Teste de segurança biológica

Os resultados obtidos nos testes de segurança biológica pré e pós-armazenamento domiciliar encontram-se expressas na Tabela V.

Os limites microbianos preconizados pela Farmacopéia Brasileira V (2010) para preparações aquosas de uso oral na contagem total de bactérias aeróbias são de 10^2 UFC/ml, para bolores e leveduras admite-se uma contagem de 10^1 UFC/ml, e para microrganismos patogênicos exige-se a ausência total de crescimento.

TABELA V - Valores médios obtidos nos testes de segurança biológica das amostras pré e pós-armazenamento domiciliar

Amostra	Contagem do número total de microrganismos mesófilos		Pesquisa de microrganismos patogênicos	
	Bactérias Aeróbias (UFC/mL)	Bolores e Leveduras (UFC/mL)	<i>Escherichia coli</i> (UFC/mL)	<i>Staphylococcus aureus</i> (UFC/mL)
R1 Pré	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
R1 Pós 1	5,3x10 ¹	5,3x10 ¹	Ausente	2,0x10 ¹
R1 Pós 2	2,0x10 ²	2,3x10 ¹	Ausente	3,1x10 ²
G1 Pré	Ausente	4,0x10 ¹	Ausente	Ausente
G1 Pós 1	7,0x10 ¹	8,0x10 ¹	Ausente	Ausente
G1 Pós 2	3,9x10 ²	6,0x10 ¹	Ausente	6,6x10 ²
G2 Pré	Ausente	2,9x10 ¹	Ausente	Ausente
G2 Pós 1	5,6x10 ¹	3,0x10 ¹	Ausente	1,6x10 ²
G2 Pós 2	4,6x10 ¹	4,3x10 ¹	Ausente	Ausente
G3 Pré	Ausente	4,6x10 ¹	Ausente	Ausente
G3 Pós 1	1,3x10 ²	7,0x10 ¹	Ausente	1,1x10 ²
G3 Pós 2	7,3x10 ¹	7,3x10 ¹	Ausente	Ausente
S1 Pré	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
S1 Pós 1	3,2x10 ²	5,0x10 ¹	Ausente	Ausente
S1 Pós 2	4,6x10 ²	7,6x10 ¹	Ausente	Ausente
S2 Pré	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
S2 Pós 1	3,7x10 ²	3,6x10 ¹	Ausente	Ausente
S2 Pós 2	1,5x10 ²	8,6x10 ¹	Ausente	Ausente

Pré = Pré armazenamento domiciliar Pós 1 = Pós armazenamento domiciliar 1 Pós 2 = Pós armazenando domiciliar 2

As amostras em questão tratam-se de produtos não estéreis, podendo haver presença de certa quantidade de bactérias aeróbias, bolores e leveduras, desde que dentro dos limites.

Estes produtos são aqueles que admitem carga microbiana limitada, em função da sua utilização. Todavia, embora isentos de esterilidade, devem passar por um controle de qualidade que assegure que os microrganismos presentes na formulação não causarão danos tanto ao produto final como à segurança do paciente, além de que, deve ser isenta de microrganismos patogênicos (Medeiros, et. al., 2007).

Na análise de bactérias aeróbias pré-armazenamento verificou-se que nenhuma das amostras apresentou contagem significativa, fato este que se pode atribuir à ação dos conservantes.

As amostras G1 Pré, G2 Pré, G3 Pré apresentaram presença de bolores e leveduras.

Considera-se que a principal fonte de contaminação do produto acabado ocorre pela equipe de produção, pelas matérias-primas utilizadas na fabricação dos medicamentos, e pelo ar que pode conter esporos de fungos e leveduras que podem contaminar o medicamento no momento da produção.

Em todas as amostras pós-armazenamento houve contaminação por bactérias aeróbias e bolores e leveduras acima dos limites permitidos. Este resultado se atribui ao fato de todas as amostras serem abertas antes do armazenamento.

