

ESTUDO SOBRE A ESTABILIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO DA DIPIRONA SÓDICA

STUDY ON THE STABILITY OF THE ACTIVE PRINCIPLE OF SODIUM DIPYRONE

BRUNA TALIA FERREIRA RODRIGUES¹, KELVIN ALVES NAZARÉ¹, ESTER LOUZADA FERNANDES¹, MARIA ELOÍSA DA SILVA ARAÚJO¹, WILLIAM ARGOLO SALIBA^{2*}

1. Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP); 2. Professor do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP)

* Faculdade Única de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-799. 8000381@unicaipatinga.com.br

Recebido em 25/06/2021. Aceito para publicação em 04/08/2021

RESUMO

A dipirona sódica é um princípio ativo de drogas com propriedades terapêuticas analgésicas, anti-inflamatórias e antitérmicas. É largamente utilizado pelos brasileiros devido ao seu fácil acesso e sua ampla aceitabilidade, além de ser isento de prescrição médica. Este fármaco é classificado como anti-inflamatório não esteroide e não-opioide, e pode ser encontrado na forma de comprimidos, supositórios, injetáveis, gotas e cápsulas. Dentre as várias formas de administração do medicamento, a líquida é uma das mais utilizadas, pois possui uma ótima biodisponibilidade devido sua extensão e a velocidade em que seu grupamento terapêutico é absorvido. Portanto, é de suma importância que todo o processo de manutenção e avaliação da estabilidade do medicamento seja realizado, preservando seu princípio ativo e prevenindo possíveis efeitos adversos. Diante deste contexto, este trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre os fatores que afetam a estabilidade da dipirona sódica, bem como apresentar o método analítico volumétrico utilizado para quantificar essa molécula em medicamentos. Considerando a utilização em larga escala da dipirona sódica no Brasil, este estudo demonstrou a importância de se realizar análises de estabilidade desse fármaco, para verificar a influência de fatores ambientais como temperatura, luz e agentes oxidantes na degradação do princípio ativo.

PALAVRAS-CHAVE: Dipirona sódica; analgésico não opioide; terapêutico.

ABSTRACT

Sodium dipyrone is an active drug ingredient with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic therapeutic properties. It is widely used by Brazilians due to its easy access and wide acceptability, in addition to being free of medical prescription. This drug is classified as a non-steroidal and non-opioid anti-inflammatory and can be found in the form of tablets, suppositories, injectables, drops and capsules. Among the various forms of drug administration, the liquid is one of the most used, as it has excellent bioavailability due to its extension and the

speed at which its therapeutic group is absorbed. Therefore, it is extremely important that the entire process of maintenance and assessment of the stability of the drug is carried out, preserving its active principle and preventing possible adverse effects. Given this context, this work aimed to carry out a literature review on the factors that affect the stability of sodium dipyrone, as well as to present the volumetric analytical method used to quantify this molecule in medicines. Considering the large-scale use of sodium dipyrone in Brazil, this study demonstrated the importance of carrying out stability analyzes of this drug to verify the influence of environmental factors such as temperature, light and oxidizing agents on the degradation of the active ingredient.

KEYWORDS: Dipyrone; non-opioid analgesic; therapeutic.

1. INTRODUÇÃO

A dipirona sódica é um princípio ativo de drogas com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antitérmicas. Este fármaco é largamente utilizado pelos brasileiros devido ao fácil acesso e sua ampla aceitabilidade¹. Classificado como anti-inflamatório não esteroide e não-opioide, pode ser encontrado em forma de comprimidos, supositórios, injetáveis, gotas e cápsulas².

Estudos destacam que aproximadamente 80% da população faz uso de algum medicamento com atividade analgésica, sem prescrição médica. De forma geral, dentre esses 80%, houveram poucos relatos de dor leve, sendo 61,5% queixas de dor moderada ou intensa³.

Com base nestes dados, dada a proporção em que o fármaco é utilizado, torna-se relevante discutir sobre os efeitos adversos e os fatores de degradação capazes de deteriorar e modificar propriedades presentes no medicamento⁴.

