

ANDRÉA NILZA MELO DIOGO

**DIPIRONA: SEGURANÇA DO USO E MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS ORAIS**

PÓS- GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
2003

**DIPIRONA: SEGURANÇA DO USO E MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS ORAIS**

ANDRÉA NILZA MELO DIOGO

PÓS- GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

ORIENTADORAS: Dra. TEREZA CRISTINA DOS SANTOS
Dra. SUELY ROZENFELD

RIO DE JANEIRO
2003

**DIPIRONA: SEGURANÇA DO USO E MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS ORAIS.**

ANDRÉA NILZA MELO DIOGO

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo do Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Dr. Lúcio Cabral

Dra. Vera Pepe

Dra. Tereza Cristina dos Santos

Orientadores: _____

Dra. Tereza Cristina dos Santos

Dra. Suely Rozenfeld

RIO DE JANEIRO – RJ

2003

DIOGO, Andréa Nilza Melo

Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais./ Andréa Nilza Melo Diogo: Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2003.

xvi, p.80

Dissertação de Mestrado em Vigilância Sanitária, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2003. Orientadores: Tereza Cristina dos Santos e Suely Rozenfeld.

1.Dipirona. 2. Revisão sistemática 3. Reação adversa 4. Agranulocitose 5. Validação de método analítico 6. CLAE 7. Vigilância Sanitária. Fundação Oswaldo Cruz.

I.Título.

Resumo

Este estudo avaliou o medicamento dipirona, no contexto da Vigilância Sanitária, em duas abordagens. O primeiro estudo objetivou desenvolver e validar nova metodologia analítica, para a determinação do teor de dipirona, em comprimidos orais.). A validação do método analítico seguiu as diretrizes estabelecidas na *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH* (ICH, 1994, 1996) e no *Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration - CDER/FDA* (CDER/FDA, 1994). Os resultados indicaram que a técnica por CLAE é adequada para quantificação de dipirona, permitindo uma boa separação da dipirona, de seus produtos de degradação, quantificando de forma mais específica e segura a dipirona em comprimidos. O segundo estudo objetivou avaliar a segurança do uso de dipirona, através da análise da qualidade, suficiência e abrangências do material bibliográfico publicado, que subsidiou a discussão do “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona” (ANVISA, 2001. A revisão da literatura foi fundamentada no modelo de revisão sistemática de Cook (1995). A revisão da literatura evidenciou que a associação entre o risco de agranulocitose e o uso da dipirona, ainda está insuficientemente estudado. Considera-se que o material bibliográfico que subsidiou o ‘Painel’ não foi abrangente, para fornecer informações mais precisas que avalie o risco de agranulocitose associada ao uso de dipirona).

Palavras-Chave: dipirona, validação analítica, cromatografia líquida de alta eficiência, comprimidos, agranulocitose, reações adversas, revisão sistemática.

Abstract

This study has evaluated the drug dipyrone, in the context of the health surveillance, in two approaches. The first study aimed to develop and validate a new analytic methodology, for the determination of the dipyrone content, in oral tablets; The validation of the analytic method followed the guideline established at the *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH* (ICH, 1994, 1996) and in the *Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration – CDER/FDA* (CDER/FDA, 1994). The results indicated that the HPLC technique is adequate for quantification of dipyrone, allowing a good separation of dipyrone, from its products of degradation, quantifying in a more specific and safe way the tenor of dipyrone in tablets. The second study aimed to evaluate the security in the use of dipyrone, through the analysis of quality, sufficiency and comprehensiveness of the bibliographic material published, which sustained the discussion of the ‘Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona’ (ANVISA, 2001). The review of literature has based on Cook’s systematic review model (1995). The literature review highlighted that the association between the agranulocytosis risk and the use of dipyrone, is still insufficiently studied. The bibliographic material that sustained the “Painel” is considered not comprehensive by providing more precise information to evaluate the risk of agranulocytosis associated with the use of dipyrone.

Key Words: dipyrone, analytical validation, high performance liquid chromatographic, tablets, agranulocytosis, adverse reactions, systematic reviews.

LISTA DE ABREVIATURAS

μm	micrômetro
ABIFARMA	Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica
ANOVA	Analysis of Variance
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDER/FDA	Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.
CEME	Central de Medicamentos
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
FDA	Food and Drug Administration
IAAAS	The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm^3	milímetro cúbico
pH	Potencial hidrogeniônico
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SOBRAVIM	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
E	
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	United States Pharmacopoeia
UV	Ultra Violeta
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1	Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona,	37
Artigo 1	segundo o tipo de publicação, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	

Figura 2	Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona,	37
Artigo 1	segundo o tipo de indexação, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001	
Figura 3	Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona,	37
Artigo 1	segundo o desenho dos estudos, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	
Figura 1	Fator de Capacidade (k'), em função do pH	52
Artigo 2		
Figura 2	Estabilidade da dipirona SQR, em solução	53
Artigo 2		
Figura 3	Linearidade do método	54
Artigo 1		
Figura 4	Detecção UV em varredura em fotodiodo da dipirona SQR, tempo de retenção de 3,35 min, e do produto de degradação HMAA/MAA, tempo de retenção 6,2 min.	55
Artigo 1		

LISTA DE QUADROS		Página
Quadro 1-	Fórmula estrutural dos derivados da pirazolona: antipirina, propilfenazona, amidopirina e dipirona.	02
Quadro 2	Rota de degradação da dipirona	08
Quadro 1	Freqüência de agranulocitose, em séries de casos, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	38
Quadro 2	Incidência de agranulocitose, em estudos de incidência/prevalência, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	38
Quadro 3	Artigos de freqüência de agranulocitose, em estudos de caso controle e coorte, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	39

LISTA DE TABELAS		Página
Tabela 1	Teste de pH em fase móvel tampão fosfato:metanol (70:30)	52
Tabela 1-	Estabilidade da dipirona SQR, em solução	53
Tabela 3	Linearidade do método	54
Tabela 4	Exatidão do método	54
Tabela 5	Seletividade do método	55
Tabela 6	Repetibilidade do método	56
Tabela 7	Precisão Intermediária do método	56

SUMÁRIO		Página
RESUMO		v
ABSTRAT		vi

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE TABELAS	x
INTRODUÇÃO	1
O Problema	1
A origem da dipirona	1
Características e uso	2
A reação adversa - granulocitose	4
Revisão sistemática da segurança do uso da dipirona	5
Considerações quanto ao controle químico da qualidade	6
A validação de um método analítico	8
Parâmetros de validação e tratamento estatístico	9
A Vigilância Sanitária	12
OBJETIVOS	15
Publicação 1 - Resumo: Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona em formas farmacêuticas orais-comprimidos. Publicado da Revista Brasileira de Epidemiologia.	16
Publicação 2 - Artigo 1: A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona ? - A ser submetido à publicação.	17
Publicação 3 - Artigo 2: Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos. - A ser submetido à publicação.	44
DISCUSSÃO	61
CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXO 1 – Banco de dados das referências bibliográficas, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.	72

"Teremos que nos arrepender nesta geração não tanto das ações das pessoas perversas, mas dos pasmosos silêncios das boas pessoas."

Martin Luther King

Dedico este trabalho

À minha Família por ter compartilhado, da realização deste sonho, com muito incentivo e amor.

Ao Petrônio companheiro de todos os momentos, pelo amor, respeito e
compreensão pela minha ausência.

Agradecimentos

À Fiocruz e ao INCQS pelo financiamento deste trabalho.

À Coordenação de Pós-Graduação do INCQS pelo apoio prestado.

À Polícia Militar do Pará, em nome do Cel PM Vieira - Comandante Geral, e dos Cel PM Ortiz e Ten Cel PM Nirlando, pelo incentivo e concessão da minha licença do trabalho. Em especial agradeço aos Cel PM Almendra, por todo incentivo e amizade. Ao Cap PM Cláudio, pela amizade e compreensão, pelo meu afastamento da FARMACESO.

Às Orientadoras: O trabalho de lapidação do ser humano é árduo e exige abnegação e experiência. Agradeço àquelas que compartilharam comigo seus conhecimentos e me auxiliaram na busca da realização plena de meus ideais profissionais e humanos. Obrigada Tereza e Suely, por toda paciência, dedicação e amizade.

À Profa.: Paula Aguiar pela atenção e ajuda no tratamento estatístico.

Ao Departamento de Química do INCQS: Kátia Menezes, Mariete Lemos, Lenilson A. Netto, que permitiram meu acesso irrestrito aos laboratórios.

Aos tecnologistas: André Mazzei, Solange Brandão e Virgínia Cavalheiro, que em diversos momentos me auxiliaram, com seus conhecimentos.

Aos analistas: Oséas e José Luis, pela dedicação e responsabilidade na realização das análises.

Ao: Prof. Ricardo Gatass do Instituto de Biofísica da UFRJ, pela constante disponibilidade manifestada ao longo deste trabalho.

Às Companheiras de curso: Antônia Cavalcante, Luciana e Tereza Lowen, pelos bons momentos de convivência, durante o curso. Em especial, a amiga Louze Lamarão, por todo apoio nos momentos finais deste estudo.

Aos Amigos: Celina Kauwano, Francisco Pacheco e Mirian Leite pela palavra amiga e incentivo, nos momentos mais difíceis.

Introdução – Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais

Às: Secretárias acadêmicas Simone Amaral e Gisele pela atenção, apoio e disponibilidade, em todos os momentos.

Em fim, agradeço a todos, que de alguma forma, ajudaram na realização deste trabalho.

Introdução

O problema

A dipirona é um medicamento com ações analgésicas e antitérmicas, de uso tradicional. No Brasil faz parte da linha de medicamentos OTC (*over-the-counter*), sendo amplamente utilizada para sintomas banais, assim como, em dores crônicas. Este fármaco, ainda, está insuficientemente estudado, sob vários aspectos. Neste estudo foram destacados dois problemas, que incidem sobre a sua regulamentação sanitária: Um relacionado a segurança de seu uso, pois existem denúncias internacionais de risco elevado de casos de agranulocitose – doença rara, mas que pode ser letal, associada ao uso de dipirona. E outro problema relacionado à garantia da qualidade dos produtos comercializados, pois existe uma escassez de métodos analíticos instrumentais farmacopêicos, de forma, a assegurar doses uniformes de dipirona, nas preparações farmacêuticas.

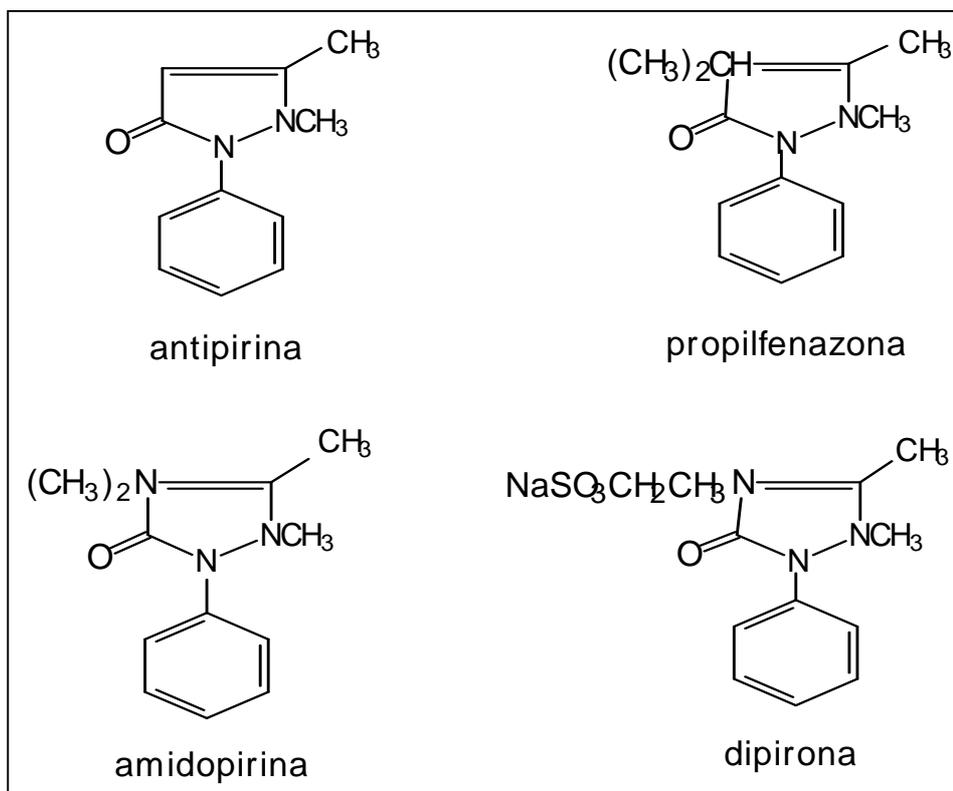
A origem da dipirona

A dipirona pertence à família das pirazonas, as substâncias mais antigas obtidas por síntese farmacêutica. A antipirina foi a primeira a ser obtida em 1883, por Fischer, Knorr e Filehne. A atividade terapêutica da antipirina (fenazona) foi incrementada pela substituição de um radical isopropil, por um hidrogênio no carbono 4 (C-4) produzindo a propilfenazona (Quadro 1), o que melhorou as propriedades antipirética e analgésica (Brogden, 1986).

A substituição do grupo dimetilamino por radical isopropil, da propilfenazona, resultou na aminofenazona, mais referenciada como aminopirina ou amidopirina; cuja desvantagem é ter relativa insolubilidade na água. Pela ação analgésica e antipirética, muito similar aos salicilatos, a amidopirina foi introduzida no mercado em 1897 (Huguley, 1964). A pesquisa por um composto mais solúvel levou à produção da dipirona, o sal sódico antipirininil-metilaminometano-sulfônico, na Alemanha (Brogden, 1986).

Em 1913, a *Hoechst Dye Works* desenvolvia o primeiro derivado das pirazonas injetável, a melubrina (solução 50%). Em 1921, a dipirona por apresentar maior tolerância e ação farmacológica foi introduzida comercialmente (Joseph, 1959), sendo utilizada no Brasil, em 1922, com o nome de Novalgina[®] (ABIFARMA, 2002).

Quadro 2- Fórmula estrutural dos derivados da pirazolona: antipirina, propilfenazona, amidopirina e dipirona.



Características e uso

A dipirona apresenta excelente ação analgésica, antiartrítica e antipirética, porém sua utilização justifica-se em condições graves em que a preparação antipirética parenteral é necessária, após o insucesso de outros fármacos menos tóxicos, como, por exemplo em doenças neoplásicas (doença de Hodgkin) ou em convulsões febris em crianças (Silva, 1998).

A dipirona pode causar reações adversas e na maioria dos países desenvolvidos (Austrália, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos da América - EUA, Noruega, Reino Unido, Suécia, entre outros) não é comercializada (Bonfim, 2001). Nos Estados Unidos foi proibida em 1977 (Molkenteller, 1996).

Em 1978, a *Hoeschts* financiou um estudo epidemiológico multicêntrico, o *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study - IAAAS*, para avaliar o risco de agranulocitose e anemia aplástica relacionada ao uso de fármacos, em especial a dipirona. Os resultados indicaram uma taxa de incidência de agranulocitose de 6,2 por milhão de habitantes, por ano, nas regiões estudadas (IAAAS, 1986).

O registro da dipirona foi concedido na Suécia em 1934, sendo cancelado em 1974, a partir da estimativa de incidência de agranulocitose de 1:3000 pacientes reportados, no estudo de Böttiger & Westerholm (1973). Entretanto, em 1995 foi reintroduzida no mercado sueco, em função da baixa incidência de agranulocitose reportada no IAAAS (1986). Em 1999, seu registro foi cancelado, a partir da estimativa de incidência de agranulocitose de 1:1439 prescrições, em estudo realizado, na Suécia (Hedenmalm & Spigset, 2002).

Na Alemanha, desde 1987, permite-se a venda da dipirona, mediante prescrição médica, para as seguintes indicações: hiperpirexia grave, dor aguda grave em razão de trauma ou cirurgia, dor em cólica, dor relacionada ao câncer, dor aguda ou crônica grave, mas apenas se outras intervenções terapêuticas falharem ou estiverem contra-indicadas (Bonfim, 2001).