Após aberto, o medicamento pode sofrer condições adversas ao ambiente, relacionadas à prática de manuseio incorreto, onde, por exemplo, o fechamento inadequado do frasco, o contato da pele com o dispositivo gotejador, e a falta de higiene do usuário podem representar fontes de contaminação.

Condições ambientais como a presença de umidade, temperatura, e pH podem ser favoráveis ao crescimento microbiano além de serem responsáveis pela degradação dos conservantes do produto impedindo que este exerça sua ação no combate as contaminações.

Várias bactérias crescem notoriamente em meios onde o pH encontra-se próximo a neutralidade, entre 6,8 e 7,6. No entanto, alguns microrganismos se desenvolvem em faixas de pH mais ácidas, entre 4,0 e 6,0 como é o caso de fungos e leveduras (Hanlon, 2005).

A presença de carga microbiana elevada pode alterar a estabilidade do produto, e como consequência, ocasionar modificações na eficácia terapêutica e comprometer características físicas essenciais ao seu funcionamento (Andrade, et. al., 2005).

A amostras R1 Pós 1, R1 Pós 2, G1 Pós 2, G2 Pós 1 G3 Pós 1, apresentaram contaminação por *Staphylococcus aureus*.

Este tipo de contaminação é comum ao contato com a pele, vias respiratórias e mucosas de seres humanos saudáveis, já que estes constituem um reservatório natural para o microrganismo. Porém é responsável por vários tipos de infecções simples como espinhas e furúnculos, ou até mais graves como pneumonia, meningite e até septicemia (Silva, et. al., 2009).

Destaca-se ainda que o *S. aureus* cresce em pH próximo a 7,0, com temperatura ótima de 37°C e, resiste a situações extremas como à dessecação e ao frio permanecendo viável por longos períodos.

Além da forma de armazenamento, outro ponto que deve ser levado em consideração é a maneira como ocorre à administração do medicamento. Tratando-se de soluções orais armazenadas em frascos gotejadores, a administração deve ocorrer sem o contato do dispositivo dosador com a pele e mucosas do paciente, assim como com superfícies que podem servir de vetores para a contaminação microbiana.

Em estudo realizado por José et. al. (2007) na avaliação das condições de manuseio e contaminação microbiológica de água boricada para uso oftálmico, verificaram a presença de 26,2% de *Staphylococcus sp.*, sendo que destas, 2,4% eram *S. aureus* nas tampas dos frascos, e 4,8% nas bordas dos frascos.

Resultados semelhantes ao presente estudo foram encontrados por Serafim, et. al. (2007), utilizando amostras de dipirona encontradas em residências da cidade de Araraquara - SP, onde também observaram na análise microbiológica a presença de *S. aureus*, assim como a presença de outros microrganismos patogênicos como *E. coli* e *Salmonella sp.*.

Doseamento

Os resultados obtidos no doseamento pré e pós-armazenamento domiciliar podem ser verificados na Tabela VI

A Farmacopéia Brasileira V (2010) permite para soluções orais de dipirona uma variação de 95% a 110% no teor.

As amostras S1_{Pré} e G1_{Pré} se encontram abaixo dos limites preconizados na análise pré-armazenamento, demonstrando falhas no processo produção e qualidade.

TABELA VI – Valores médios obtidos no doseamento das amostras pré e pós-armazenamento domiciliar

Amostra	Concentração (mg/ml) ± C.V*(%)	Teor (%)
R1 Pré	485 ± 1,81 a	97 a
R1 Pós 1	530 ± 1,22 b	106 b
R1 Pós 2	555 ± 0,47 c	111 c
G1 Pré	440 ± 2,05 a	87 a
G1 Pós 1	577 ± 0,45 b	115 b
G1 Pós 2	562 ± 0,82 c	112 c
G2 Pré	527 ± 0,99 a	106 a
G2 Pós 1	572 ± 1,39 b	114 b
G2 Pós 2	547 ± 0,84 c	110 c
G3 Pré	510 ± 2,23 a	102 a
G3 Pós 1	597 ± 1,17 b	119 b
G3 Pós 2	592 ± 0,44 c	118 c
S1 Pré	450 ± 1,27 a	90 a
S1 Pós 1	507 ± 0,05 b	101 b
S1 Pós 2	527 ± 0,52 c	105 c
S2 Pré	537 ± 0,85 a	107 a
S2 Pós 1	557 ± 0,81 b	112 b
S2 Pós 2	602 ± 0,81 c	120 c