A estabilidade farmacológica é definida como a capacidade de um fármaco em manter suas propriedades físicas, microbiológicas, químicas, e terapêuticas dentro dos valores especificados, durante todo o prazo de validade do medicamento⁵.

A avaliação da estabilidade da dipirona sódica visa garantir a qualidade e integridade com relação ao estado

físico, químico, terapêutico, microbiológico, toxicológico e do condicionamento, uma vez que, tal instabilidade pode ocasionar a perda do efeito terapêutico ou a formação de produtos de degradação tóxicos. De tal forma, a necessidade de um acompanhamento da qualidade do fármaco busca garantir aos usuários uma maior segurança e reprodutibilidade, dentro de sua vigência, por meio de estudos e análises comprovadas⁶.

Diante deste contexto, este trabalho se propõe a realizar uma revisão bibliográfica sobre a análise da estabilidade do princípio ativo da dipirona sódica, bem como apresentar o método utilizado para realizar tal verificação.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura referente a análise da estabilidade do princípio ativo da dipirona sódica. Para a confecção do trabalho foram utilizados artigos científicos dispostos nas bases de dados: *SciELO*, *Pubmed* e *Google Acadêmico*. As palavras chaves utilizadas foram: dipirona, estabilidade, princípio ativo e método titulométrico. Foram utilizados artigos disponíveis online em texto completo, publicados entre os anos de 2010 e 2021, em idioma inglês e português. Além destes, informações dispostas no site da Organização Mundial da Saúde consideradas relevantes para o estudo foram utilizadas, mesmo que o ano de publicação fosse inferior à 2010. Os artigos foram selecionados de acordo com a relevância para o presente estudo. Em seguida foram agrupados por assunto, e posteriormente, ocorreu a construção da revisão de literatura.

3. DESENVOLVIMENTO

A dipirona sódica (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-etilaminometanossulfônico) também nomeada como noramidopiriniometanossulfonato sódico, é um analgésico não opioide, antipirético, espasmolítico e derivado da família das pirazolonas. Possui massa molar igual a 351, 37g.mol⁻¹, e sua fórmula estrutural está representada na Figura 1.⁷

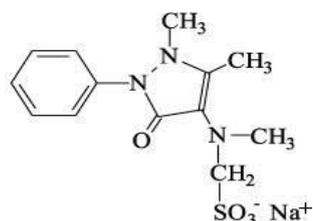


Figura 1. Fórmula estrutural da dipirona sódica. **Fonte:** Isquibola G, Rodrigues EC, 2019⁷

Farmacocinética e Farmacodinâmica da Dipirona

Conforme apresentado na Figura 2, a dipirona contém os metabólitos 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-acetil-amino-antipirina (4-AAA) e 4-formilamino-antipirina (4-FAA). Quando ingerida pela via oral, a mesma sofre uma hidrólise não enzimática gerando o metabólito 4-

metil-amino-antipirina (4-MAA). Logo em seguida, a molécula de 4-MAA é desmetilada no fígado, obtendo-se como produto a 4-amino-antipirina (4-AA). O metabólito 4-formil-amino-antipirina (4-FAA) é obtido pela oxidação da molécula de 4-metil-amino-antipirina.⁸

A interação do composto 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) com a molécula 4-amino-antipirina (4-AA) resulta no efeito analgésico da dipirona. Os metabólitos são excretados através dos rins, contudo não se unem totalmente às proteínas plasmáticas. Devido a inibição da biossíntese de prostaglandinas (PGs) em níveis de ciclooxigenases (COXs), por meio dos metabólitos 4-MAA e 4-AA, a especificidade anti-inflamatória da dipirona sucede sobre o ácido araquidônico⁸.