No Brasil, no ano de 1992, a dipirona fazia parte da relação de medicamentos de uso contínuo e de maior demanda nos ambulatórios da rede pública de saúde fornecida, pela Central de medicamentos - CEME. No mesmo ano a Novalgina[®] foi o 7^o medicamento mais vendido em valores e em, 1993 ocupou o 2^o lugar em unidades mais vendidas. No ano de 1994, os medicamentos Novalgina[®], Neosaldina[®], Buscopan Composto[®], Magnopiról[®] e Anador[®], que contém dipirona nas suas composições, despontaram entre os 20 medicamentos mais vendidos em unidades (Bermudez, 1995).

Em maio de 2001, dos analgésicos mais comercializados, 31,8% eram à base de dipirona; 29,7% paracetamol; 27,1% ácido acetilsalicílico; 1% ibuprofeno e 10,4% outros (Bonfim, 2001). Esse consumo crescente de dipirona, pode estar relacionado ao seu *status* regulatório - é um fármaco de venda livre.

Estes dados demonstram que a dipirona é um fármaco consolidado no arsenal terapêutico do país, mas, por outro lado, existem dados apontando à necessidade da realização de estudos, no que se refere à sua regulamentação sanitária. Tal fato se deve a denúncias internacionais de risco elevado de casos de agranulocitose associados ao seu uso, o que levou a Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA, a realizar um painel internacional, para avaliar a segurança de seu uso (ANVISA,2001).

A reação adversa – agranulocitose

A OMS define como reação adversa produzida por um medicamento, “qualquer efeito prejudicial ou indesejável que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade” (WHO, 1972). A reação adversa mais pronunciada decorrente do uso de dipirona é a agranulocitose.

O termo agranulocitose indica uma redução absoluta do número de granulócitos circulantes no sangue periférico, de forma mais intensa que a granulocitopenia; tecnicamente, essa redução inclui neutrófilos e eosinófilos, basófilos e monócitos. A referência à diminuição da taxa de granulócitos sangüíneos por especificação do tipo celular (neutropenia e eosinopenia) dá a informação mais exata e útil, que os termos granulocitopenia ou agranulocitose (Finch, 1976).

Considera-se como diagnóstico de agranulocitose, pacientes com taxa de granulócitos sangüíneos de $500/\text{mm}^3$ ou menos ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$), a contagem de leucócitos inferior a $3000/\text{mm}^3$ ou menos ($\leq 3,0 \times 10^9/\text{L}$). Essa discrasia sangüínea pode manifestar-se pelos sintomas clínicos de febre, ulcerações na garganta, no trato gastrointestinal e em outras mucosas, seguidas, em geral, por infecções graves (Heit, 1983).

Há duas classes gerais de granulocitopenia induzidas por medicamentos. A primeira relaciona a interferência do medicamento, com alguma atividade metabólica essencial à produção de neutrófilos na medula óssea. Esses efeitos podem ser mediados, por meio de conhecidos mecanismos farmacológicos padronizados, ou podem ser de um tipo idiossincrásico imprescindível, que provavelmente não tem origem alérgica. A segunda grande classe inclui as reações por alergia, das quais uma condição indispensável é a demonstração de anticorpo ativo (Finch, 1976).

Moeschlin & Wagner (1952) demonstraram *in vitro*, que a aminopirina ligada à proteína leucocitária atua como antígeno produzindo anticorpo, que é ativo apenas contra esse complexo. Na ausência do medicamento, o anticorpo permanece no plasma em forma inativa. A administração subsequente do medicamento a um indivíduo sensibilizado ativaria o anticorpo na superfície de granulócitos resultando em aglutinação maciça, com remoção dos granulócitos da circulação.

Salama et al (1989) através de um estudo clínico experimental detectaram pelo teste de ELISA (*enzyme-linked immunoassay*) anticorpos antigranulócitos, em 13 pacientes com agranulocitose induzida por medicamento, 5 casos dos quais

Introdução – Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais relacionados a dipirona. Este estudo fortalece a hipótese do mecanismo imunológico, para agranulocitose induzida pela dipirona.

Revisão sistemática da segurança do uso da dipirona

Quando um medicamento de uso tradicional tem suas eficácia e segurança questionadas, conflitos de interesses surgem envolvendo a indústria farmacêutica, organismos médicos e a população. O empenho do meio científico em elucidar os problemas advindos de tal situação, tem gerado um volume considerado de publicações científicas na área médica. Em geral são artigos de revisão da literatura e estudos retrospectivos. O obstáculo maior é a extração de conclusões consistentes e a avaliação qualitativa e quantitativa desses estudos.

Tem-se publicado métodos eficientes para achar e conservar os estudos interessantes e excluir os estudos inaplicáveis. Entretanto, revisar toda a literatura para responder uma questão estabelecida no exercício da medicina leva muito tempo, e não é viável que os clínicos leiam toda a literatura primária relacionada com cada uma das muitas dificuldades enfrentadas na prática diária (Oxman & Guyatt, 1991).

Uma solução para o problema é a revisão sistemática, porém, de forma crítica que avalie os estudos primários. Uma metodologia falha, em uma investigação sobre procedimentos de diagnóstico ou terapêuticos podem invalidar os resultados; o mesmo acontece quando se extraem conclusões incorretas de uma revisão não científica da literatura (Oxman et al, 1993).

A revisão sistemática pode ser qualitativa e quantitativa (meta-análise) (L'Abbé, 1994). No guia metodológico publicado por Cook et al (1995), a revisão sistemática é definida como - a aplicação de estratégias científicas que limitem os vieses, à reunião sistemática e à avaliação crítica e sintética de todos os estudos relevantes, sobre um determinado tópico específico.

Este estudo surgiu do interesse em investigar o material bibliográfico, que subsidiou a discussão do “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona”, em parte, por algumas conclusões elencadas no seu relatório final, como: a afirmação de que “os riscos atribuídos à sua utilização sejam baixos no país, e similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado”, e que “os dados científicos disponíveis apontando à ocorrência destes

Introdução – Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais
riscos não são suficientes, para indicar uma alteração do *status* regulatório - venda sem prescrição” (ANVISA, 2001).

Considerações quanto ao controle químico da qualidade

A partir dos anos 90, o conceito de qualidade, para produtos farmacêuticos, ganha novo sentido. Com a criação do mercado comum do Cone Sul, o Mercosul, houve a necessidade da harmonização de normas de fabricação farmacêutica, entre os vários países, para viabilizar e incrementar as permutas comerciais nos âmbitos nacional, regional e internacional (SOBRAVIME, 2001).

A necessidade de atualização das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, em função do desenvolvimento tecnológico e das recomendações da Organização Mundial de Saúde – OMS, sobre a certificação da qualidade de produtos farmacêuticos (WHO, 1992). Levou à implantação de normas sanitárias, que assegurem a qualidade dos produtos medicamentosos disponíveis no mercado.

No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 210/2003 estabeleceu o regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Neste regulamento são instituídas normas de inspeção e auto-inspeção, aos órgãos de Vigilância Sanitária e aos fabricantes de medicamentos, respectivamente. Além disso, são estabelecidos os procedimentos técnicos necessários, à garantia da qualidade dos produtos. No que se refere ao controle de qualidade é estabelecido que os métodos analíticos, empregados nos ensaios de controle de qualidade, sejam validados (Brasil, 2003).

A RDC nº 899/2003 publicou o “Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, este guia estabeleceu os parâmetros e critérios, que devem ser seguidos na validação de um método analítico (Brasil, 2003).

No caso específico da dipirona há uma escassez de metodologias analíticas estabelecidas em farmacopéia¹. Em algumas farmacopéias internacionais encontram-se monografias, para a análise da matéria prima, a especificar as Farmacopéias Alemã (Deutsches Arzneibuch, 1986), Européia (European Pharmacopoeia, 2002) e Mexicana (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988). Esta última inclui a monografia, para a análise na forma de solução injetável.

¹ Segundo Silveira (1997) farmacopéia é o compêndio oficial que reuni as especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos utilizados no País.

Na Farmacopeia Brasileira foram editadas monografias, de dipirona, nas formas farmacêuticas: solução oral, solução injetável e comprimido (Farmacopeia Brasileira, 2001). Os métodos analíticos publicados foram fundamentados no método analítico tradicional, para análise de dipirona. O qual utiliza a técnica analítica não instrumental - volumetria de oxidação redução.

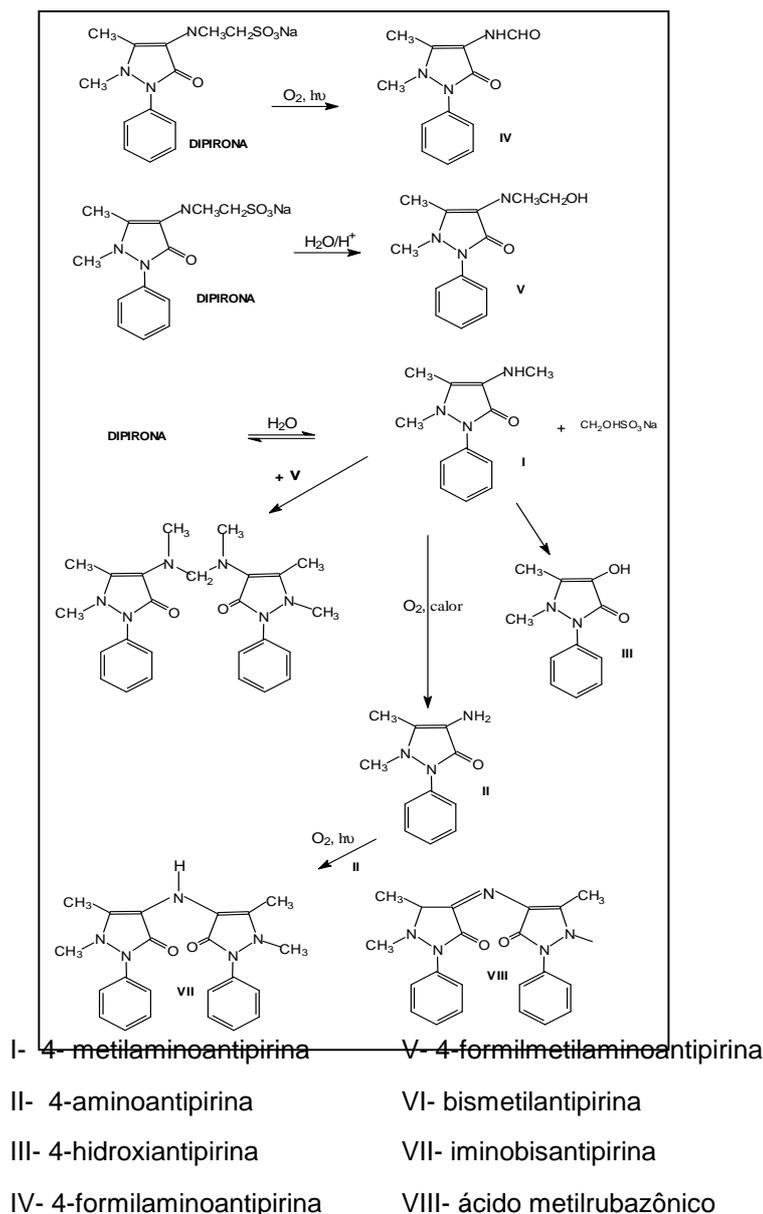
Apesar desta técnica ter sido adotada pela extinta Central de Medicamentos – CEME (Brasil, 1974), para análise de formas farmacêuticas à base de dipirona, esta metodologia apresenta algumas restrições, tais como: a dificuldade em determinar o ponto final da titulação, exigindo um bom treinamento do analista; o controle da temperatura e os erros de titulação devido à volatilidade do iodo. (Mendham, et al., 2002)

Tais restrições, não ocorrem quando é utilizado um método instrumental. Por exemplo, a CLAE, por ser uma técnica de separação, apresenta maior versatilidade, especificidade e capacidade de diferenciar o fármaco em estudo, de seus produtos de degradação (Lough, 2000). Dessa maneira, a dipirona pode ser quantificada de forma mais específica, em relação aos produtos de degradação formados - por reações de oxidação e hidrólise, conforme descrevem Pechtold (1964) e Pellerin (1973).

A dipirona na forma sólida pode ser oxidada a 4-formilaminoantipirina (IV). Em soluções ácidas, a dipirona é transformada em 4-formilmetilaminoantipirina (V). Em soluções aquosas neutras, a dipirona está em equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina (I). Este último composto pode ser oxidado e hidrolisado por 02 (duas) possíveis vias. Uma delas leva ao ácido metilrubazônico (VIII), através da 4-aminoantipirina (II) e iminobisantipirina (VII).

A outra via alternativa leva a bismetilantipirina (VI) obtida da reação entre os compostos I e V. Um outro possível composto de degradação ocorre, na estocagem prolongada, o 4-hidroxiantipirina (III). Os compostos I e II foram identificados como os dois principais produtos de degradação, em soluções injetáveis de dipirona.

Os dois produtos de degradação majoritários observados na decomposição da dipirona, em fase sólida são: a 4-hidroxiantipirina (III) e a 4-formilaminoantipirina (IV), estes compostos são os de maior relevância no estudo da estabilidade de comprimidos e demais formas sólidas. (Quadro2).



A validação de um método analítico

A validação de um método analítico é definida como as várias etapas que um método deve ser submetido, para obter a sua qualificação e atender às exigências estabelecidas para seu uso. O objetivo de validar um procedimento analítico é demonstrar que está adequado ao que se propõem (USP 25, 2002), (ICH, 1994, 1996).

Os compêndios de boas práticas de fabricação recomendam que, para um produto ter garantido as suas eficácia e segurança devem atender aos padrões de exatidão e reprodutibilidade, assegurados com a validação do método (USP 25, 2002).

Em 1994, a *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* - ICH publicou um guia de validação analítica (ICH, 1994). Esse documento apresenta as características e considerações, que devem ser seguidas durante a validação de um procedimento analítico.

A ICH (1994) classifica os procedimentos analíticos para validação, quanto ao tipo de ensaio, em: testes de identificação; testes quantitativos para determinação de impurezas; ensaio limite para controle de impurezas e testes quantitativos da substância ativa em medicamentos, ou outro componente selecionado no medicamento. A partir dessa classificação são estabelecidos os parâmetros de validação necessários, para cada tipo de ensaio.

No mesmo ano o órgão regulador americano - *Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration* - CDER/FDA publica um guia de validação de métodos cromatográficos (CDER/FDA, 1994). Em 1996, a ICH publica um segundo guia, com a metodologia de validação de procedimentos analíticos (ICH, 1996). A ANVISA publicou, através da Resolução – RE nº 899/2003, um guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

Pelas diretrizes de validação analítica estabelecidas nesses compêndios, para validar um método analítico, de quantificação do teor de dipirona em produtos medicamentosos, deve-se avaliar aos seguintes parâmetros: linearidade, exatidão, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), seletividade e faixa de utilização.

Parâmetros de validação e tratamento estatístico

O primeiro parâmetro, a ser determinado, é a linearidade do método ou curva de calibração. Para indicar a capacidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame, dentro de uma determinada faixa de variação (ICH, 1996). O tratamento estatístico (Miller & Miller, 1988) aplicado, na determinação da linearidade, é apresentado a seguir:

- Coeficiente de correlação (r)

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{[\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2]}}$$

Onde:

x_i = massas pesadas

y_i = área

\bar{x} = média de todos os valores de x_i

\bar{y} = média de y_i

O valor de r é calculado por regressão linear (método dos mínimos quadrados), para estabelecer qual a melhor reta que passa, pelos pontos obtidos experimentalmente, pela relação entre a área e a concentração. Pode variar de -1 a $+1$.