*Coeficiente de variação Pré = Pré armazenamento domiciliar Pós 1 = Pós armazenamento domiciliar 1 Pós 2 = Pós armazenando domiciliar 2

As médias seguidas por letras iguais nas colunas não diferem estatisticamente entre si, pelo teste T pareado de Student a 95% de confiança.

Verificou-se também um aumento na concentração de principio ativo em todas as amostras pós-armazenamento, algumas acima do limite farmacopéico de 110%.

A partir do teste significância “t” pareado a 95% de confiança, utilizado para comparar as médias obtidas no doseamento pré e pós-armazenamento domiciliar é possível confirmar que todas as amostras analisadas apresentaram diferença significativa.

Um fator relacionado a este resultado é a embalagem do medicamento, principalmente tratando-se da embalagem primária, ou seja, aquela que está em contato direto com o produto.

Das 6 amostras analisadas, 5 possuíam embalagens de plástico, sendo que esta favorece a permeabilidade a gases atmosféricos e vapor úmido; lixiviação dos constituintes do recipiente para o conteúdo; sorção dos fármacos para o recipiente; passagem da luz; alterações da própria embalagem em função do tempo de armazenamento (Ansel, Popovich e Allen Jr, 2000).

A permeabilidade é a penetração da solução pela embalagem se difundindo para o ambiente. Diferentemente da porosidade que é caracterizada por pequenos orifícios ou rachaduras presentes no plástico, as quais permitem a troca de gases e vapor úmido da solução com o meio externo.

Formas farmacêuticas líquidas armazenadas em embalagens plásticas sujeitas à permeabilidade tendem a sofrer perda de soluto (princípio ativo) ou de solvente (veículo) para o ambiente podendo causar modificações na concentração do medicamento (Ansel, Popovich e Allen Jr, 2000). Fato este, que pode explicar as alterações dos princípios ativos das amostras em questão.

Temperaturas muito altas como em proximidades de fogões, micro-ondas, ou em exposição a lâmpadas e ao sol podem favorecer estas condições, bem como o clima tropical como é verificado na região onde os medicamentos foram armazenados.

O armazenamento incorreto pode expor o medicamento a temperatura, luz e umidade que são determinantes para que a eficácia do fármaco não seja perdida ou alterada (Figueiredo, Bonacina e Ortiz, 2011).

Alguns locais de armazenamento favorecem a umidade, sendo que algumas embalagens podem ser permeáveis, principalmente tratando-se de frascos plásticos que contém tampas rosqueáveis, devido à aparência de estarem hermeticamente fechadas, ressaltando que tanto o ganho como a perda de umidade pelo produto pode ser prejudicial (Dean, 2005).

A temperatura também se torna relevante, já que pode representar tanto aceleração de reações como a hidrólise, como uma possível evaporação, que combinada a condições de umidade excessiva e mudança brusca de temperatura produzirá a formação de gotículas, assim, favorecendo a contaminação microbiológica (Dean, 2005; Florence e Atwood, 2003).

A embalagem deve proteger o produto de condições climáticas e/ou ambientais que podem alterá-lo em diversos aspectos. Tais condições estão presentes nos vários locais onde o armazenamento ocorre, como banheiros, cozinhas, exposição a lâmpadas, aquecedores, entre outros.

Desta forma, o rigor quanto à qualidade dos medicamentos não envolve somente aspectos ligados à formulação, mas sim a um todo, incluindo a embalagem, que é responsável por acondicionar, proteger, informar e atender a funcionalidade

do mesmo, além de que em alguns casos a mesma faz parte da administração do fármaco (Gomes e Souza, 2006).