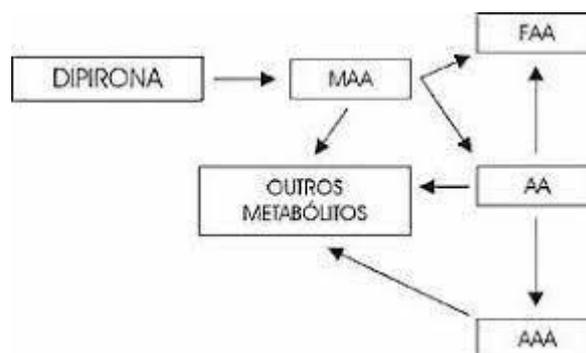


Figura 2. Biotransformação da dipirona. **Fonte:** Guimarães *et al.* 2019⁹.

A farmacocinética do medicamento quando administrado por via endovenosa, elevam os níveis plasmáticos da droga, visto que cerca de 58% do fármaco se fixa em proteínas plasmáticas. O efeito esperado após a administração acontece em torno de 30 a 60 minutos, tempo em que o medicamento inicia o seu efeito, com uma durabilidade de 4 a 6 horas no organismo. A biotransformação dos seus metabólitos ativos ocorre pelas células hepáticas. A figura 3 representa a farmacocinética geral dos fármacos¹⁰.

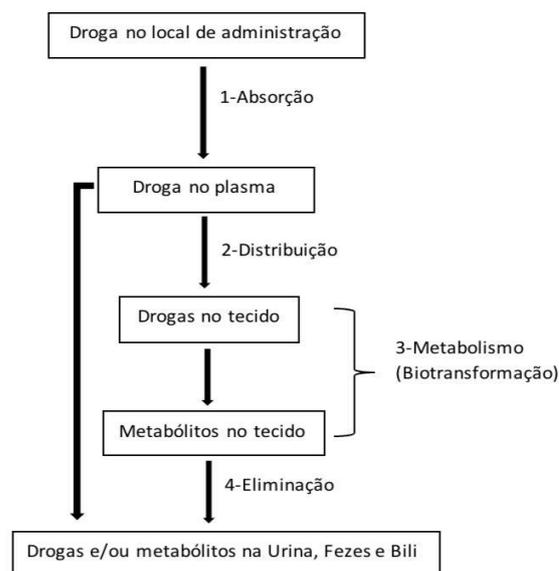


Figura 3. Farmacocinética dos fármacos. **Fonte:** Caldas MBB, 2017¹¹

Seus efeitos analgésicos estão correlacionados com os níveis de concentrações dos metabólitos ativos MAA e AA, que se associa com o efeito periférico e central pelo sinergismo peptidérgico, antagonismo glutaminérgico e serotoninérgico. A ação anti-inflamatória ocorre quando há um bloqueio das COXs, diminuindo a síntese de PGs e da NO-sintase que interferem na produção das citocinas pro-inflamatórias e redução de radicais superóxidos¹⁰.

O mecanismo de ação do fármaco se baseia na inibição que acontece na própria síntese das prostaciclina e prostaglandinas, possuindo sensibilidade aos nociceptores. A inibição dos tromboxanos, da ciclooxigenase e suas isoformas, quando associadas, atuam regulando a resposta do organismo em relação a lesão, dor, inflamação e hiperemia. Este processo pode acontecer no (SNC) Sistema Nervoso Central e (SNP) Sistema Nervoso Periférico¹².

A inibição de COX-1 é resultante de vários efeitos fisiológicos, dentre eles, podemos citar os efeitos gastrointestinais e homeostase vascular. Já a COX-2 é responsável pelos processos inflamatórios no organismo, interligada à produção das prostaglandinas. Tal processo resulta nos efeitos antitérmicos, analgésicos e anti-inflamatórios característicos¹³.

Dentre as várias formas de administração do medicamento, a líquida é uma das mais utilizadas devido sua biodisponibilidade, ou seja, a extensão e a velocidade na qual o fármaco é absorvido. Sua desvantagem está no fato de que, a forma líquida tem seu prazo de decomposição mais rápido, contribuindo para a perda gradativa do princípio ativo¹³.

Medicamento Genérico, Referência e Similar

No Brasil, não existem restrições ao uso da dipirona, e atualmente, aproximadamente 125 marcas comercializam o seu princípio ativo. Cerca de 51 delas são os chamados monofármacos, 3 são as magnesianas, e 71 comercializam a dipirona associada à outra droga, os nomeados medicamentos compostos. Estes medicamentos podem ser classificados em três grandes grupos, sendo eles os genéricos, referência e os similares³.