- Coeficiente angular (b)

$$b = \frac{\sum_i \{(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})\}}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

O valor de (b) expressa a inclinação da curva aos eixos

- Coeficiente linear (a)

O valor de (a) expressa a interseção da curva aos eixos (origem da ordenada)

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

\bar{y} = média de todos os valores de y_i

\bar{x} = média de todos os valores de x_i

Desvio padrão relativo (DPR)

O desvio padrão relativo expressa a relação percentual da estimativa do desvio padrão, pela média dos valores obtidos.

$$DPR = s \cdot 100 / \bar{x}$$

onde: s = desvio padrão

\bar{x} = média dos resultados obtidos

$$s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / n - 1}$$

O segundo parâmetro, a ser estudado, é a exatidão do método que representa o grau de concordância, entre os resultados individuais encontrados, e um valor aceito como referência. O resultado geralmente é expresso como taxa de recuperação, através do doseamento da substância ativa adicionada, em quantidades conhecidas (ICH, 1996).

$$\text{Taxa de recuperação} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

O terceiro parâmetro é a especificidade do método, que representa a capacidade em avaliar de forma inequívoca, se a substância em exame poderá sofrer interferência, na sua quantificação, em presença de outros componentes.

Em CLAE, os sinais devem ser avaliados pela determinação do fator de seletividade (α), para verificar se não há sobreposição de sinais (USP 25, 2002), pela fórmula:

$$\alpha = K'_b / K'_a = t'_{rb} / t'_{ra}$$

K'_a = fator de capacidade do sinal a

K'_b = fator de capacidade do sinal b

t'_{ra} = tempo de retenção de a

t'_{rb} = tempo de retenção de b

Finalmente a precisão, que representa o grau de repetibilidade, entre os resultados de análises individuais, quando o procedimento é aplicado diversas vezes, em uma amostra homogênea, em idênticas condições de teste. A precisão deve ser considerada em três aspectos: Repetibilidade, Precisão Intermediária e Reprodutibilidade (ICH, 1996).

- Repetibilidade

A repetibilidade corresponde aos resultados obtidos, através de várias reproduções de um mesmo método; nas mesmas condições; em um curto intervalo de tempo; executado pelo mesmo analista e o mesmo equipamento (ICH, 1996).

Os resultados são avaliados, através da determinação do desvio padrão relativo (DPR), desvio padrão (s), intervalo de confiança (IC) e o teste F, pela análise de variância – ANOVA, para avaliar a significância das diferenças das precisões para $\alpha = 95\%$ (Miller & Miller, 1988).

$$IC = t \cdot s / \sqrt{n}$$

t = valor tabelado (Student)

s = desvio padrão

n = número de repetições

$\nu = n - 1$ ν = grau de liberdade

Para $F_{\text{calculado}} < F_{\text{crítico}}$ não haverá significância na diferença entre as precisões ao nível de 5%.

- Precisão intermediária

A precisão intermediária expressa o efeito das variações, dentro do mesmo laboratório, devido a eventos diferentes: dias, analistas e equipamentos (ICH, 1996). Os resultados podem ser avaliados pelos: desvio padrão relativo (DPR), Desvio Padrão (s) e intervalo de confiança (IC) e o teste F, pela análise de variância –

ANOVA, para avaliar a significância das diferenças das precisões ao nível de 5%, para $\alpha = 95\%$ (Miller & Miller, 1988)

- **Reprodutibilidade**

A reprodutibilidade expressa a precisão, entre laboratórios. Vários laboratórios são necessários, porém, nem sempre isso é possível, devido à capacidade dos laboratórios, em realizarem a análise específica. O guia da CDER/FDA (1994) faz a recomendação, de que, esta etapa não seja obrigatória.

A robustez corresponde à capacidade de um método, não ser afetado por uma pequena e deliberada modificação de seus parâmetros. Para CLAE, por exemplo, a robustez é avaliada, através variação da composição orgânica da fase móvel, pH, força iônica e temperatura (Swart, 1998).

A faixa de um método analítico é o intervalo entre as concentrações inferior e superior, da substância de interesse na amostra, para o qual o método tem um adequado nível de precisão, exatidão e linearidade (ICH, 1996).

A Vigilância Sanitária

A Constituição Federal de 1988 fortalece as ações de fiscalização e controle da qualidade dos produtos, quando atribui ao Sistema Único de Saúde a execução das ações de Vigilância Sanitária estabelecendo-as como ações de saúde e definindo Vigilância Sanitária, como “um conjunto de ações capazes de eliminar ou prevenir riscos à saúde e intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da proteção, circulação de bens e prestação de serviços” (Brasil, 1988).

Com a reforma do sistema de saúde, a partir da Lei orgânica de saúde – Lei nº 8080/90, a execução da ação de Vigilância Sanitária é incluída como campo de atuação do Sistema Único de Saúde-SUS (Brasil, 1990). A Vigilância Sanitária adquire caráter eminentemente preventivo e coletivo, sendo seu objetivo identificar e eliminar, ou ao menos reduzir, riscos, como forma de garantir a melhoria da qualidade de vida da população.

No contexto do SUS, as práticas de Vigilância Sanitária se estabelecem, com base, na noção de risco. Segundo Costa (1999) pela ação preventiva e pelo espectro multidisciplinar da Vigilância Sanitária, o conceito de risco epidemiológico, concebido no campo referencial da doença, é fundamental, mas, não exclusivo, nem suficiente para estabelecer as práticas de Vigilância Sanitária. No olhar da Vigilância

Sanitária, o conceito de risco se constrói, por meio da noção de qualidade extensiva aos produtos, serviços, ambiente e à própria vida.

Para Bonfim & Mercucci (1997) as ações de Vigilância Sanitária, embora tenham surgido como forma de proteger a saúde da população constituíram-se historicamente em atendimento às demandas das empresas produtoras de bens e serviços regulados, mediante um sistema cartorial que promove a saúde. Portanto, para fiscalização de produtos medicamentosos, a Vigilância Sanitária deve estar munida de dispositivos legais, que regulamentem todo processo de produção e monitorem os eventos adversos de sua utilização.

Vale ressaltar, ainda, os dois principais atos normativos da legislação geral que vigoram até hoje. A Lei nº 5.991/73, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamento, insumos farmacêuticos e correlatos, em todo território nacional (Brasil, 1973) e a Lei nº 6.360/76, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos (Brasil, 1976).

Com a promulgação da Lei nº 9.782/99, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a ANVISA. A Vigilância Sanitária se fortalece, pois são definidos a estrutura organizacional, as competências, o modelo de gestão, os cargos e as funções, os patrimônios e as receitas, além de fixar as taxas pelos serviços (Brasil, 1999), sendo um momento histórico, em que é estabelecida uma nova estrutura de Vigilância Sanitária, no Brasil.

No entanto, pela complexidade e suscetibilidade, as ações de Vigilância Sanitária no campo farmacêutico devem ser dirigidas, sobretudo, para garantir a segurança dos medicamentos. A Constituição Federal, também, recomenda no seu art. 6º a “formulação da Política de Medicamentos”, para garantir que a população mais carente tenha acesso a produtos de qualidade e considerados essenciais (Brasil, 1988), conforme orienta a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1977). No atendimento a esse preceito foi implantada, através do Decreto nº 3.916/98 do Ministério da Saúde, a Política Nacional de Medicamentos. Esse ato normativo estabelece que “o processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, deve estar fundamentado no cumprimento da regulamentação sanitária, através das atividades de inspeção e fiscalização. Traçando, também, as ações de farmacovigilância que visem assegurar o controle dos efeitos adversos e o uso racional dos medicamentos” (Brasil, 1998).

Para tanto, devem ser desenvolvidos estudos, análises e avaliações decorrentes dessas ações, de modo a orientar procedimentos relativos a registros, formas de comercialização, prescrição e dispensação dos produtos, procedimentos coordenados pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 1998).

Os eventos adversos, potencialmente fatais, relacionados ao uso de dipirona, apontam à necessidade de uma avaliação, deste fármaco, no contexto da Vigilância Sanitária. No sentido de avaliar a segurança de seu uso e garantir um eficiente controle de qualidade, das preparações farmacêuticas, de forma a assegurar doses uniformes de dipirona.

Objetivos

- Avaliar a segurança do uso de dipirona, através da análise da qualidade, suficiência e abrangências do material bibliográfico publicado, que subsidiou a discussão do “Painel”, e das estimativas estabelecidas para a associação entre o uso da dipirona e as reações adversas, em particular a agranulocitose.
- Desenvolver e validar nova metodologia analítica para a determinação do teor de dipirona - monofármaco, em formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos), visando à melhoria do monitoramento da qualidade dos produtos comercializados à base de dipirona.

RESUMO

Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona em formas farmacêuticas orais – comprimidos.

A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há
segurança para usar a dipirona ?

A ser submetido à publicação.

RESUMO

Em virtude de denúncias internacionais de risco elevado de casos de agranulocitose associados ao uso de dipirona, e da ação do Ministério Público, a Agência de Vigilância Sanitária/ANVISA realizou em julho de 2001, o 'Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona'. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança do uso de dipirona, através da análise da qualidade, suficiência e abrangências do material bibliográfico publicado, que subsidiou a discussão do 'Painel', e das estimativas estabelecidas para a associação entre o uso da dipirona e as reações adversas, em particular a agranulocitose. A revisão da literatura foi fundamentada no modelo de revisão sistemática de Cook (1995). As referências bibliográficas selecionadas foram classificadas como estudos observacionais descritivos ou analíticos, assim distribuídos: 4 estudos de séries de casos, 5 estudos de incidência, 4 estudos de caso-controle e 1 estudo de coorte. Esta revisão evidenciou que a associação entre o risco de agranulocitose e o uso da dipirona, ainda está insuficientemente estudado. Considera-se no presente texto que o material bibliográfico que subsidiou o 'Painel' não foi abrangente, para fornecer informações mais precisas que avalie o risco de agranulocitose associada ao uso de dipirona.

PALAVRAS-CHAVE: dipirona, agranulocitose, reações adversas, revisão sistemática

ABSTRACT

Due to the international denouncement about the high risks of cases of agranulocytosis associated with the use of dipyrrone, and to the action of the Public Ministry, the Brazilian Public Health Surveillance, (Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA) held in July 2001 the 'Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona'. This study has as an objective to evaluate the security in the use of dipyrrone, through the analysis of quality, sufficiency and comprehensiveness of the published bibliographic material, which supported the discussion of the 'Painel', and the estimates established for the association between the use of dipyrrone and the adverse reactions, in particular agranulocytosis. The review of literature was founded on the Cook's systematic review model (1995). The bibliographic references selected were classified as descriptive or analytic observational studies, distributed as: 4 series of cases studies, 5 incidence studies, 4 case-control study and 1 case-cohort study. This review highlighted that the association between the agranulocytosis risk and use of dipyrrone is still insufficiently studied. It is considered in the present text that the bibliographic material that supported the 'Painel' was not comprehensive by providing more accurate information to evaluate the risk of agranulocytosis associated with the use of dipyrrone.

KEY WORDS: dipyrrone, agranulocytosis, adverse reactions, systematic reviews

INTRODUÇÃO

A dipirona é derivada da 3-pirazolona, uma das substâncias mais antigas obtidas por síntese farmacêutica (Brogden,1986). Em 1913, a *Hoechst Dye Works* desenvolveu o primeiro derivado injetável das pirazolonas, a melubrina (solução 50%). Na Alemanha, a pesquisa por um composto mais solúvel levou à produção da dipirona, o sal sódico antipirínil-metilaminometano-sulfônico. Em 1921, a dipirona, por apresentar maior tolerância e ação farmacológica, foi introduzida comercialmente (Joseph, 1959).

A dipirona apresenta excelente ação analgésica, antiartrítica e antipirética, porém sua utilização justifica-se em condições graves em que a preparação antipirética parenteral é necessária, após o insucesso de outros fármacos menos tóxicos, como, por exemplo, em doenças neoplásicas (doença de Hodgkin) ou em convulsões febris em crianças (Silva, 1998).

A dipirona pode causar reações adversas e na maioria dos países desenvolvidos (Austrália, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos da América - EUA, Noruega, Reino Unido, Suécia, entre outros) não é comercializada (Bonfim, 2001). Nos EUA foi proibida em 1977 (Molkenteller,1996). Segundo Dukes (1996), a análise de todos os casos reportados de discrasias sangüíneas atribuídas aos analgésicos não esteroidais, submetidos ao *Finnish National Board of Health*, órgão de saúde da Finlândia, no período de 1974 a 1985, demonstrou que a dipirona foi suspeita de causar quatorze casos de agranulocitose, três dos quais fatais.

Em 1978, *Hoeschts* financiou um estudo epidemiológico multicêntrico, o *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study* - IAAAS, para avaliar o risco de agranulocitose e anemia aplástica relacionada ao uso de fármacos, em especial a dipirona. Os resultados indicaram uma taxa de incidência de agranulocitose de 6,2 por milhão de habitantes, por ano, nas regiões estudadas (IAAAS, 1986).

O registro da dipirona foi concedido na Suécia em 1934, sendo cancelado em 1974, a partir da estimativa de incidência de agranulocitose de 1:3000 pacientes reportados, no estudo de Böttiger & Westerholm (1973). Entretanto, em 1995 foi reintroduzida no mercado sueco, em função da baixa incidência de agranulocitose reportada, no IAAAS (1986). Em 1999, seu registro foi cancelado, a partir da estimativa de incidência de agranulocitose de 1:1439 prescrições, em estudo realizado, na Suécia (Hedenmalm & Spigset, 2002).

Na Alemanha, desde 1987, permite-se a venda da dipirona, mediante prescrição médica, para as seguintes indicações: dor aguda grave em razão de

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? trauma ou cirurgia; dor em cólica; dor relacionada ao câncer ou dor aguda ou crônica grave, mas apenas se outras intervenções terapêuticas falharem ou estiverem contra-indicadas e em hiperpirexia grave, quando a aplicação de outras medidas tenha falhado (Bonfim, 2001).

No Brasil, não existe restrição do uso da dipirona quanto à prescrição, sendo um produto de venda livre. Segundo o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2002/03), existem 125 marcas comercializadas com dipirona sódica, sendo 51 com dipirona como monofármaco, 3 com dipirona magnésiana, e 71 com dipirona associada a outras substâncias.

A última atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME¹ inclui a dipirona na forma farmacêutica solução oral e injetável. A injetável é classificada quanto ao uso em: (H) hospitalar, para emprego em pacientes internados, pacientes ambulatoriais que necessitam atendimento especializado, ou quando a administração implique risco à saúde; e (R) restrito, para fármacos eficazes, mas com inequívoco potencial de grave risco, entre outros motivos (Ministério da Saúde, 2002).

Em virtude de denúncias internacionais de risco elevado de casos de agranulocitose - doença rara, mas que pode ser letal - associados ao uso da dipirona, e da ação do Ministério Público, a Agência de Vigilância Sanitária - ANVISA realizou o 'Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona'²

Participaram do 'Painel' médicos, representantes dos fabricantes e dos órgãos de defesa do consumidor para que, baseados na literatura oferecida, apresentassem as suas considerações quanto à eficácia e à segurança, e opinassem, em essência, sobre duas questões: a manutenção, ou não, do registro de produtos com dipirona sob a forma oral, sem obrigatória apresentação da receita médica, e do registro de produtos com combinações a doses fixas de dipirona com outras substâncias ativas.

Para subsidiar a discussão do tema foi fornecido aos participantes material bibliográfico. No relatório final do painel foi aprovado, com dezenove votos a favor e quatro contra, o seguinte:

¹A RENAME é a relação de medicamentos básicos essenciais de comprovada segurança, eficácia e qualidade terapêutica, consoante às patologias e agravos predominantes, segundo as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde - OMS, e revisada por um comitê científico. A RENAME é uma padronização nacional dos medicamentos utilizados no sistema público de saúde.

<http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1587>.