De acordo com Pugens, Donaduzzi e Melo (2008), desvios na qualidade dos medicamentos podem causar sérios riscos à saúde dos pacientes, tornando-se um problema de saúde pública. Desta forma, a variação no teor de fármacos comercializados, verificada em diversos estudos, demonstra a não conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Em estudo semelhante realizado por Camargo, Sá e Nogueira (2011) ao analisar amostras de dipirona gotas de referência, genérico e similar, verificaram que todas as amostras se encontravam com teor dentro dos limites especificados pela Farmacopéia Brasileira, porém enfatizam que o resultado ideal seria que todas estivessem o mais próximo possível de 100%.

Em contrapartida, Serafim et. al. (2007) ao analisar amostras contendo dipirona encontradas em residências na cidade de Araraquara – SP verificaram perda de 42,6% de teor quando comparados às amostras controle, atribuindo este resultado a manipulação domiciliar incorreta.

Teste de gotejamento

Na Tabela VII é possível verificar os valores encontrados no teste de gotejamento e densidade pré e pós-armazenamento domiciliar.

A Farmacopéia Brasileira V (2010) preconiza que o valor para o teor de princípio ativo pelo número de gotas deve estar entre a faixa de 85% a 115%, desta forma observa-se que as amostras G2_{Pré}, G3_{Pré}, S1_{Pré} foram reprovadas no teste de gotejamento pré-armazenamento domiciliar.

Nos valores para o teste de gotejamento pós-armazenamento, observa-se que as amostras G1_{Pós 1}, G1_{Pós 2}, G2_{Pós 1}, S2_{Pós 1} e S2_{Pós 2}, encontram-se acima do intervalo permitido pela Farmacopéia Brasileira V (2010).

Todos os fabricantes analisados possuíam nas bulas a equivalência em gotas por mililitro do medicamento (1 mL = 20 gotas), porém nas amostras que apresentaram teor maior do que o limite aceitável considera-se como um risco ao usuário, o qual irá administrar uma dose maior do que a necessária.

TABELA VII - Teste de gotejamento e densidade das amostras pré e pós-armazenamento domiciliar.

Amostra	Nº Gotas/mL ± C.V*(%)	Teor (%) pelo nº gotas	Densidade (g/ml) ± C.V*(%)
R1 Pré	19,4 ± 0,72	100	1,148 ± 0,08
R1 Pós 1	18,4 ± 0,54	115	1,165 ± 0,04
R1 Pós 2	19,4 ± 0,05	114	1,150 ± 0,11
G1 Pré	17,5 ± 0,57	100	1,144 ± 0,71
G1 Pós 1	17,9 ± 0,56	128	1,146 ± 0,07
G1 Pós 2	18,5 ± 0,54	121	1,155 ± 0,63
G2 Pré	17,5 ± 0,88	120	1,128 ± 0,11
G2 Pós 1	16,4 ± 0,60	139	1,134 ± 0,05
G2 Pós 2	18,9 ± 0,52	115	1,125 ± 0,22
G3 Pré	28,2 ± 0,25	72	1,183 ± 0,09
G3 Pós 1	20,7 ± 0,48	115	1,184 ± 0,12
G3 Pós 2	21,1 ± 0,47	112	1,186 ± 0,52
S1 Pré	29,6 ± 0,02	55	1,163 ± 0,45
S1 Pós 1	21,1 ± 0,33	96	1,174 ± 0,03
S1 Pós 2	20,0 ± 0,76	105	1,164 ± 0,05
S2 Pré	19,2 ± 0,36	111	1,175 ± 0,32
S2 Pós 1	18,6 ± 0,53	119	1,187 ± 0,08
S2 Pós 2	18,7 ± 0,54	139	1,189 ± 0,06

*Coeficiente de variação. A quantidade declarada pelos fabricantes corresponde a 20 gotas/mL

Pré = Pré armazenamento domiciliar Pós 1 = Pós armazenamento domiciliar 1 Pós 2 = Pós armazenando domiciliar 2

As formas farmacêuticas líquidas administradas em gotas são de difícil uniformização, visto que dependem de diversos fatores como a densidade, a viscosidade, o ângulo no qual será gotejado e o orifício do dispositivo dosador, em decorrência disto, quando se deseja uma dosagem exata, vários prescritores optam por outras formas farmacêuticas com menor variação (Alcantara, Virtuoso e Oliveira, 2007).