Os medicamentos do grupo de referência são aqueles que após a formulação e aprovação clínica por meio de ensaios que avaliam a toxicidade e ação terapêutica, são registrados junto ao órgão federal e pela vigilância sanitária. Nestes casos trata-se de uma descoberta, e o laboratório desenvolvedor recebe o direito de patente por 20 anos sobre o fármaco. Geralmente, só depois do vencimento da patente é que o princípio ativo pode ser produzido por outros fabricantes¹⁴.

A lei 9.787 de 1999 se baseia na nova política dos medicamentos genéricos, que objetiva: estimular a variedade e concorrência no oferecimento dos medicamentos, resultando na melhoria da oferta do mesmo em relação aos custos, garantindo uma maior acessibilidade a toda população¹³. Todavia, deve-se assegurar o direito à saúde, garantindo a qualidade e

segurança das condições estruturais, técnicas e higiênicas, certificadas por órgão competente¹⁵.

Os similares também possuem o mesmo princípio ativo, via de administração, concentração farmacológica, posologia e indicação terapêutica do medicamento referência registrado na ANVISA. Diferenciando somente nas características relativas à forma, tamanho, prazo de validade, embalagem do produto e especificação da marca em seu excipiente¹.

Ocorreu uma evolução na instrução normativa que estabelece requisitos para estudos da equivalência farmacêutica antes de sua chegada ao mercado final. Em 30 de dezembro do ano de 1994 foi revogada pela RDC 157 de 2002, a exigência de que todos os fármacos de origem similar se submetam a análise da biodisponibilidade relativa¹⁴.

De forma geral, tanto os genéricos, como os similares e referências são submetidos à uma série de ensaios afim de assegurar sua qualidade e segurança terapêutica¹⁵. Todo esse processo de análise da equivalência farmacêutica, espectroscopia de ultravioleta, peso médio, colorimetria, doseamento do fármaco e avaliação da estabilidade ocorrem afim de identificar e prevenir alterações que venham afetar a qualidade da matéria prima¹⁶.

Efeitos Adversos da Dipirona

A reação adversa é estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como qualquer consequência prejudicial ou indesejável, não intencional, apresentada ao longo do tratamento medicamentoso. Neste sentido, as reações adversas mais comuns da dipirona são vômitos, náuseas, edema e a agranulocitose (acentuada redução dos granulócitos). Esta última por sua vez ganhou repercussão mundial, fazendo com que a dipirona deixasse de ser comercializada em vários países da Europa e nos EUA⁸.

Todavia, além disto, também podem ocorrer outras discrasias sanguíneas, como anemia aplástica e trombocitopenia. Exames laboratoriais podem apresentar alterações, tais como uma redução na contagem de neutrófilos (inferior a 500/microlitro), reticulócitos inferiores a 1%, e plaquetas com valores inferiores a 20.000/microlitro⁸.

Dentre as reações adversas mais graves, pode-se citar a hepatite, nefrite intersticial, pneumonite, alveolite e doenças cutâneas como Lyelle Stevens-Johnson (doença responsável por provocar lesões direcionadas à pele e mucosas, que podem ser desencadeadas por alergia ao fármaco)⁶.

Os efeitos adversos podem ser classificados por diferentes critérios, que se agrupam em reações do grupo A e grupo B. As reações do tipo A são ocasionadas pelo efeito farmacológico provocado pela administração de doses excessivas. Já a do tipo B, estão relacionadas às propriedades farmacológicas comuns, independente da dose, com maior frequência em pacientes susceptíveis. Esta classificação pode ser estendida e denominada também por aquelas que vão depender da dose e do intervalo entre as administrações, geralmente observadas de forma tardia¹⁷.