²Evento patrocinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, nos dias 3 e 4 de julho de 2001, em Brasília – DF. <http://www.anvisa.gov.br>

- ‘1- Há consenso de que a eficácia da dipirona como analgésico e antitérmico é inquestionável;
- 2- Há consenso que os riscos atribuídos à sua utilização em nossa população, até esta data, são baixos, e que os dados científicos disponíveis apontando a ocorrência destes riscos não são suficientes para indicar uma alteração do *status* regulatório (venda sem prescrição);
- 3- Os dados apresentados neste painel permitiram aos participantes concluir que os riscos da dipirona são similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado;
- 4- A mudança de regulamentação atual da dipirona incorreria em aspectos negativos para a população, aumentando os riscos de utilização de outros fármacos indicados para a mesma finalidade terapêutica’.

O parecer final do ‘Painel’ diverge da classificação da dipirona na RENAME, no que se refere ao uso. Uma revisão da literatura utilizada no referido ‘Painel’ contribuirá para esclarecer as divergências existentes quanto aos riscos ou aos critérios de uso da dipirona.

Em função do exposto, esse estudo pretende avaliar a segurança no uso da dipirona através da análise da qualidade, suficiência e abrangências do material bibliográfico publicado, e das estimativas estabelecidas para a associação entre o uso da dipirona e as suas reações adversas, em particular a agranulocitose.

Método

A revisão da literatura do presente estudo está fundamentada no modelo de revisão sistemática de Cook et al. (1995). Entretanto, não seguiu todas as etapas, principalmente quanto à estratégia de pesquisa para a identificação e a busca de artigos, que foi restrita a um material bibliográfico pré- definido.

Fonte de dados e origem dos artigos

A fonte de dados é o material bibliográfico de sustentação do ‘Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona’ distribuído aos participantes, e repassado por uma das autoras (SR). A literatura revisada reúne 165 (cento e sessenta e cinco) referências bibliográficas, entre artigos indexados e não indexados, reportagens de jornais, editoriais de revistas científicas, entre outros.

A primeira etapa da revisão considera o conjunto dos textos, caracterizado segundo as variáveis selecionadas. A segunda etapa considera apenas os artigos

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? sobre a eficácia e a segurança do fármaco, para a qual foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Variáveis estudadas

As variáveis selecionadas para a descrição do material bibliográfico foram as seguintes:

- ◆ Data de publicação
- ◆ Classificação da publicação (artigo, livro, carta, editorial, projeto, informativo, anais de eventos científicos, relatório de pesquisa e imprensa leiga)
- ◆ Indexação (base de dados eletrônica Medline e Lilacs)
- ◆ País de origem
- ◆ Método

Critérios de inclusão e exclusão para as referências sobre a segurança do uso da dipirona

- Critérios de Inclusão com relação ao desenho do estudo
 - ◆ Artigos originais de estudos experimentais do tipo ensaio clínico
 - ◆ Artigos originais de estudos observacionais do tipo coorte, caso-controle, inquérito e série de casos
 - Critérios de Inclusão com relação ao objeto de estudo
 - ◆ Frequência e caracterização das reações adversas em humanos, em especial a agranulocitose
 - Critérios de Exclusão
 - ◆ Artigos sobre a eficácia e efetividade em animais de experimentação
 - ◆ Estudos clínicos de eficácia da dipirona
 - ◆ Estudos comparativos de eficácia de fármacos com ação analgésica e antipirética
 - ◆ Eficácia e efetividade de outros fármacos com ação analgésica

- ◆ Estudos experimentais de toxicidade de outros fármacos com ação analgésica
- ◆ Artigos de revisão da literatura, com exceção aos estudos de revisão meta-análise, manuais; capítulos de livros, excluídos por apresentarem informações consolidadas, mas menos atualizadas que os artigos; imprensa leiga; projetos; cartas e editoriais.
- ◆ Estudos clínicos experimentais de biodisponibilidade.

RESULTADOS

A caracterização dos artigos

A primeira etapa desta revisão, a caracterização dos artigos segundo o tipo de publicação, indexação e desenho, possibilitou selecionar o material bibliográfico. A Figura 1 apresenta a distribuição dos textos quanto ao tipo de publicação. Do total de 165 textos, 75,7% (125) são artigos publicados em bancos eletrônicos da área biomédica ou resumos de artigos, 8,5% (14) são editoriais e cartas, 5,5% (9) são anais de eventos científicos, manuais, projeto e relatórios, 5,5% (9) são capítulos de livros e 3,0% (5) notícias da imprensa leiga e entrevistas e 1,8% (3) são outros.

A Figura 2 mostra que 63,6% (105) são indexadas no banco de dados Medline, 29,1% (48) não são indexadas e em 7,3% (12) não se aplica o critério, pois são referências de textos publicados em capítulos de livros, na imprensa leiga, ou em relatórios, manuais e projetos.

Quanto ao desenho do estudo das referências bibliográficas, 33,9% (56) são estudos clínicos experimentais, 24,9% (41) são estudos observacionais descritivos e analíticos, 1,8% (3) são estudos pré – clínicos, e em 21,8% (36) do material coletado não se aplica o critério, ou seja, são capítulos de livros, cartas, editoriais, relatórios e artigos da imprensa leiga; os restantes 17,6% (29) são artigos de revisão da literatura (Figura 3).

A distribuição das referências quanto ao país de origem mostra que 24,9% (41) são provenientes dos EUA, 16,3% (27) da Alemanha, 12,1% (20) do Brasil, 6,1% (10) da Espanha, 6,1% (10) Inglaterra, e 34,5% (57) de outros países, num total de 27 países.

Os artigos selecionados

Na segunda etapa desta revisão, a partir dos critérios estabelecidos para identificação e seleção dos artigos foi possível discriminar os estudos que avaliaram a incidência de agranulocitose e os riscos associados ao uso de dipirona. Sendo assim, foram excluídos:

- 1) 65 textos, que podem trazer informações importantes, mas redundantes em relação à incidência e aos riscos, já que, não são artigos originais;
- 2) 56 estudos clínicos experimentais, porque não abordavam efeitos adversos;
- 3) 3 estudos pré-clínicos;
- 4) 27 estudos observacionais que abordavam efeitos adversos de outras

substâncias, que não a dipirona.

Os ensaios clínicos randomizados foram excluídos, por tratarem de estudos de eficácia da dipirona e de outros analgésicos. Observou-se que 28,5% (47 referências) eram estudos de toxicidade e reações adversas de outros analgésicos.

Um aspecto importante a ser destacado foram os critérios adotados pela maioria dos autores, para o diagnóstico de agranulocitose a contagem de granulócitos de $500/\text{mm}^3$ ou menos ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$) ou de leucócitos de $3000/\text{mm}^3$ ou menos ($\leq 3,0 \times 10^9/\text{L}$), excluindo-se:

- pacientes em uso de fármacos indutores de agranulocitose, como: citostáticos, antineoplásicos, ou imunossupressores;
- pacientes previamente submetidos à radioterapia;
- pacientes com enfermidades neutropenizantes prévias, ou infecção por vírus coexistente;
- pacientes com mielograma de aplasia ou de hipoplasia, ou com severos transtornos de maturação da série granulocitária, com anemia ou com trombocitopenia.

As 14 referências bibliográficas selecionadas foram classificadas como estudos observacionais descritivos e analíticos, assim distribuídos: 4 estudos de séries de casos, 5 estudos de incidência, 4 estudos de caso-controle e 1 estudo de coorte. Os estudos de séries de casos, de incidência, caso-controle e coorte estão apresentados nos Quadros 1, 2, e 3, respectivamente.

Os estudos descritivos

Falci et al. (1987) analisaram 10.000 registros de um centro de hematologia, no Estado de São Paulo, num período de cinco anos. Foi avaliada a frequência de reações adversas causadas por medicamentos. Foram selecionados 276 casos, entre leucopenias, agranulocitose e aplasia medular, 2 dos quais de agranulocitose definida, sendo 1 deles atribuído ao uso de dipirona. Os autores classificaram como reação definida, a reação que seguiu uma seqüência temporal racional, desde a administração, a manifestação da reação, a recuperação do quadro hematológico, após a suspensão do fármaco, até o reaparecimento da reação, pela repetição da exposição.

Hamerschlak et al. (1993) investigaram 19.389 registros de pacientes admitidos, num período de 8,6 anos, num centro de hematologia especializado em doenças hematológicas, no Estado de São Paulo. Foram selecionados 5 casos, com diagnóstico de agranulocitose induzida por fármacos. Em apenas 1 caso o paciente

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? fazia uso de dipirona, sem outro fármaco associado.

Sabbaga et al. (1993) relataram a história clínica de dois pacientes internos, de um centro de terapia intensiva, nos EUA, em função de traumas múltiplos causados por acidente. Além da dipirona, na forma injetável, os pacientes utilizaram antimicrobianos, e ambos desenvolveram neutropenia diagnosticada pela análise do aspirado de células da medula.

Klauw et al. (1998) apresentaram um estudo descritivo de registros de fármacos associados a agranulocitose, no sistema de saúde da Holanda - *The Drug Safety Unit of the Dutch Inspectorate for Health Care*. Num período de 20 anos foram registrados 425 casos de agranulocitose. Dos casos registrados 112 foram excluídos, pela falta de declaração do sexo, da idade e da contagem do número de leucócitos dos pacientes. Dos 313 remanescentes, 100 foram classificados com agranulocitose provável, 78 com agranulocitose possível, 8 com neutropenia provável, 20 com neutropenia possível e 107 casos de agranulocitose não caracterizada, porque o diagnóstico clínico sugeriu depressão generalizada da medula óssea. Nesse estudo a dipirona e os tireostáticos foram às causas mais freqüentes de agranulocitose. Dos 313 registros de agranulocitose, 21 foram relacionados ao uso de dipirona, sendo 12 de agranulocitose provável e 9 de agranulocitose possível.

Sollero (1973) apresentou os resultados de um inquérito realizado, em 7 serviços de hematologia, de seis Estados brasileiros. Foram avaliados 531.261 registros de exames hematológicos, sendo identificados 15 casos de agranulocitose, 8 dos quais relacionados as pirazolonas e 1 seguramente a dipirona.

Böttiger et al. (1979) realizaram um estudo, a partir de dados fornecidos pelo *Swedish Adverse Drug Reaction Committee*, na Suécia, no período de 1966 a 1975. Foram relatados 11.600 registros de reações adversas a medicamentos, dos quais 199 foram de agranulocitose. A dipirona foi relacionada a 19,0% (38) dos casos de agranulocitose, sendo que 12 pacientes morreram. Os autores calcularam a incidência de agranulocitose, por dois períodos consecutivos de cinco anos; no primeiro a incidência foi de 2,5 por milhão de habitantes, e no segundo foi de 2,6 por milhão de habitantes. As sulfonamidas, a dipirona e os tireostáticos foram às causas mais freqüentes de agranulocitose.

Goldenberg et al. (1991) estimaram a prevalência de agranulocitose, em 7 centros de assistência médica, na Argentina. Foram avaliados 1.106.486 registros. Os dados foram extraídos dos registros diários de exames hematológicos de rotina,

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? de pacientes internos e ambulatoriais. Foram registrados 6 casos de agranulocitose, equivalente a uma incidência de 5,4 por milhão de habitantes, num período de 2,7 anos.

Strom et al. (1992) realizaram um estudo descritivo de incidência de agranulocitose, através de dados do sistema de registro do uso de medicamentos, *Computerized On-Line Medical Pharmaceutical Analysis and Surveillance System*, de pacientes hospitalizados, em três Estados dos EUA. Foram registrados 358 casos de neutropenia, sendo 18 casos no Estado de Minnesota, 133 casos no Estado da Flórida, 207 casos no Estado de Michigan, a incidência de agranulocitose foi de 2,3 (IC= 1,4-3,7); 15,4 (IC= 11,3-20,4) e 7,7 (IC= 6,6-8,9) por milhão de habitantes, por ano, em cada estado, respectivamente. Para o cálculo das taxas de incidência foram feitas correções, considerando os casos excluídos por doenças crônicas recorrentes. O Estado de Michigan apresentou o maior número de casos de doenças crônicas recorrentes (92 casos). A incidência global foi de 7,2 (IC= 6,3-8,1) por milhão de habitantes, por ano, esta resultou da combinação das taxas incidências, dos três Estados. A incidência global foi calculada como média ponderada populacional ajustada segundo da idade e do sexo, por Estado. Não foram especificados os fármacos causadores da agranulocitose.

Larregina et al. (1994) realizaram uma revisão da história clínica, de pacientes com diagnóstico de agranulocitose tóxica, em dois hospitais de referência e nos consultórios privados dos centros de hematologia da Cidade de Bahía Blanca, na Argentina, num período de 13 anos. Foram identificados 65 episódios de agranulocitose tóxica em 55 pacientes. Em 9 pacientes ocorreu à reiteração do quadro clínico, pela repetição da exposição ao medicamento, destes 1 paciente sofreu uma segunda repetição da exposição ao medicamento, em todos os episódios os pacientes usaram a dipirona. Quanto à relação da agranulocitose com o uso de medicamento foi relatado que, no momento do diagnóstico, em 6 casos os pacientes usavam 1 medicamento, em 6 casos os pacientes não usavam medicamentos e em 43 casos os pacientes usavam de 1 a 5 medicamentos associados. Foram identificados 34 casos de agranulocitose tóxica associada ao uso de dipirona, destes 32 casos foram de agranulocitose tóxica provável, 2 casos foram de agranulocitose tóxica provável associada a dipirona + fenilbutazona. Quanto à recuperação do quadro clínico, 34 pacientes restabeleceram-se, 19 morreram e em 2 não foi detalhada a evolução final. A incidência anual foi de 8,4 por milhão de habitantes, não sendo informado o tamanho da população.

Os estudos analíticos

Foram selecionados 4 artigos de estudo de caso controle, destes 3 foram organizados e realizados pelo IAAAS, portanto, seguiram os mesmos critérios metodológicos, apresentaram a incidência como medida de frequência e a razão de taxas, como medida de associação.

Ibañez et al. (1983) realizaram um estudo de caso controle, no período de 1 ano. Os dados foram obtidos dos registros hospitalares, dos hospitais de Barcelona. A seleção dos casos foi a partir do exame hematológico, de pacientes que ingressaram no hospital com agranulocitose e de pacientes que desenvolveram a doença no hospital. Os controles foram obtidos de pacientes hospitalares. Foram registrados 19 casos de agranulocitose, numa população de 4,2 milhões de habitantes, correspondendo a uma incidência de 4,52 por milhão de habitantes por ano, porém, no artigo a taxa de incidência foi arredondada para 5 por milhão de habitantes. Não foi apresentado o número de controles selecionados. Os autores observaram que 42,0% (8) pacientes eram de idade superior a 65 anos.

IAAAS (1986) foi um estudo de caso controle multicêntrico realizado em oito regiões geográficas da Europa e Israel, num total de 22,3 milhões de habitantes. Foram identificados 422 casos de agranulocitose, dos quais 300 ocorreram fora do hospital e 122 entre pacientes hospitalares. Dos 300 casos comunitários de agranulocitose, 221 puderam ser entrevistados e comparados com 1425 controles. Os controles foram amostras randomizadas, de pacientes hospitalizados. A incidência hospitalar não foi determinada, porque o denominador 'número de pessoas / leito ocupado / ano' não foi conhecido pelo IAAAS.

A taxa de incidência foi de 6,2 por milhão de habitantes por ano, essa foi calculada pela média populacional ponderada ajustada segundo a idade e o sexo, por região. A razão de taxas, em relação ao uso de dipirona, apresentou uma variação significativa de região para região. Para corrigir as diferenças regionais, o IAAAS determinou a razão de taxas estratificadas, pelo agrupamento das razões de taxas em duas categorias, de altas e de baixas razões de taxas. A categoria de alta razão de taxas foram: Ulm (12,7), Oeste de Berlim (19,1) e Barcelona (33,3). As diferenças, em relação ao sexo e a idade, foram ajustadas pelo método de Mantel-Haenszel. Chegando-se a uma estimativa de razão de taxas de 23,7 (IC= 8.7 – 64.4), para dipirona, em comparação com outros analgésicos. O excesso de risco estimado foi de 1,1 por milhão de habitantes. A categoria de baixa razão de taxas foram: Israel (2,0) e Budapeste (0,9), pela combinação dos resultados chegou-se a

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? uma estimativa de razão de taxas de 0,8 (IC= 0,4-1,8) para dipirona, em comparação com outros analgésicos. Não foi evidenciado excesso de risco nessas regiões. O excesso de risco foi calculado, pelas estimativas multivariáveis da razão de taxas, considerando o período de sete dias precedentes ao índice/dia, ou seja, o dia em que houve a manifestação dos primeiros sintomas da reação adversa.