Mudanças no pH de soluções podem se correlacionar com a mudança na viscosidade do líquido, possibilitando ainda, modificações na solubilidade e cristalização (Florense e Atwood, 2003).

A deposição de cristais sobre o dispositivo dosador pode influenciar na quantidade e no tamanho das gotas que passam pelo orifício do gotejador.

A influência da embalagem sobre as soluções também deve ser levada em consideração, sendo que apenas um dos fabricantes analisados possuía frasco de vidro, e o restante, todos de polietileno, o que determina a necessidade de aplicação de certa pressão sobre o frasco para que o líquido escoe, bem como da posição a que este é exposto, que deve ser impreterivelmente em um ângulo de 90°.

Outra influência sofrida é a temperatura a que a embalagem é exposta no local de armazenamento podendo ocorrer a descalibração do dispositivo dosador, além de proporcionar maior chance de evaporação ocasionando a precipitação de cristais.

Alcantara, Virtuoso e Oliveira (2007) realizaram a avaliação de frascos gotejadores de diferentes marcas de diclofenaco resinato, e obtiveram como resultado que 5 das 10 marcas analisadas apresentaram problemas relacionados a dosagem, observando que a maioria apresentou problemas de superdosagem.

Desta forma, concluíram que não há uma correta padronização, já que apesar da posologia em gotas ser a mesma para todos os fabricantes, a quantidade em miligramas por dose não corresponde ao especificado nas bulas destes medicamentos.

A qualidade de um medicamento é uma característica imprescindível para que este atenda os atributos que lhes são conferidos, não somente comerciais, mas também de caráter moral, ético e legal (Camargo, Sá e Nogueira, 2011).

Entretanto, o aprimoramento do controle de qualidade de medicamentos surgiu apenas após o aparecimento de desvios de qualidade após a comercialização (Corrêa, 2003).

Como estabelecimentos de saúde não estão aptos a realizar ensaios de qualidade, a única coisa que podem fazer é garantir que o armazenamento seja feito de forma correta mantendo a integridade físico-química e microbiológica desses produtos (Gil, 2010).

Desta forma, a qualidade envolve fatores não somente relacionado à sua fabricação, mas também a fatores externos que determinam a estabilidade seja mantida no contato com o paciente, ou seja, as condições a que este produto será exposto após a comercialização, de maneira a preservar a eficácia e segurança pré-determinadas (Knappmann e Melo, 2010).

A estabilidade pode ser definida como a extensão em que os produtos se mantêm, dentro dos limites especificados e dentro do prazo de validade, nas formas de armazenamento e uso, com as mesmas características que possuía no momento em que foi fabricado (Ansel, Popovich e Allen Jr, 2000).

No desenvolvimento dos medicamentos são realizados testes de estabilidade acelerada e de longa duração que tem a função de determinar o prazo de validade e recomendar as condições em que os produtos podem ser conservados, como o

material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte, devendo garantir a identidade, efetividade, potência, pureza e inocuidade por todo o tempo de utilização (Leite, 2005).

O teste de estabilidade acelerada consiste na exposição do produto a condições extremas de armazenamento e estocagem para acelerar a degradação química e física dos produtos. Já o teste de estabilidade de longa duração é utilizado para verificar as características físicas, químicas e microbiológicas sob condições ideais de armazenamento (Silva, et. al. 2009).

A exposição dos medicamentos a diversos fatores e a maneira com que são armazenados influencia diretamente em sua qualidade. Sendo assim, estes produtos se mantêm estáveis quando são tomadas as medidas corretas de armazenamento e preservação (Lima, Nunes e Barros, 2010).