A intoxicação aguda pelo uso indiscriminado da dipirona pode decorrer de um único contato com o fármaco, de forma imediata ou após alguns dias¹⁸. Já a toxicidade crônica, ocorre após a exposição prolongada de doses cumulativas da droga, variando de três meses a alguns anos. Além disto, indivíduos com quadro de insuficiência renal ou disfunção hepática podem apresentar reações mais severas ao medicamento, especialmente devido à dificuldade de eliminação do fármaco¹⁹.

Diversos são os fatores que contribuem para tal desfecho, tais como a idade, alimentação, doenças preexistentes e alergia ao princípio ativo da droga¹⁷.

Estabilidade da Dipirona

Para a Farmacopeia Americana (USP 29), a estabilidade é definida como o período em que um produto retém, no limiar especificado, e durante todo o seu período de utilização e armazenamento, as características e propriedades que o produto possuía no momento da sua fabricação⁵.

De tal modo, a análise de estabilidade está entre os mais importantes e indispensáveis estudos a serem realizados para garantir a qualidade e integridade com relação ao efeito físico, químico, terapêutico, microbiológico, toxicológico e o condicionamento dentro dos valores especificados. Os fatores primordiais que podem sensibilizar sua estabilidade são: umidade, aumento de temperatura (deve ser mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C), contaminação microbiológica, luz, substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, composição da forma farmacêutica e até mesmo propriedades das embalagens⁶.

A monitorização da estabilidade tende a garantir a qualidade do produto até à data de validade final, atentando-se para a segurança clínica e preservação do princípio ativo²⁰.

As possíveis alterações que podem acometer os medicamentos se dividem em dois grupos. O grupo pertencente às influências provocadas pelo ambiente, como temperatura, umidade, luz e gases. E o grupo das interações consideradas provenientes dos fármacos, como excipientes ou adjuvantes, aceleradas pelo pH, recipientes e impurezas do meio².

A especificação do pH, teor, aspecto e densidade, determinado pela Farmacopéia Brasileira IV refere-se a valores de acordo com a tabela 4.²¹

Tabela 4. Especificação dipirona sódica. Fonte: Silva et al 2011²¹.

Tipo de análise	Resultados
Aspecto	Levemente amarelado
Teor	95,0% a 110,0%
pH	5,5 a 7,0
Densidade	Valor informativo

Sua estabilidade pode ser afetada por vários processos considerados destrutivos, como a hidrólise. Neste processo, as moléculas de água interagem com o princípio ativo criando novos produtos com composição química distinta. Vale ressaltar que o processo de hidrólise é considerado uma das principais causas recorrentes de decomposição³.

Outra reação que afeta a estabilidade do fármaco é a oxidação, que culmina na destruição de diferentes tipos de moléculas, resultando em alterações das características organolépticas do fármaco⁴.

De tal forma, algumas reações que podem provocar alterações na estabilidade da dipirona sódica são apresentadas a seguir:

Alteração por fotólise: A fotossensibilidade depende dos fatores intrínsecos do próprio produto, tornando-se importante para sua composição, com relação ao seu princípio ativo ou excipiente empregado no mesmo. A reação de fotólise se inicia logo após a absorção da radiação eletromagnética recorrente²².

Alteração por hidrólise: A água é um dos principais catalisadores em reações de degradação. Muitos medicamentos são considerados instáveis, fazendo com que seja necessárias intervenções durante a formulação e armazenamento, afim de evitar o comprometimento da formulação química final²⁰.

Alteração por Oxido-Redução: A instabilidade dos preparos farmacêuticos pode acontecer devido alterações dos fármacos por processos oxidativos. A oxidação é a retirada de um átomo eletropositivo, radical ou elétron. Nestes preparos, o oxigênio deve ser substituído por dióxido de carbono ou nitrogênio, bem como o contato entre os íons de metais pesados, que catalisam a reação de oxidação²².

Método titulométrico de iodometria

O método titulométrico de iodometria é representado pelo iodo obtido em sua forma indireta através de uma reação envolvendo o iodeto e o iodato. Para este método, utiliza-se o ácido sulfúrico 10% v/v para acidificar o meio, e o amido como um indicador. Este método é definido como um conjunto de técnicas titulométricas, sendo o iodo um oxidante classificado como moderado, empregado em meio aquoso. O mesmo será gerado e titulado como um agente redutor⁹.