Shapiro et al. (1989) realizaram um estudo de caso controle, em Bangkok, através do registro hospitalar de agranulocitose, por um período de cinco anos. Foram registrados 25 casos que puderam ser comparados com 529 controles, os controles foram obtidos de pacientes hospitalares. Houve 1 caso e 3 controles atribuídos a dipirona. A incidência global de agranulocitose foi de 0,7 por milhão de habitantes, esta foi calculada como média populacional ponderada ajustada segundo a idade e o sexo. A razão de taxas estimada foi 9,2 vezes maior, para a combinação de todos os medicamentos suspeitos de causar agranulocitose, em comparação com outros agentes, como os pesticidas e solventes. As diferenças, em relação ao sexo e a idade, foram ajustadas pelo método de Mantel-Haenszel.

Vlahov et al. (1989) realizaram um estudo de caso controle, na Bulgária, num período de cinco anos e cinco meses. Foram registrados 21 casos de agranulocitose, em uma população de 1,1 milhões de habitantes. A incidência de agranulocitose foi de 3,52 por milhão de habitantes. Apenas 18 casos puderam ser comparados, com 106 controles hospitalares. A estimativa da razão de taxas, para dipirona foi 1,7 (IC= 0,4-7,3) ajustada segundo a idade, sexo e o uso de outros medicamentos. Em virtude do material bibliográfico ser um resumo de artigo apresentado em congresso, algumas informações não puderam ser detalhadas, como a fonte de dados e o desfecho dos casos.

Klauw et al. (1999) realizaram um estudo de coorte, num período de 4 anos, na Holanda. A amostra foi de 923 admissões hospitalares, destas 478 apresentaram diagnóstico de agranulocitose, sendo 72 casos de agranulocitose provável, 36 casos de agranulocitose possível, 363 casos de agranulocitose desconhecida e 7 casos de agranulocitose não classificada. Os dados foram obtidos pelo registro hospitalar, do banco de dados do *Duch Center for Health Care Information* e comparados com os registros dos medicamentos dispensados, em farmácias comunitárias, através do banco de dados *Pharmaco Morbidity Record Linkage System*. A definição da exposição ao medicamento foi pelo índice/dia, a partir do primeiro sintoma de febre, calafrio ou garganta inflamada. O período de exposição ao risco foi definido em 10 dias, precedentes ao índice/dia. O risco relativo foi 26,4 vezes maior, para dipirona,

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? em comparação com outros fármacos e o excesso de risco foi de 1,36. Os autores concluíram que o risco relativo foi elevado para os tireostáticos, sulfametoxazol + trimetoprima, clomipramida e dipirona associada com analgésicos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este artigo analisou a qualidade e a suficiência dos textos fornecidos aos participantes do 'Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona' (julho, 2001), promovido pela ANVISA quando acionada pelo Ministério Público, com vistas a avaliar o risco de a substância causar agranulocitose. A revisão da literatura fundamentou-se no modelo de Cook (1995).

Do total de 165 textos oferecidos aos participantes do 'Painel', 64% são artigos indexados no banco de dados eletrônico Medline; destes, cerca de metade são estudos clínicos experimentais e metade estudos epidemiológicos, num total de 97 artigos, dos quais somente 14 tratam da freqüência de agranulocitose associada ao uso da dipirona. Entre os restantes, parte considerável dos estudos trata de reações adversas causadas por outros analgésicos. Isso significa dizer da escassa especificidade do material bibliográfico. Embora artigos sobre reações adversas a outras substâncias, que não a dipirona, possam trazer aporte para a discussão geral sobre o perfil de segurança dos analgésicos, seria mais apropriado aos objetivos do 'Painel' examinar artigos cujo objeto de estudo fosse a comparação entre os vários analgésicos.

É interessante notar que a maior parte dos textos procede dos EUA, país em que o uso da dipirona foi proibido, por ter uma legislação mais restritiva (Tognoni & Laporte, 1989). Em seguida vem à Alemanha, país que detém a patente da dipirona, mas no qual ela é utilizada em dor aguda grave em razão de trauma ou cirurgia; dor em cólica; dor relacionada ao câncer ou dor aguda ou crônica grave, mas apenas se outras intervenções terapêuticas falharem ou estiverem contra-indicadas e em hiperpirexia grave, quando a aplicação de outras medidas tenha falhado (Bonfim, 2001).

A análise dos 14 artigos mostrou que há 4 séries de casos, 5 estudos de incidência, 4 estudos relacionados ao IAAAS e 1 estudo caso-coorte. Entre as séries de casos, apenas uma é de base populacional, e em duas a população do estudo é composta por indivíduos atendidos em centros hematológicos, ou seja, são populações muito selecionadas. Entre os estudos de incidência/prevalência, em um

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? deles a população é de indivíduos atendidos em um centro de hematologia, dois são de base hospitalar e dois de base populacional.

Nos artigos selecionados, a situação mais recorrente foi à dificuldade em precisar a relação causal, entre a agranulocitose e o uso de dipirona, sobretudo nos estudos descritivos. No caso específico da agranulocitose considerada um tipo de reação adversa rara, somente alguns desenhos epidemiológicos são indicados para calcular às estimativas do efeito da exposição (Beaglehole, 1994).

Houve artigos com menção ao delineamento do estudo, mas a metodologia aplicada e os resultados indicavam outro delineamento e, por isso, foi preciso arbitrar. Isso ocorreu, por exemplo, no estudo de Falci et al. (1987), os autores citam que foi realizado um estudo retrospectivo da frequência de reações adversas, porém tratava-se de uma avaliação de casos suspeitos de reação adversa a medicamento. No estudo de Hamerschlak et al. (1993), os autores intitulam o estudo como: 'Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo', porém, justificam que não foi possível definir a incidência 'In view of the impossibility of determining directly São Paulo population treated at the Hematology Center, due to the decentralized health system prevailing in Brazil, it would be impossible to define the incidence of agranulocytosis in the population', e passam a fazer um estudo de séries de casos.

Além disso, observaram-se algumas omissões; Falci et al. (1987) não esclareceram o rastreamento da seqüência temporal reação-fármaco, para classificação dos casos, pois a avaliação do prontuário médico e do exame hematológico não é suficiente para classificar o caso como 'definido'; Sabbaga et al. (1992) e Hamerschlak et al. (1993) não foram precisos na identificação do medicamento indutor da reação adversa; embora a dipirona pudesse ser a causa, outros medicamentos usados ao mesmo tempo poderiam causar agranulocitose, como, por exemplo, os antimicrobianos; Sollero (1977) restringiu a avaliação aos registros de agranulocitose, empregando o exame hematológico, para diagnóstico do caso, sem avaliar o uso concomitante de outros fármacos indutores de agranulocitose (tireostáticos e antimicrobianos) ou a história clínica dos pacientes; Larregina et al. (1994) apresentaram a maior incidência de agranulocitose relacionada ao uso de dipirona, porém não foi informado o tamanho da amostra e a relação causa-efeito, pois houve uso simultâneo de outros medicamentos. Em apenas 6 casos o paciente fazia uso de apenas 1 medicamento.

Já em Klauw et al. (1998), a relação causa-efeito foi detalhada, os autores

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? foram minuciosos em classificar as reações adversas, em provável e possível, de acordo com o quadro hematológico (contagem de neutrófilos), no início da manifestação da doença e após a suspensão do uso do medicamento, suspeito de causar a reação; assim, puderam identificar com mais segurança, o fármaco causador da reação adversa.

No estudo de coorte de Klauw, et al. (1999) foram levantados dados mais precisos da estimativa da exposição da população aos medicamentos, na Holanda. A estrutura do serviço de informação em saúde, desse país, permite uma avaliação mais detalhada. Porém, esse estudo apresentou a mesma falha metodológica do IAAAS (1986), descritas mais adiante, em relação à definição da exposição ao medicamento.

É importante destacar o estudo do IAAAS (1986), como referência para muitos estudos que tratam da agranulocitose relacionada ao uso de dipirona; nesta revisão ele foi citado em 16,3% (27) do conjunto de textos. Os estudos de Ibañez et al (1983); Shapiro et al. (1989) e Vlahov et al. (1989) fizeram parte do IAAAS (1986).

No estudo, de revisão da literatura, realizado pelo CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*, para estabelecer uma estimativa em relação aos eventos adversos da dipirona, e compará-los aos efeitos adversos de outros analgésicos. Na avaliação do CIOMS, o estudo do IAAAS (1986) foi o que apresentou resultados mais precisos, em relação a agranulocitose e o uso de dipirona, em comparação com outros estudos. A dipirona apresentou um risco menor, em relação às complicações fatais decorrentes de eventos adversos, potencialmente fatais, quando comparada à aspirina ou outros analgésicos não-esteroidais (CIOMS, 1998). Porém, esses resultados demonstram ter fundo mais político, do que científico, pois o relatório é superficial em relação à metodologia utilizada, na revisão da literatura. Assim como, omite estudos importantes.

Alguns autores apontam falhas metodológicas inerentes ao estudo do IAAAS (1986), tais como: a larga variação das taxas de incidência por região da Europa; o agrupamento de taxas por regiões - para determinação da razão de taxas e a escolha dos controles para comparação - com os casos comunitários. (Doll et al, 1987); (Kramer et al, 1987,1988); (Edwards & McQuay, 2002) e (Schönhöfer et al, 2003).

Kramer et al. (1987) fizeram uma avaliação crítica sobre o estudo do IAAAS (1986). Os autores citam 'In our view, the new risk estimates reported by the IAAAS are not inherently more accurate than existing ones, nor have they been measured in

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? clinically and sociodemographically relevant groups of patients over the anticipated course of therapy'. Foram apontadas falhas, no método de seleção de casos e controles, na certificação da exposição e na análise de dados. Os autores afirmaram que tais fatores poderiam invalidar as estimativas dos riscos reportados.

O IAAAS respondeu às críticas de Kramer et al, (1987), destacando-se a explicação em relação à seleção dos controles. O IAAAS considerou que os controles hospitalares procederam da comunidade, antes da admissão hospitalar, portanto apresentavam semelhanças com os casos comunitários (IAAAS, 1987). No entanto, quando os controles são pacientes hospitalares, existe uma probabilidade maior de os pacientes desenvolverem a doença, devido ao próprio quadro clínico, à exposição a outros medicamentos, às debilidades orgânicas, entre outros fatores, o que resulta em estimativas de risco menores. Kramer, et al. (1988) fizeram novas considerações quanto às respostas do IAAAS (1986), entre as quais destaca-se a principal falha do estudo como sendo a definição da exposição ao medicamento, avaliada a partir da ocorrência da discrasia, e não no início do uso do medicamento. O risco associado ao uso crônico (seis meses) difere do risco associado ao uso na primeira ou na segunda semana de tratamento. Para muitas reações imunológicas e idiossincráticas, a resposta depende da sensibilidade individual. Kramer et al (1988) sugeriram que os riscos absoluto e relativo sejam analisados em função do tempo, desde o início do uso do medicamento, para cada caso.

Na mesma linha de raciocínio de Kramer et al (1988), Hedenmalm & Spigset (2002) afirmam que a duração de uso da dipirona não foi considerada no IAAAS (1986), as estimativas calculadas por eles, para a Suécia, indicam que o risco de agranulocitose associado ao uso, por 13 dias ou mais, seria de 1:810 prescrições, ao passo que o risco associado ao uso por um período de até 12 dias seria de 1:5230 prescrições.

Outra crítica ao estudo do IAAAS (1986) partiu de Schönhöfer, et al (2002), os autores relatam 'The IAAAS was criticized: centers were lost (Israel, Budapest), cases were too few (Milan, Sofia), a reference population was exaggerated (Ulm), and the user-week denominator was seemingly used to lower the incidence of dipyrrone-induced agranulocytosis'.

Edwards & McQuay (2002) fizeram críticas à metodologia do IAAAS (1986). Os autores citam que a extensa variação dos riscos nos países deve-se a uma questão metodológica. Quando as taxas foram agrupadas, não foi considerada a existência de diferenças no consumo e na frequência de uso do medicamento, nos

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona? diversos países, além das diferentes suscetibilidades genéticas a agranulocitose entre populações.

Observa-se então, que um dos estudos mais expressivos da dipirona, o IAAAS (1986) tem restrições metodológicas importantes. O tema da associação entre a agranulocitose e o risco de dipirona continua sendo estudado até os dias atuais.

Hedenmalm & Spigset (2002) revisaram todos os registros espontâneos de discrasias sangüíneas associadas ao uso da dipirona, na Suécia, entre 1996 e 1999, quando o uso da dipirona foi suspenso, em função dos dados levantados neste estudo. A incidência foi estimada pelo número de casos registrados de agranulocitose, em pacientes que usaram dipirona, pelo número total de prescrições de dipirona vendidas. A estimativa foi de 1:1439 prescrições.

Edwards & McQuay (2002) avaliam o estudo de Hedenmalm & Spigset (2002), embora baseados num pequeno número de eventos estudados. Segundo eles, se esses dados assim aplicados em populações onde a dipirona é comumente usada como na Espanha ou o Brasil haveria grande número de casos de agranulocitose, a cada ano. Os autores afirmam, ainda, que a dipirona causa agranulocitose, porém as informações são insuficientes para adequada quantificação de seus riscos.

Uma das principais limitações do presente estudo foi ter sido a revisão sistemática restrita a um material pré-definido, o que suprimiu a etapa de busca de artigos. Se, por um lado, isso trouxe um viés de seleção, uma importante distorção prevista nas revisões da literatura, sejam elas sistemáticas ou não, por outro lado cumpriu o objetivo de trazer luz às perguntas: 1- o material oferecido aos participantes do 'Painel' foi adequado para permitir elaborar normas de regulamentação cientificamente sustentadas?; 2- há necessidade de prosseguir estudando a segurança da dipirona?

Em resumo, este estudo permitiu observar que o material bibliográfico fornecido aos participantes do 'Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona' (julho, 2001), promovido pela ANVISA, não foi suficiente, em qualidade e em quantidade, para fornecer informações científicas que permitissem reavaliar a condição de regulamentação dos produtos com dipirona; seja a insuficiência ocasionada por seleção inadequada dos textos seja ela resultado das dificuldades inerentes ao estudo de reações adversas incomuns.

Os critérios de seleção do material bibliográfico não foram explicitados na ocasião. É possível que a aplicação dos princípios da revisão sistemática da literatura e de meta-análise, descritos por Cook (1995) e outros autores, pudesse trazer à tona artigos que aportassem informações mais apropriadas aos objetivos do 'Painel'.

Quanto ao risco de agranulocitose associado a dipirona, os artigos analisados sugerem tratar-se de um problema insuficientemente estudado. Estudos epidemiológicos, com rigor metodológico, poderão, no futuro, fornecer boas estimativas da frequência de casos de agranulocitose, parcela dos quais é grave e exige hospitalização, como também do papel da dipirona, e de outros medicamentos, na cadeia causal. Embora necessária, a estimativa dos riscos de uma reação adversa, é tarefa complexa, pois inúmeros fatores inerentes à população devem ser considerados.

Sendo a dipirona um medicamento de venda livre, no Brasil, a propagação de seu uso é grande e tende a ser cada vez maior. Como as informações sobre reações adversas, no País, são insuficientemente divulgados pelos órgãos governamentais responsáveis, e como há escassez de acompanhamento farmacoterapêutico e de sistemas de farmacovigilância abrangentes, há necessidade imperiosa de alertar profissionais de saúde e usuários quanto ao possível risco de agranulocitose associado a dipirona. Isso deve ser feito paralelamente a uma avaliação mais criteriosa, quanto à sua condição de regulamentação.