Para que um medicamento se mantenha viável no mercado deve-se seguir normas estabelecidas pelo fabricante, que devem ser claras e de fácil entendimento, tanto para o estabelecimento de saúde que o receberá, como para o paciente em domicílio, como manter a bula e a embalagem original, em temperatura ambiente entre 15 e 30°C, ao abrigo da luz e umidade (Camargo, Sá e Nogueira, 2011).

CONCLUSÃO

Verificou-se que após o armazenamento domiciliar todas as amostras analisadas, apresentaram um aumento da concentração do princípio ativo, alterações no gotejamento, bem como a contaminação microbiana acima dos limites aceitáveis.

Diferente de outros artigos, o presente estudo demonstrou um aumento na concentração do teor de princípio ativo pós-armazenamento.

O armazenamento de medicamentos nas residências pode representar riscos, seja pelas alterações físico-químicas ou microbiológicas resultantes, ou pela formação de compostos tóxicos, alergênicos ou irritantes provindos da degradação.

Tratando-se de soluções orais, este armazenamento deve ser realizado cuidadosamente, principalmente por que esta prática não deve se estender além do tempo de tratamento, já que estas são favoráveis ao crescimento de microrganismos pela intensa atividade de água, além de serem mais propícias a degradações quando comparadas a outras formas farmacêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANTARA, S.; VIRTUOSO, G.K.; OLIVEIRA, S.M.; **Avaliação dos frascos de conta-gotas de diferentes marcas de diclofenaco resinato comercializados no mercado brasileiro.** Universidade Federal do Paraná. ACD. Vol 8. 2007

ANDRADE, F.R.O.; SOUZA, A.A.; ARANTES, M.C.B.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F.; Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia.** Vol. 2(2), 38-44, 2005.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V.; **Farmacotécnica:** Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo. Premier. 2000

CAMARGO, C.F.A.; SÁ, V.B.; NOGUEIRA, L.G.; **Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO.** II Seminário de Pesquisas e TCC da Faculdade União dos Goyazes. 2011.

CORRÊA, J.C.V.; **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz.** Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciência Farmacêuticas. 2003.

DAL PIZZOL, T.S.; PICCOLI, A.; BRUGNERA, Q.; SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; Análise dos Estoques Domiciliares de Medicamentos Essenciais no Sul do Brasil. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, 2006.

DEAN, D.; Embalagens e acondicionamento in: AULTON, M.E.; - **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2ª ed. Porto Alegre. Artmed. 2005

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5ª ed. (FBV). São Paulo: Ateneu, 2010.

FELTRIN, R.; **Controle de qualidade de produto acabado e avaliação de possíveis incompatibilidades medicamentosas da mistura de brometo e ipratrópio e bromidrato de fenoterol em soluções para inalação.** UNESC. Dissertação de mestrado. 2010

FENAFAR. **Comissão aprova regras para descarte de medicamentos.** Federação Nacional do Farmacêuticos. São Paulo: 2012.

FIGUEIREDO, M.C.; BONACINA, C.M.; ORTIZ, F.T.; **Armazenagem de medicamentos em domicílios pelos moradores do bairro figueirinha, em Xangri-lá, RS.** 2011. Disponível em:

<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/35597/000794356.pdf?sequence=1>> Acesso em 10 março 2012.

FLORENSE, A.T.; ATWOOD, D.; **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo. EdUSP. 2003

GIL, E.S.; **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3. ed. São Paulo. Pharmabooks, 2010.

GOMES, B.J.L.; SOUZA, C.G.; **Utilização de materiais de embalagem na indústria farmacêutica: estudo exploratório do uso de vidro ou PET em frascos de xarope**. XXVI ENEGEP - Fortaleza, CE, Brasil, 2006.

HANLON, G.; Fundamentos em microbiologia. in: AULTON, M.E.; - **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre. Artmed. 2005

JOSÉ, A.C.R.; BRANCO, B.C.; OHKAWARA, L.E.; YU, M.C.Z.; LIMA, A.L.H.; Uso ocular de água boricada: condições de manuseio e ocorrência de contaminação. **Arq Bras Oftalmol**. 70 (2): 201-7. 2007.