A iodometria pode ser classificada como método direto e indireto. No direto, o iodo necessita de uma solução padrão para determinar redutores fortes, que é preparado através da dissolução do iodo em uma solução aquosa de iodeto de potássio⁴. Já o indireto (sendo este o método utilizado para quantificar a dipirona) se baseia na dosagem de espécies oxidantes por meio da adição em excesso de iodato e iodeto, onde a dipirona será oxidada em meio ácido e titulado com uma solução de tiosulfato de sódio²³. O método indireto está representado na figura 5.

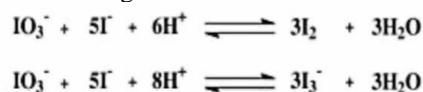


Figura 5. Formação do iodo através da relação entre iodato e iodeto
Fonte: Fanco RG, 2019²⁴.

O processo de titulação iodométrica da dipirona é baseada na oxidação, em meio ácido, do grupo funcional metanossulfônico a sulfato. Esta oxidação ocorre devido ao aumento de um átomo radical ou eletronegativo, e pode ser caracterizado também pela retirada de um átomo radical, eletropositivo ou um elétron. A degradação ácida do medicamento acontece de forma acelerada quando exposto a temperatura ambiente, e estes fatores podem influenciar na queda dos valores quando comparados à faixa de especificação.²³ É um procedimento que deve ser realizado em temperatura adequada pelo compêndio oficial, reduzindo os erros analíticos e considerando a volatilidade do iodo²⁴.

A iodometria é um dos principais métodos para a determinação quantitativa de dipirona sódica tanto na matéria-prima quanto em medicamentos (solução oral, comprimidos e injetável). Para a matéria-prima se recomenda ácido sulfúrico 10% v/v para acidificar o meio e uma suspensão de amido como indicador²⁴.

O doseamento de fármacos quantifica o teor dos princípios ativos por meio do método instrumental, que possui alta sensibilidade, e por meio do método clássico que consiste em realizar análises volumétricas e gravimétricas. Ambos os métodos atendem os parâmetros de precisão, sensibilidade, linearidade e seletividade²⁵. Para a dipirona sódica o mais utilizado é o método clássico por oxirredução, realizado por meio da titulação de iodometria⁹.