Além, da necessidade de um eficiente controle de qualidade, das preparações farmacêuticas, de forma a garantir doses uniformes de dipirona. O que pode ser garantido, através de métodos analíticos mais seletivos, para quantificação de dipirona e de seus produtos de degradação.

Por fim, deve-se ressaltar a necessidade de um programa nacional de Farmacovigilância, para que os resultados do uso de produtos como a dipirona possam ser acompanhados, contribuindo assim, para um efetivo controle e monitoramento do uso de fármacos, tão necessários no contexto sanitário nacional e internacional.

Figura 1- Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona, segundo o tipo de publicação, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.

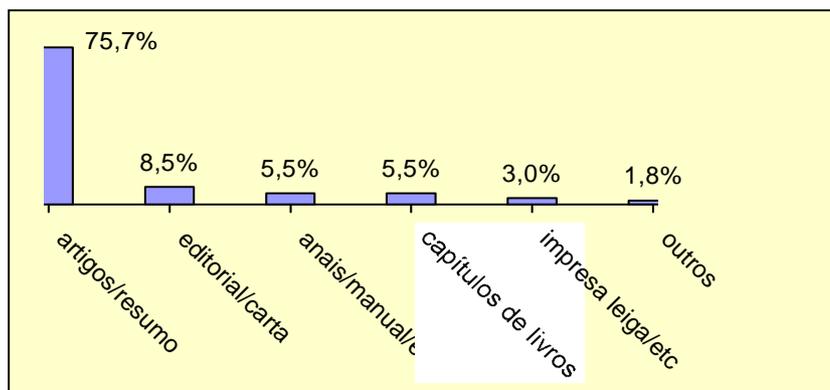


Figura 2- Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona, segundo o tipo de indexação, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. Brasília. 2001.

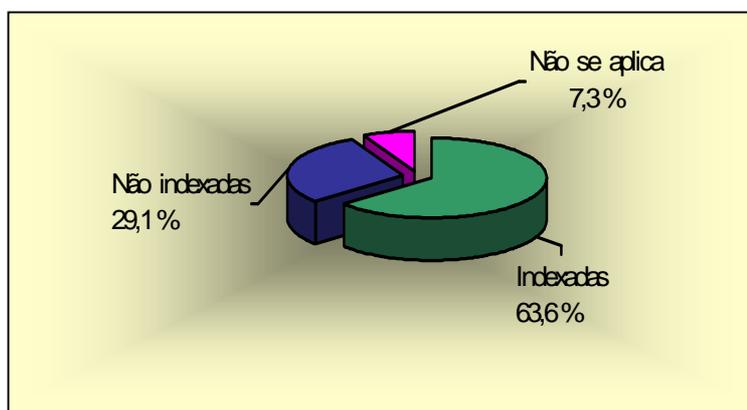


Figura 3 - Distribuição do material bibliográfico sobre a dipirona, segundo o desenho dos estudos, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.



Quadro 1- Frequência de agranulocitose, em séries de casos, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.

Título do artigo	Autor	Fonte de dados	Nº de casos*	
			Total	Associados a dipirona
Leucopenias por medicamentos	Falci, M. et al., 1987.	registro centro hematológico	2	1
Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo	Hamerschlak, N. et al., 1993.	registro centro hematológico	5	1
Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage on intravenous dipyrone - a different mechanism of dipyrone toxicity?	Sabbaga, J. et al., 1993.	registro hospitalar	2	2
Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994)	Klauw, M.M. van der. et al., 1998.	base de dados	313	21**

*A confirmação do desfecho foi pela história clínica e pelo hemograma dos pacientes

** Sendo 12 de agranulocitose provável e 9 de agranulocitose possível.

Quadro 2- Incidência de agranulocitose, em estudos de incidência/prevalência, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.

Título do artigo	Autor	Fonte de dados	Tamanho da amostra	Nº de casos*		Incidência 1:10 ⁶
				Total	Associados a dipirona	
Incidência de agranulocitose e consumo de produtos à base de dipirona no Brasil	Sollero, L., 1973.	registro centro hematológico	531.261	15	1	1,8
Drug-induced blood dyscrasias	Böttiger, L.E. et al., 1979.	base de dados	11.600	199	38**	2,5*** 2,6

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona?

Estudio retrospectivo de prevalencia de agranulocytosis en el medio hospitalario argentino	Goldenber g. D.B.I. et al., 1991.	registro hospitalar	1.106.486	6	--	5,4
Descriptive epidemiology of agranulocytosis	Strom, B.L. et al., 1992.	base de dados	4,94 x 10 ⁶	358	--	7,2 (IC= 6,3-8,1) ****
Incidencia y etiologia probable de agranulocitose toxica en una poblacion definida de la provincia de Buenos Aires.(1963-1976)	Larregina A. et al., 1994.	registro hospitalar	--	65	34	8,4

*A confirmação do desfecho dos casos foi pela história clínica e pelo hemograma dos pacientes, exceto no estudo de Sollero (1973), que considerou o hemograma.

** Sendo 12 de óbitos.

*** A incidência foi calculada, por dois períodos consecutivos de cinco anos, no primeiro a incidência foi de 2,5 por milhão de habitantes, e no segundo foi de 2,6 por milhão de habitantes.

**** Calculada como média populacional ponderada ajustada segundo a idade e o sexo nos três Estados

-- Sem informação

Quadro 3- Artigos de frequência de agranulocitose, em estudos de caso controle e coorte, Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília. 2001.

Título do artigo	Autor	Fonte de dados	Tamanho da amostra 10 ⁶	Nº de casos*	Incidência 1:10 ⁶	Risco relativo	Razão de taxas
La agranulocitosis I l'anemia aplástica I llur relación amb l'ús de medicamento. l'estudi internacional sobre la agranulocitosis I l'Anèmia Aplàstica**	Ibañez, L.L. et al., 1983.	registro hospitalar	4,2	19	4,52	□□□	--
Risk of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics**.	IAAAS, 1986.	registro hospitalar	22,3	221	6,2***	□□□	23,7**** (IC= 8,7-64,4)
The risk of agranulocytosis in relation to dipyrone use in Bulgaria**	Vlahov, V. et al., 1989.	--	1,1	21	3,52	□□□	1,7 (IC= 0,4-7,3)
A population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis□	Klauw, M.M. van der. et al., 1999.	banco de dados	923□□	478	--	26,4 (IC= 4,4-111,1)	□□□
Agranulocytosis in Bangkok: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence**	Shapiro, S. et al., 1999.	registro hospitalar	2,3	25	0,7***	□□□	9,2**** (IC= 3,9-21)

*A confirmação do desfecho dos casos foi pela história clínica e hemograma dos pacientes

**Estudos de caso controle

*** Calculada como média populacional ponderada ajustada segundo a idade e o sexo por região

****As diferenças em relação ao sexo e a idade foram ajustadas pelo tratamento de Mantel-Haenszel

□Estudo de coorte

□□Número de registros em unidade

□□□ Medida de associação não característica do desenho do estudo

--Sem informação

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA, 2001. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 06 de abr. 2002.

BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R. & KJELLSTRÖM, T., 1994. Epidemiologia Básica. Washington D.C. *Organización Panamericana de la Salud*. p.33-43.

BONFIM, J. R .A., 2001. Temas em discussão - Dipirona, Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/> Acesso em 20 de set. 2001.

BÖTTIGER, L. E. & WESTERHOLM, B., 1973. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *BMJ*. 3:339-343.

BÖTTIGER, L. E.; FURHOFF, A. K & HOLMBERG, L., 1979. Drug-induced blood dyscrasias. *Acta med Scand*. 205: 457-461.

BROGDEN, R. N., 1986. Pyrazolone Derivatives. *Drugs*. 32(suppl.4):60-70.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES – CIOMS, 1998. Benefit-Risk Balance for Drugs: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS

Publicação 2 – A literatura científica e a pesquisa epidemiológica: há segurança para usar a dipirona?
Working Group IV. Geneva.

COOK, D. J.; SACKETT, D. L. & SPITZER, W. O., 1995. Methodological guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the postdam consultation on meta-analysis. *Journal Clin Epidemiology*. 48(1):167-171.

DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2002/03. Jornal Brasileiro de Medicina.

DOLL, R.; LUNDE, P. K. M. & MOESCHLIN, S., 1987. Analgesic, agranulocytosis, and aplastic anemia. *The Lancet*. 1(8524):101.

DUKES, M. N. G., 1996. Meyler's side effects of drugs. 220-221. Elsevier. Edition Thirteenth.

EDWARDS, J. E. & McQUAY, H. J., 2002. Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*. 360:1438.

FALCI, M. et al., 1987. Leucopenias por medicamentos. Centro de Hematologia de São Paulo. Boletim IX:144.

GOLDENBERG. D. B. I., et al., 1991. Estudio retrospectivo de prevalencia de agranulocytosis en el medio hospitalario argentino. *Prensa Médica Argentina* 78:356-359.

HAMERSCHLAK, N. et al., 1993. Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo - Brasil. *Revista Paulista de Medicina*. 111(1):294-298.

HEDENMALM, K. & SPIGSET, O., 2002. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *European Journal Pharmacology*. 58:265-274.

IBAÑEZ, L. L.; CARNÉ, X. & LAPORTE, J-R., 1983. La agranulocitosis I l'anemia aplástica I llur relació amb l'ús de medicamento. l'estudi internacional sobre la agranulocitosis I l'Anèmia Aplástica. *Annals of Medicine*. 69(3):209-220.

JOSEPH, M., 1959. Dipyron - The dynamic non-narcotic analgesic. *The Journal of Abdominal Surgery*. 1:57-60.

KLAUW, M. M. VAN DER.; WILSON, J. H. P. & STRICKER, B. H. CH., 1998. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994). *American Journal of Hematology*. 57:206-211.

KLAUW, M. M. VAN DER. et al.,1999. A population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 159:369-374.

KRAMER, M. S.; LANE, D. A. & HUTCHINSON, T. A., 1987. Analgesic use, blood dyscrasias, and case-control pharmacoepidemiology: a critique of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Journal Chron Dis*. 40(12):1073-1081.

_____, 1988. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *Journal of clinical Epidemiology*. 41(6):613-614.

LARREGINA, A.; AGGIO, M. C. & ALVAREZ, R.V., 1994. Incidencia y etiologia probable de agranulocitose toxica en una poblacion definida de la provincia de Buenos Aires (1963-1976). *Medicina (Buenos Aires)* 54:13-16.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME. Brasília.

MOLKENTELLER, C. H., 1996. Results of clinical trials with dipyron (metamizol) in acute postoperative pain and colicky pain – Forum Therapeutic “75 years of Novalgin”. *Klinische Pharmakologie. Akt.*, 7(1):33-37.

SABBAGA, J. et al., 1993. Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage on intravenous dipyron - a different mechanism of dipyron toxicity? *Annals of Hematology*. 66:153-155.

SCHÖNHÖFER, P.; OFFERHAUS, L. & HERXHEIMER, A., 2003. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*. 361.

SHAPIRO, S. et al., 1999. Agranulocytosis in Bangkok: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene*. 60(4):573-577.

SILVA, P., 1998. Farmacologia Integrada – 5^a Edição, Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan. p. 393-394.

SOLLERO, L., 1975. Incidência de agranulocitose e consumo de produtos à base de dipirona no Brasil. Publicação Fundação ABIF. 7-13.

STROM, B. L. et al., 1992. Descriptive epidemiology of agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 152:1475-1480.

THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY. IAAAS, 1986. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*. 256(13):1749-1757.

_____, 1987. Reply to Kramer, Lane, and Hutchinson. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Journal Chron Dis*. 40(12):1083-1085.

TOGNONI, G & LAPORTE, J-R., 1989. Estudos de utilização de medicamentos e de Farmacovigilância. In LAPORTE, J-R. et al., *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco. p.43-56.

VLAHOV, V. & BACRACHEVA, N., 1989. The risk of agranulocytosis in relation to dipyron use in Bulgaria. *European Journal Clin Pharmacol*. 36(suppl):A53

ARTIGO 2

Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos.

Artigo a ser submetido à publicação, na Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas

Resumo

A dipirona é um fármaco da família das pirazolonas, com ação analgésica e antitérmica. Este estudo teve como objetivo desenvolver e validar nova metodologia analítica, para a determinação de dipirona, em formas farmacêuticas orais sólidas - comprimidos. Os parâmetros avaliados indicaram que o método é linear, o coeficiente de correlação, na curva de calibração foi de 0,9996. A taxa de recuperação de 98,21% demonstrou a sua exatidão. Não houve uma variação significativa, entre os resultados da repetibilidade e da precisão intermediária. Os resultados indicaram que a técnica por CLAE é adequada para quantificação de dipirona, permitindo uma boa separação desta e seus produtos de degradação, quantificando de forma mais específica e segura a dipirona em comprimidos.

Palavras-Chave: dipirona, validação analítica, cromatografia líquida de alta eficiência, comprimidos.

Abstract

Dipyrone is a drug from the pyrazolone family, with analgesic and antithermic action. This study had as objective to develop and validate a new analytic methodology, for the determination of dipyrone, in oral solid pharmaceutical forms - tablets. The parameters evaluated have indicated that the method is linear; the coefficient of correlation in the calibration curve was of 0,9996. The recovery rate of 98,21% showed its accuracy. There was no significant variation among the results of repeatability and intermediate precision. The results have indicated that the HPLC technique is adequate for quantification of dipyrone, allowing a good separation of dipyrone from their products of degradation, quantifying in a more specific and safe way the dipyrone in tablets.

Key-Words: dipyrone, analytical validation, high performance liquid chromatographic, tablets

Introdução

A dipirona é um fármaco da família das pirazonas, de reconhecida atividade analgésica e antitérmica. Sua síntese surgiu da necessidade de um derivado mais solúvel e com melhor perfil terapêutico, em relação aos demais derivados das pirazonas (Joseph,1959).

A dipirona na forma sólida pode ser oxidada a 4-hidroxi-antipirina e 4-formilaminoantipirina, estes compostos são os de maior relevância no estudo da estabilidade de comprimidos e demais formas sólidas, visto suas maiores concentrações (Pechtold, 1964).

A baixa estabilidade demonstrada por este fármaco, tanto em solução, quanto em fase sólida, faz com que seu uso seguro em terapia, se associe obviamente à utilização de técnicas analíticas exatas e seletivas capazes de determinar o teor de fármacos em suas preparações derivadas, diferenciando de seus produtos de degradação (Pellerin, 1973).

A técnica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE permitirá a separação e a quantificação da dipirona de seus produtos de degradação, com maior versatilidade e especificidade (Lough, 2000).

O objetivo deste estudo é desenvolver e validar nova metodologia analítica para a determinação do teor de dipirona, em formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos), visando à melhoria do monitoramento da qualidade dos produtos comercializados à base de dipirona, servindo de base para a preparação de uma monografia oficial para este medicamento.

Materiais

Substância de referência

Foi utilizada a substância química de referência - SQR de dipirona, pureza de 100,2 %, lote: D-1, desenvolvida no setor de substância química de referência do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, e o padrão do produto de degradação HMAA/MAA, de pureza 98,75%/1,25% do fabricante Nortec, validade 05/2003.

Solventes e reagentes

Todos os reagentes e solventes utilizados apresentavam grau analítico ou cromatográfico.

Equipamento Cromatográfico

Foram utilizados os cromatógrafos líquidos das marcas Shimadzu, modelo LC10-ADVP e Waters, modelo 717 plus Autosampler.

Desenvolvimento do método analítico por CLAE

O desenvolvimento do método analítico foi realizado, a partir de um levantamento bibliográfico, no banco de dados Medline. Esse levantamento indicou, que tanto o uso de técnicas de espectrofotometria, no ultra violeta - UV, como a CLAE, por detecção em UV, poderiam ser utilizadas na quantificação da dipirona.