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 & Saúde Coletiva**, 2010.

LEITE, E.G.; **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. UFRS. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Dissertação de mestrado. Porto Alegre, 2005.

LIMA, G.B.; NUNES, L.C.C.; BARROS, J.A.C.; Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010.

MASTROIANNI PC, LUCCHETTA RC, SARRA JR, GALDURÓZ JCF. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. **Revista Panamaense de Salud Publica**. 2011.

MEDEIROS, A.C.D.; PORTO, K.L.; PAIVA, A.V.R.; PROCÓPIO, J.V.V.; Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. **Revista Biologia e Farmácia**. Vol. 01; n 01; 2007.

PARANÁ. **Lei nº 17211 de 03 de julho de 2012**. Dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos. Curitiba: 2012.

PINTO, S.; BARBOSA, C.M.; Medicamentos Manipulados em Pediatria: Estado Actual e Perspectivas Futuras. **ArquiMed**. Vol. 22, Nº 2/3. 2008.

POMBAL, R.S.L.; **Estabilidade e Controle de Qualidade dos Medicamentos Manipulados**. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto 2010

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B.; Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Rev. Elet. Farm.** Vol. V (1), 32-45, 2008.

RANG e DALE. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SERAFIM, E.O.P.; DEL VECCHIO, A.; GOMES, J.; MIRANDA, A.; MORENO, A.H.; LOFFREDO, L.M.C.; SALGADO, H.R.N.; CHUNG, M.C.; Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, 2007.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM NETO, P.J.; Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**; 30 (2): 129-135.; 2009.

WELLS, J.; Pré-formulação farmacêutica: as propriedades físico-químicas dos fármacos. In: AULTON, M.; **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2005.

ANEXO - NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Forma de apresentação de manuscritos:

- **Estrutura**

Cabeçalho: constituído por: Título do trabalho, que deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho; Autor (es) por extenso, indicando a(s) instituição (ões) a(s) qual (is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar na margem esquerda do texto e logo após a filiação.

Resumo: deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras.

Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica. Observar o limite máximo de 6(seis) unitermos.

Resumo em português: deve ser apresentado junto ao resumo em inglês e ser antecedido do título do artigo em português. O conteúdo deve e acompanhar o resumo em inglês.

Unitermos em português: devem acompanhar os unitermos em inglês e estar abaixo do Resumo.

Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, nos quais tais revisões tenham sido apresentadas.

Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em

humanos e em animais devem, obrigatoriamente, fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

Resultados e Discussão: deverão ser apresentados de forma concisa e em ordem lógica. Tabelas ou figuras, quando possível, devem substituir o texto, na apresentação dos dados. Sempre que pertinente, fornecer as faixas, desvios padrão e indicar as significâncias das diferenças entre os valores numéricos obtidos. A discussão deve se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, relacionar sua significância em relação a trabalhos anteriores da área. Especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos devem ser evitadas. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

Conclusões: quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

Agradecimentos: devem constar de parágrafo à parte, antecedendo as referências bibliográficas, e ser compatíveis com as exigências de cortesia e divulgação.

Referências bibliográficas: devem ser organizadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores. **A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Para exemplos, consultar o site www.bcq.usp.br.**

- **Apresentação dos originais:**

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço 1,5), utilizando o programa Word for Windows. Os trabalhos, acompanhados de carta de encaminhamento assinada por todos os autores, devem ser enviados, apenas por via eletrônica.

- **Informações Adicionais:**

Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo, seguidas do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão et al. Caso haja mais de uma citação com mesmos autores e mesmo ano de publicação, diferencia-las com letras minúsculas junto ao ano.

Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser também, apresentados em arquivos separados e digitalizadas em formato TIF ou JPG com resolução de 300 dpi. **Cada fascículo da BJPS reproduzirá, na capa, figura escolhida de um dos trabalhos.** As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas apenas no título ou na legenda, respectivamente. Legendas e títulos devem acompanhá-las nos arquivos separados, assim como no texto.

Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.