4. CONCLUSÃO

Levando em consideração os aspectos analisados nesta revisão, verificou-se a importância do controle de qualidade físico-químico e microbiológico do fármaco abordado. A iodometria é um dos principais métodos indicados para a determinação quantitativa da dipirona sódica, tanto na matéria-prima quanto na forma medicamentosa. Considerando a utilização em larga escala da dipirona sódica no Brasil, este estudo demonstrou a importância de se realizar análises de estabilidade desse fármaco, para verificar a influência de fatores ambientais como temperatura, luz e agentes oxidantes na degradação do princípio ativo.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Teixeira DA, Oliveira HB, Silva MH *et al.* Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica: De referência, similar, genérica e manipulada comercializadas no município de Teófilo-Otoni, MG. Multidisciplinar do Nordeste Mineiro – Unipac. 2016; 95-113.
- [2] Rocha S. J et al. Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2011; 15(6):63-83.
- [3] Araújo CEP, Tescarollo IL, Antônio MA et al. Farmácia clínica e atenção farmacêutica 2. Ponta Grossa PR: Atena editora, 2020; 11–20.
- [4] Santos VMS, Afonso JC. Recuperação de compostos de iodo de reagentes e soluções laboratoriais. Química Nova. 2012; 35(2):398-9402.
- [5] Mirco J, Rocha MS. Estudo da Estabilidade de medicamentos. Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz. São Paulo. 2015; Ed.7; 1-12
- [6] Ferreira BCDA, Novais EBD, Ribeiro RBC *et al.* Estudo de estabilidade físico-química e microbiológica de dipirona em gotas armazenadas em residências do município de São Luis de Montes Belos-GO. Revista Faculdade Montes Belos (FMB). 2014; 7(1):109-120.
- [7] Isquibola G, Rodrigues EC. Estudo da degradação de dipirona sódica comercial por meio de luz ultravioleta e visível. Revista Brasileira de Iniciação Científica. 2019; 6(7):82-93
- [8] Pigazzo EA. A dipirona e seu efeito agranulócito. [tese] Ariquemem – RO: Faculdade de Farmácia, Faema. 2014; 1-28
- [9] Guimarães ACS, Costa DFL, Eler JC *et al.* Estudo da estabilidade química do princípio ativo da dipirona na forma líquida. Brazilian Journal of Surger and Clinical Research –BJSCR. Faculdade Única de Ipatinga. 2019; 25(2):24-27
- [10] Vale N. Desmistificando o uso da Dipirona. Conselheiro da Revista Brasileira de Anestesiologia. Medicina Perioperatória. [2008?]. c. 128. 1108-1123
- [11] Coren/SC, 77ª Semana Brasileira de Enfermagem. Administração de Medicamentos. Conselho Regional de Enfermagem de Santa Catarina. Santa Catarina, 2016
- [12] Coridiola JFF, Pelegrini DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios: Rev. Saúde e Biol. 2016; 11(1):48-57
- [13] Júnior JAB. Controle de qualidade de dipirona solução oral comercializada na cidade de Cuité-PB: avaliação físico-química entre medicamentos de referência genérico e similares. Sistema de Bibliotecas da UFCG. 2013; 11(1):48-57.
- [14] Herrmann AP, Moreira, L. Qual a diferença entre medicamentos de referência, genérico e similar? Departamento de Farmacologia, UFRGS. Farmacológica. 2019. [acesso 23 julho 2021] Disponível em: <https://www.ufrgs.br/farmacologica/2019/06/21/qual-a-diferenca-entre-medicamentos-de-referencia-generico-e-similar/>.
- [15] Lira CA, Oliveira JN, Andrade MS *et al.* Conhecimento, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal. Einstein. 2014; 12(3):267-273.
- [16] Xavier JLS, Mendes MMV, Santos TAX *et al.* Conhecimento e utilização de medicamentos genéricos, similares e de referência por pacientes em unidade básicas de saúde de Montes Claros-MG. Rev. Uningá, Maringá. 2019; 56(1):197-204.
- [17] Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010; 51-55, 79-81.
- [18] Sener M, Kocum A, Caliskan E *Et al.* Administração de paracetamol versus dipirona em analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa para alívio da dor no pós-operatório de crianças após tonsilectomia. Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Elsevier Editora Ltda. 2015; 65(6):476-482
- [19] Schulthais LG, Obara FWH, Avila RNP. Efeitos do uso indiscriminado da dipirona monoidratada. Inesul-Londrina. Revista Inesul. 2015; 1-8.
- [20] Schindler FR, Yamanaka EHU, Comarella L *et al.* Avaliação físico-química e microbiológica da

- dipirona sódica e sua relação com o perfil de armazenamento domiciliar. *Visão Acadêmica*. 2015; 16(2):55-69.
- [21] Silva JR, Gomes CD, Veloso CM *et al.* Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. Universidade Anhanguera Campo Grande. 2011; 15(6):63-83.
- [22] Meirelles LML. Estabilidade de medicamentos: Estado da arte. *Revista eletrônica de farmácia*. São Pedro Teresina. 2014; 6-26.
- [23] Gonçalves RD. Título: Iodometria. *Química para Engenharia Ambiental*. 2017.
- [24] Franco RG. Desenvolvimento de método analítico para determinação de dipirona em medicamentos usando a Análise por Injeção em Batelada (BIA) e comparação com métodos recomendados por farmacopeias. *Graduação em Química da Universidade Federal de Uberlândia*. Uberlândia. 2019.
- [25] Carvalho ALNM, Silveira NJ. Automedicação em Itumbiara-GO-Análise química e qualitativa dos riscos e benefícios. *Trabalho de Conclusão de Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Câmpus Itumbiara*. Itumbiara, 2017; 1-51.