Considerando que a CLAE apresenta maior seletividade e capacidade de diferenciar o fármaco em estudo, de seus produtos de degradação, em relação à espectrofotometria em UV, foi a técnica de escolha (Asmandi & Jamali, 1983).

A partir desse dado foram selecionados os artigos que utilizavam a CLAE, na quantificação da dipirona e dos produtos de degradação e testadas as diversas condições analíticas referenciadas. O primeiro teste foi à determinação da constituição da fase móvel, considerando que o fármaco em estudo sofre ionização foi proposto o uso de tampão fosfato e metanol (Asmandi & Jamali, 1983) e (British Pharmacopoeia, 2000).

No estudo de Asmandi & Jamali (1983) e na British Pharmacopoeia (2000), as proporções de fase móvel - tampão fosfato:metanol foram de (85:15) e (72:28), respectivamente. A partir dessas referências foram testadas as seguintes proporções de tampão fosfato e metanol - (85:15); (80:20); (75:25) e (70:30).

Para estabelecer o pH da fase móvel foram realizados testes, em quatro soluções com pH diferentes 3,5; 5,6; 6,2 e 7,0. O fator de capacidade (K') foi avaliado, em função da variação do pH. Foi utilizado um fluxo inicial de 1,5 mL/min, modificado para 1,0 mL/min, em virtude da elevação excessiva da pressão. As colunas utilizadas foram da marca Lichrospher[®] 60 RP-18 (15 cm x 3,9 mm) 0,5 μ m e o comprimento de onda de 258 nm.

As condições analíticas foram, assim, definidas: fase móvel metanol : tampão fosfato (30:70); pH= 6,8; fluxo de 1,0 mL/min; volume de injeção de 20 μ L; comprimento de onda de 258 nm e o diluente metanol:água (3:2).

Fase móvel - Tampão fosfato 0,05 M pH 6,2 com 25 mg de pentanossulfonato de sódio e 16,5 mL de dietilamina, ajustou-se o pH para 6,8 (\pm 0,1) com H₂PO₄.

O guia CDER/FDA (1994) recomenda a realização de um teste preliminar de estabilidade da amostra em solução, mais especificamente no diluente, por um

Publicação 3 – Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos. período de 24 horas, de acordo com o método proposto. Este teste foi realizado em três diluentes: 1) no metanol ; 2-) na fase móvel pH 6,8 (tampão fosfato : metanol); 3) em metanol : água (3:2). Foram feitas 15 injeções de cada solução, em cromatógrafo, com injetor automático, durante 18 horas.

Método analítico proposto

Solução amostra:

Após a pesagem de 20 comprimidos, triturou-se e pesou-se a massa correspondente a 30 mg de dipirona, a fim de obter uma solução com concentração final de 0,15 mg/mL em diluente.

Solução padrão:

Pesou-se 30 mg de dipirona SQR, a fim de obter uma solução com concentração de 0,15 mg/mL. O tempo entre o preparo de cada amostra ou padrão e as injeções (três replicatas) deve ser no máximo de 1 hora.

Validação do método analítico proposto

A validação do método analítico seguiu os parâmetros analíticos estabelecidos, pela *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH* (1994, 1996), para testes quantitativos da substância ativa em medicamentos, e pelo guia de validação de métodos cromatográficos do *Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration* (CDER/FDA, 1994).

Foram avaliados os parâmetros de linearidade, exatidão, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), seletividade e a faixa do método (Swart & Krull, 1998).

• Linearidade do método

A curva de calibração foi determinada, em soluções de diferentes níveis de concentração: 60%, 80%, 100%, 120% e 140% do valor teórico de dipirona SQR, em triplicata. Os resultados foram avaliados, pelos: coeficiente de correlação (r), coeficiente angular (b), coeficiente linear (a), desvio padrão relativo das injeções (DPR) (Miller & Miller, 1988) e (ICH, 1996).

• Exatidão do método

Foram preparadas 03 (três) formulações, em diferentes níveis de concentrações (80%, 100% e 120%) do valor teórico de dipirona, estas foram analisadas em triplicata. A exatidão do método foi determinada pela taxa de

Publicação 3 – Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos. recuperação (TR%), ou seja, a razão entre a concentração média experimental e a concentração teórica, multiplicada por 100. Os resultados foram avaliados, através da determinação do desvio padrão relativo (DPR) e do intervalo de confiança (IC) de 95% (ICH, 1996).

- **Seletividade do método**

Para este estudo foram utilizadas 03 (três) formulações com diferentes níveis de concentrações de dipirona SQR (90%, 95% e 97%) e do produto de degradação HMAA/MAA (10%, 5% e 3%), essas foram verificadas em triplicata. Nas formulações foram adicionados os excipientes: amido de milho, estearato de magnésio, gelatina e talco. A seletividade foi avaliada pela determinação do fator de seletividade (α) e pela detecção por UV em arranjo de fotodiodos (CDER/FDA, 1994) e (ICH, 1996).

- **Precisão do método**

A precisão foi determinada pela Repetibilidade e Precisão Intermediária

Repetibilidade

Foram realizadas 06 (seis) determinações de teor, num total de 03 (três) produtos farmacêuticos, nas mesmas condições, em curto intervalo de tempo, com o mesmo analista e o mesmo equipamento. Os resultados foram avaliados, através da determinação, dos: desvio padrão (s), desvio padrão relativo (DPR), intervalo de confiança (IC) de 95% e o teste F, pela análise de variância – ANOVA, para avaliar a significância das diferenças dos resultados, para $\alpha= 5\%$ (Miller & Miller, 1988) e (ICH, 1996).

Precisão intermediária

Foi expressa pelo efeito das variações dentro do mesmo laboratório, devido a eventos diferentes: 03 (três) determinações de teor, com 03 (três) injeções de cada, nos mesmos lotes de amostras do teste de repetibilidade, em diferentes dias, equipamentos diferentes e analistas diferentes (3 operadores, 3 determinações, 3 equipamentos). Os resultados foram avaliados, através da determinação, dos: desvio padrão (s), desvio padrão relativo (DPR) e do intervalo de confiança (IC) de 95% e o teste F, pela análise de variância – ANOVA, para avaliar a significância das diferenças dos resultados, para $\alpha= 5\%$ (Miller & Miller, 1988) e (ICH, 1996).

- **Faixa de trabalho do método**

A faixa de trabalho foi estabelecida a partir da curva de calibração (ICH, 1996).

➤ O teste de adequabilidade do sistema ou *system suitability testing* foi determinado, pela avaliação dos cromatogramas obtidos, através dos parâmetros: resolução da coluna (R), fator de capacidade (K) eficiência da coluna ou número de pratos teóricos (N) e fator de cauda (T) estabelecidos no CDER/FDA (1994) e na USP 25 (2002).

Resultados e Discussão

Neste estudo, uma das dificuldades enfrentadas foi à baixa estabilidade da dipirona em solução. Um estudo preliminar da decomposição oxidativa da solução de dipirona, realizado por Dubash & Moore (1972), demonstrou que a menor perda total de dipirona ocorre em soluções básicas, representando uma exceção ao que geralmente ocorre. Segundo a equação de Nernst, quanto mais baixo o valor de pH de uma solução, maior será o seu potencial de redox, logo mais lenta será a sua oxidação (Voght, 1982).

Em função, desse comportamento diferenciado foi necessário avaliar a proporção dos eluentes e o pH ideal da fase móvel, assim como o diluente, para evitar a degradação da amostra. Foi observado que na proporção de tampão fosfato e metanol (85:15) ocorria uma leve degradação da dipirona SQR. Na proporção de eluentes tampão fosfato : metanol (70:30), observou-se uma menor degradação da dipirona, em relação à proporção de (85:15). Assim como, diminuiu o tempo de retenção da dipirona, otimizando o tempo de análise.

O teste para escolha de pH da fase móvel indicou que o fator de capacitação (K') aumentou levemente com o pH (Tabela 1) e (Figura 1). No pH 7,0 observou-se um fator de cauda menor e um número de pratos teóricos maior, em relação aos outros pH testados. Como a variação foi pequena foi estabelecido o pH de 6,8, por ser o pH que confere maior estabilidade às soluções de dipirona (Dubash & Moore, 1972).

Tabela 2- Teste de pH em fase móvel tampão fosfato:metanol (70:30)

pH	Teste de adequabilidade do sistema		
	T*	N**	K'***
3,5	0,875	1936	2,56
5,6	1,160	1828	2,66
6,2	0,800	1950	3,18
7,0	0,660	2320	3,33

*fator de cauda; **número de pratos teóricos; ***fator de capacidade

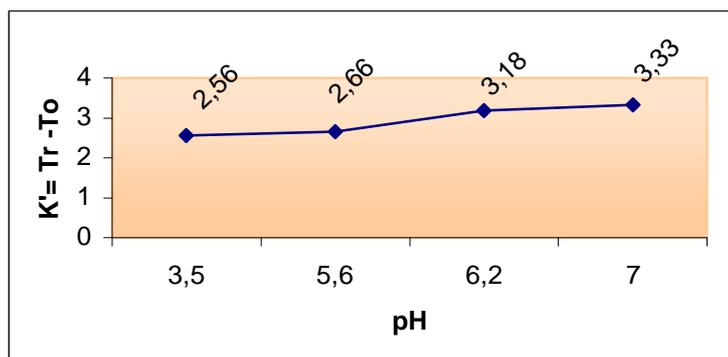


Figura 1- Fator de Capacitação (k'), em função do pH

O teste para escolha do diluente indicou que, em metanol houve um aumento da área, com conseqüente aumento do percentual de dipirona, em 9,13%, após 15 horas. Este efeito pode estar relacionado a uma sobreposição de sinais, da dipirona e do produto de degradação, devido a uma menor afinidade, entre a solução diluente e a fase móvel, havendo um rápido carreamento da solução com conseqüente sobreposição de sinais, como a detecção por UV não foi em arranjo de fotodiodos, esta hipótese não pode ser assegurada. No teste com a fase móvel (pH 6,8), a dipirona SQR apresentou uma perda de teor de 64,18 %, após 15 horas, na primeira hora a perda foi de 6,68%. No diluente metanol : água (3:2) a perda de teor de dipirona SQR foi de 14,76 %, após 15 horas, na primeira hora a perda foi de 0,54 %, portanto, foi o diluente eleito. Este estudo indicou que a análise deve ocorrer, no máximo, em 1 (uma) hora, tempo ideal para não haver degradação da dipirona, em uma amostra que necessite de 3 injeções. A Tabela 2 e Figura 2 apresentam os resultados da análise nas três soluções.

Tabela 3- Estabilidade da dipirona SQR, em solução

hora	% Teor de dipirona SQR		
	metanol	metanol:água (3:2)	fase móvel
0,2	100,00	100,00	100,00
0,46	100,59	99,87	96,37
1,12	100,69	99,46	93,32
4,16	101,29	96,77	74,97
4,42	101,60	96,79	72,97
5,08	101,66	96,26	71,19
8,12	102,58	93,95	58,84
8,38	103,07	94,18	57,50
9,05	103,42	93,67	56,02
12,08	103,42	88,88	46,29
12,35	103,97	87,34	44,29
13,01	103,51	87,15	43,77
16,05	108,11	86,18	37,10
16,31	108,11	87,57	36,00
16,57	109,13	85,24	35,82

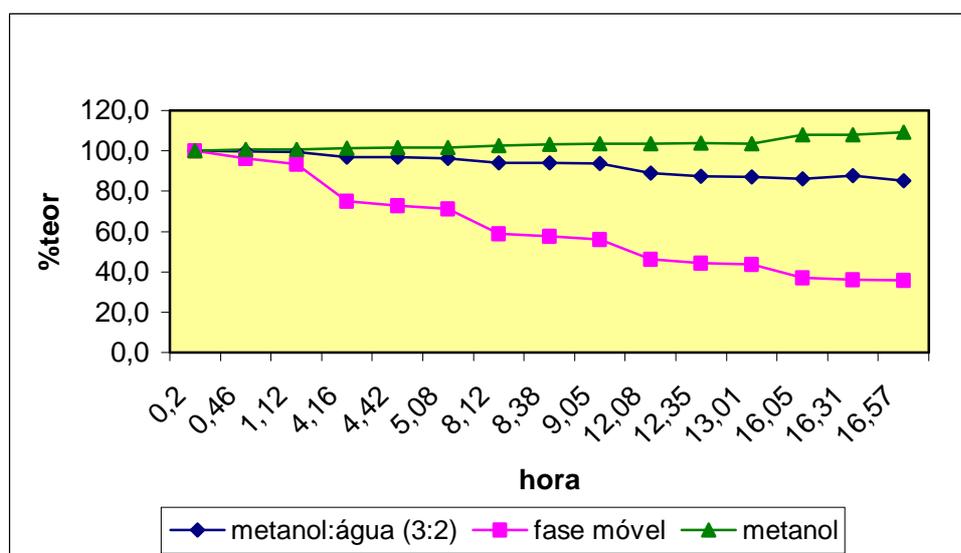


Figura 2- Estabilidade da dipirona SQR em solução

Linearidade do Método

Nas condições cromatográficas estabelecidas foi possível obter resultados satisfatórios, na curva de calibração. O coeficiente de correlação de 0,9996 demonstrou que o método é linear, para uma faixa de trabalho nas concentrações de 0,09 mg/mL a 0,21 mg/mL (Figura 3). O resultado atendeu ao critério estabelecido no CDER/FDA (1994), onde o valor mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) é de 0,999. Os desvios padrões relativos (DPR), das áreas de cada nível de concentração, variaram de 0,0765 a 0,3256 (Tabela 3)

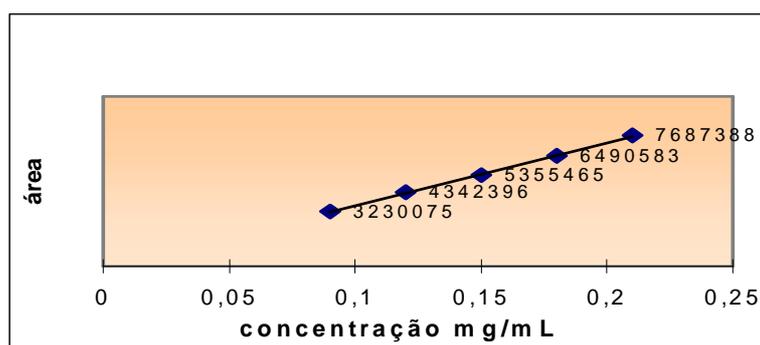


Figura 3- Linearidade do método

Tabela 3 - Linearidade do Método

Nível %	Concentração mg/mL	DPR	Teste de adequabilidade do sistema		
			K*	T**	N***
60	0,09	0,275	3,14	1,09	5774,32
80	0,12	0,259	3,12	1,15	5721,30
100	0,15	0,275	3,13	1,17	7821,82
120	0,18	0,501	3,11	1,14	5638,13
140	0,21	0,335	3,11	1,15	5563,67

*k= fator de capacidade; **T= fator de calda; ***N= N^o de pratos teóricos

- **Exatidão do método**

A taxa de recuperação de 98,19% indicou que, o método apresentou uma exatidão aceitável, conforme recomenda a ICH (1996) e CDER/FDA (1994), o qual é estabelecido um limite de 98 - 102%. O desvio padrão relativo (DPR) das injeções de cada nível de concentração não excedeu 1% (Tabela 4).

Tabela 4- Exatidão do Método

Nível %	mg /mL	DPR	TR% (IC de 95%)	Teste de adequabilidade do sistema		
				K*	T**	N***
80	0,12	0,471	98,33 (98,00 - 98,66)	3,04	1,20	9009,24
100	0,15	0,311	98,06 (97,52 - 98,28)	3,06	1,19	8323,75
120	0,18	0,412	98,21 (96,70 - 99,72)	3,05	1,21	8553,06

*fator de capacidade; **fator de calda; ***N^o de pratos teóricos

- **Seletividade do método**

O método mostrou-se seletivo, não havendo interferência do produto de degradação; os tempos de retenção (tr) foram constantes. O fator de seletividade (α) foi em média 1,86 para todos os níveis de concentração, de acordo com o guia CDER/FDA (1994), no qual é recomendado um valor maior que 1. A resolução (R) variou entre 4,32 e 5,2 (Tabela 5). Na detecção por UV de arranjo de fotodiodos,

Publicação 3 – Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos. visualizados em 3 – dimensões observou-se, que não houve sobreposição de sinais, confirmando a seletividade do método. (Figura 4).

Tabela 5-Seletividade do método

Padrão	Nível %	Teor%	DPR	Teste de adequabilidade do sistema		
				Tr*	R**	α ***
Dipirona	90	88,51	0,0887	3,29	4,32	1,85
HMAA	10	9,29	1,0546	6,10		
Dipirona	95	92,53	0,0891	3,31	4,37	1,86
HMAA	5	4,76	2,1794	6,15		
Dipirona	97	96,19	0,2157	3,31	5,2	1,86
HMAA	3	3,21	2,5912	6,17		

*Tempo de retenção **Resolução; ***Fator de seletividade

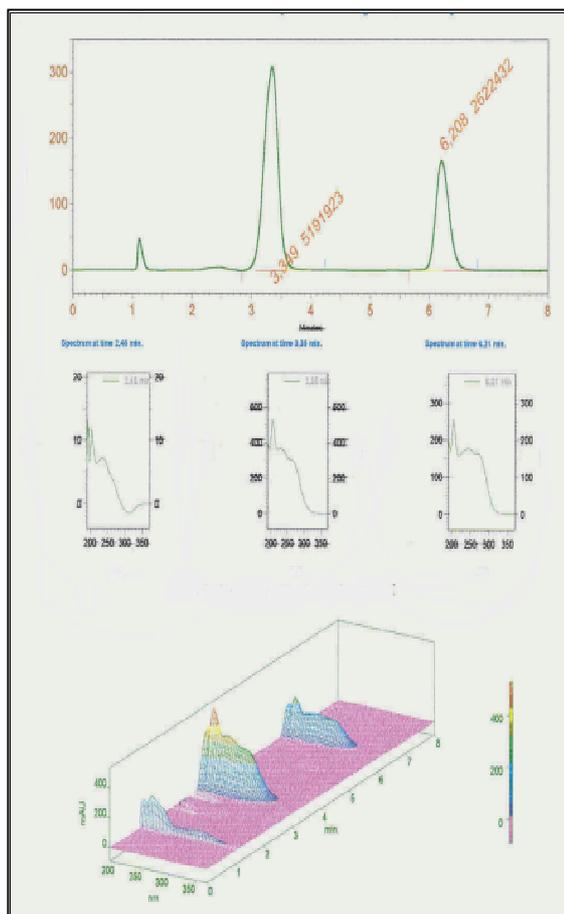


Figura 4 – Detecção UV em varredura em fotiodo da dipirona SQR, tempo de retenção de 3,35 min, e do produto de degradação HMAA/MAA, tempo de retenção 6,2 min.

- **Precisão do método**

Repetibilidade

Foi aplicada a ANOVA, para avaliar a variância (ss) dos resultados, entre os dias, para cada medicamento. Os resultados em todos os dias apresentaram valor

Publicação 3 – Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos. de $F_{\text{calculado}}$ (F_{cal}) menor, do que o valor de $F_{\text{crítico}}$ (F_{cri}), tabelado em 3,682 indicando que não houve variação significativa, entre os resultados para $\alpha=5\%$ (Tabela 6).

Tabela 6- Repetibilidade do método

Amostra	Dia	Média % *IC de 95%	s	DPR	ANOVA			
					variação	ss	gl**	F_{cal}
1	1	105,60 (105,21-105,98)	0,366	0,346	entre amostras	0,509	2	2,790
	2	105,87 (105,22-106,52)	0,631	0,596	dentro amostra	1,369	15	
	3	105,47 (105,08-105,86)	0,373	0,353	total	1,878	17	
2	1	98,30 (97,41-99,2)	0,85	0,864	entre amostras	1,170	2	3,471
	2	98,69 (97,83-99,55)	0,817	0,828	dentro amostra	2,527	15	
	3	98,07 (97,16-98,97)	0,861	0,878	total	3,697	17	
3	1	115,40 (114,63-116,17)	0,73	0,632	entre amostras	0,726	2	3,568
	2	115,33 (115,06-115,6)	0,254	0,220	dentro amostra	1,527	15	
	3	114,94 (114,37-115,51)	0,544	0,473	total	2,254	17	

*grau de liberdade n= 6 ; h= 3 ; N= 18 ; *IC= Intervalo de Confiança

Precisão Intermediária

Foi aplicado a ANOVA, para avaliar a variância (ss) dos resultados, entre os analistas, para cada medicamento. Os resultados de todos os analistas apresentaram o valor de F_{cal} menor, que o valor de F_{cri} , tabelado em 5,143 indicando que não houve variação significativa, entre os resultados, para $\alpha=5\%$. (Tabela 7).

Tabela 7- Precisão intermediária do método

Amostra	Analista	Média % *IC de 95%	s	DPR	ANOVA			
					variação	ss	gl*	F_{cal}
1	1	106,01 (105,25-106,77)	0,306	0,289	entre amostras	2,184	2	3,366
	2	104,96 (103,36-106,55)	0,643	0,613	dentro amostra	1,946	6	
	3	104,97 (102,5-107,44)	0,997	0,950	total	4,130	8	
2	1	97,16 (95,07-99,25)	0,842	0,867	entre amostras	2,006	2	3,767
	2	98,31 (97,029-99,6)	0,516	0,525	dentro amostra	1,598	6	
	3	97,73 (97,13-98,32)	0,239	0,245	total	3,605	8	
3	1	113,54 (111,15-115,9)	1,093	0,963	entre amostras	2,556	2	4,820
	2	113,92 (113,74-114,09)	0,072	0,063	dentro amostra	1,590	6	
	3	112,65 (111,6-113,7)	0,426	0,378	total	4,147	8	

*grau de liberdade n= 3 ; h= 3 ; N= 9 ; *IC= Intervalo de Confiança.

É importante observar que a amostra 3 (medicamento 3) extrapolou o limite farmacopêico de 95-105% permitido, para teor de princípio ativo, em comprimidos de 500 mg de dipirona (Farmacopéia Brasileira, 2001). Todos os resultados foram calculados pelo Microsoft Excel.

- **Faixa de trabalho do método**

Foi estabelecida uma faixa de trabalho, nas concentrações de 0,09–0,21 mg/mL.

Conclusão

O método analítico desenvolvido apresentou fácil aplicação, rápida execução, reagentes e equipamentos acessíveis. Portanto, viável de utilização nos laboratórios, que prestam serviços à Vigilância Sanitária.

Em função da exatidão e da precisão determinadas, neste estudo, pode-se afirmar que a técnica por CLAE é adequada para quantificação de dipirona. Permitindo uma boa separação da dipirona de seus produtos de degradação, quantificando de forma mais específica e segura, a dipirona, em formas farmacêuticas comprimidos - monofármacos, aprimorando o monitoramento da qualidade dos produtos comercializados à base de dipirona.

Referências Bibliográficas

ASMARDI, G. & JAMALI, F. 1983. High performance liquid chromatography of dipyrone and its active metabolite in biological fluid. *Journal of Chromatography*. 277,183-189.

BRITISH PHARMACOPOEIA, 2000 - HMSO, London. p. 571.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH AT THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – CDER/FDA. 1994. Reviewer Guidance. “Validation of Chromatographic Methods”, US Government Printing Office, 615-023-1302:02757.

DUBASH, D.D. & MOORE, W.E., 1972. Preliminary Studies on Oxidative Decomposition of Dipyrone Solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 61(3):386-389.

EDDINE, N.H. et al., 1982. Stability indicating assay for dipyrone. 2. Separation and quantitative determination of dipyrone and its degradation products by high performance liquid chromatography. *Analyst*. 107:67-70.

FARMACOPEIA Brasileira. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 2001. pt. 2. fac. 3 il.

GEISSLINGER, G.; BÖCKER, R. & LEVY, M., 1996. High performance liquid chromatographic analysis of dipyrone metabolites to study their formation in human liver microsomes, *Pharmaceutical Research*. 13(8):1272-1275.

Publicação 3 – Desenvolvimento e validação de método analítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE, para dipirona comprimidos - monofármacos.
INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH, 1994. *Text on Validation of Analytical Procedures*. Geneva.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH, 1996. *Validation of Analytical Procedures: Methodology*. Geneva.

JOSEPH, M., 1959. Dipyrone - The dynamic non-narcotic analgesic. *J.Abdom. Surg.* 1:57-60.

LOUGH, W.J., 2000. Reversed Phase Liquid Chromatography. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. Applications, theory and instrumentation. Edited by R.A.Meyers. (13) 11442- 11471.

MENDHAM, J. et al, 2002. Análise Química Quantitativa – Vogel. Editora Guanabara Koogan. 6^a Edição. 462p.

MILLER, J.C & MILLER, J.N., 1988. Statistics for analytical chemistry. Ellis Horw Series in Analytical Chemistry. Inglaterra. 2^a Edition. 227p.

PECHTOLD, F., 1964. Die Methylrubazonsäure als Oxydationsprodukt von Derivaten des 4- Aminophenazona, *Arzneimittelforschung*. 14:474-475.

PELLERIN, F. & LETAVERNIER, J.F., 1973. *Annales Pharmaceutiques*. (31):161.

SWART, M.E. & KRULL, I.S., 1998. Validação de Métodos Cromatográficos, *Pharmaceutical Technology* . 2(3)12-20.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 25. ed. Rockville, 2002. mD, 2675p.

VOIGHT, R., 1982. Tratado de Tecnologia Farmacêutica, Editora Acriba, Zaragoza, España. P.769.

Discussão

A cada ano novos medicamentos são lançados no arsenal terapêutico, no Brasil. Se, por um lado são estabelecidos critérios, para o registro e comercialização de um medicamento – destacando-se aqui, a necessidade da apresentação dos métodos analíticos qualitativos e quantitativos para o registro do medicamento- por outro lado, a publicação de monografias dos medicamentos, com os métodos analíticos, em farmacopéias, não acompanha o mesmo crescimento. Na prática corrente, muitos produtos são registrados, a partir da apresentação de métodos analíticos desenvolvidos pelos fabricantes dos medicamentos, nem sempre validado.

A Política Nacional de Medicamentos estabelece como responsabilidade do Ministério da Saúde, a promoção da revisão permanente da Farmacopéia Brasileira, como mecanismo de fundamental importância para as ações legais de Vigilância Sanitária (Brasil, 1998). Porém, um país com um arsenal terapêutico tão grande, essa tarefa é quase impossível.

A dipirona é um exemplo, de tal situação, após anos de sua comercialização, no país. São lançadas na Farmacopéia Brasileira, as monografias para análise de formas farmacêuticas, porém, com técnicas analíticas não instrumentais de uso tradicional (Farmacopéia Brasileira, 2001).

Para os laboratórios, que prestam serviço à Vigilância Sanitária, existe a necessidade do desenvolvimento de métodos analíticos modernos, instrumentais que garantam resultados mais seguros, em comparação com técnicas volumétricas tradicionais.

O primeiro artigo, deste estudo, apresentou o desenvolvimento e a validação do método analítico por CLAE. Neste estudo, a maior dificuldade encontrada foi à baixa estabilidade da dipirona, em solução. Houve a necessidade de um estudo preliminar, para estabelecer as condições analíticas ideais, para não haver uma degradação da amostra, em função dos procedimentos analíticos. As condições analíticas estabelecidas permitiram a quantificação da dipirona de forma mais seletiva e específica, que a técnica volumétrica,

No segundo artigo foram analisadas a qualidade e a suficiência dos textos fornecidos aos participantes do “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona” (julho, 2001), promovido pela ANVISA quando acionada pelo Ministério

Público, com vistas a avaliar o risco de a substância causar agranulocitose. A revisão da literatura fundamentou-se no modelo de Cook (1995).

Do total de 165 textos oferecidos aos participantes do “Painel”, 64% são artigos indexados no banco de dados eletrônico Medline; destes, cerca de metade são estudos clínicos experimentais e metade estudos epidemiológicos, num total de 97 artigos, dos quais somente 14 tratam da frequência de agranulocitose associada ao uso da dipirona. Entre os restantes, parte considerável dos estudos trata de reações adversas causadas por outros analgésicos. Isso significa dizer da escassa especificidade do material bibliográfico. Embora artigos sobre reações adversas a outras substâncias, que não a dipirona, possam trazer aporte para a discussão geral sobre o perfil de segurança dos analgésicos, seria mais apropriado aos objetivos do “Painel” examinar artigos cujo objeto de estudo fosse a comparação entre os vários analgésicos.

É interessante notar que a maior parte dos textos procede dos EUA, país em que o uso da dipirona foi proibido, por ter uma legislação mais restritiva (Tognoni & Laporte, 1989). Em seguida vem à Alemanha, país que detém a patente da dipirona, mas no qual ela é utilizada em dor aguda grave em razão de trauma ou cirurgia; dor em cólica; dor relacionada ao câncer ou dor aguda ou crônica grave, mas apenas se outras intervenções terapêuticas falharem ou estiverem contra-indicadas e em hiperpirexia grave, quando a aplicação de outras medidas tenha falhado (Bonfim, 2001).

Nos artigos selecionados, a situação mais recorrente foi à dificuldade em precisar a relação causal, entre a agranulocitose e o uso de dipirona, sobretudo nos estudos descritivos. No caso específico da agranulocitose considerada um tipo de reação adversa rara, somente alguns desenhos epidemiológicos são indicados para calcular às estimativas do efeito da exposição (Beaglehole, 1994).

É importante destacar o estudo do IAAAS (1986), como referência para muitos estudos que tratam da agranulocitose relacionada ao uso de dipirona; nesta revisão ele foi citado em 16,3% (27) do conjunto de textos. Esse estudo, quando publicado causou um impacto internacional, devido aos baixos índices de incidência de agranulocitose associados ao uso de dipirona. Na Suécia, por exemplo, a partir dos resultados do IAAAS (1986), a dipirona foi reintrodução no mercado, em 1995 (Hedenmalm & Spigset, 2002).

Entretanto, o IAAAS (1986) tem restrições metodológicas importantes, apontadas por alguns autores, tais como: a larga variação das taxas de incidência

por região da Europa; o agrupamento de taxas por regiões - para determinação da razão de taxas e a escolha dos controles para comparação - com os casos comunitários. (Doll et al, 1987); (Kramer et al, 1987,1988); (Edwards & McQuay, 2002) e (Schönhöfer et al, 2003).

O tema da associação entre a agranulocitose e o risco de dipirona continua sendo estudado até os dias atuais. Hedenmalm & Spigset (2002) revisaram todos os registros espontâneos de discrasias sangüíneas associadas ao uso da dipirona, na Suécia, entre 1996 e 1999, quando o uso da dipirona foi suspenso, em função dos dados levantados nesse estudo. A incidência foi estimada pelo número de casos registrados de agranulocitose, em pacientes que usaram dipirona, pelo número total de prescrições de dipirona vendidas. A estimativa foi de 1:1439 prescrições.

Edwards & McQuay (2002) avaliam o estudo de Hedenmalm & Spigset (2002), embora baseados num pequeno número de eventos estudados. Segundo eles, se esses dados assim aplicados em populações onde a dipirona é comumente usada, como a Espanha ou o Brasil, haveria grande número de casos de agranulocitose, a cada ano. Os autores afirmam, ainda, que a dipirona causa agranulocitose, porém as informações são insuficientes para adequada quantificação de seus riscos.

Uma das principais limitações do presente estudo foi ter sido a revisão sistemática restrita a um material pré-definido, o que suprimiu a etapa de busca de artigos. Se, por um lado, isso trouxe um viés de seleção, uma importante distorção prevista nas revisões da literatura, sejam elas sistemáticas ou não, por outro lado cumpriu o objetivo de trazer luz às perguntas: 1- o material oferecido aos participantes do 'Painel' foi adequado para permitir elaborar normas de regulamentação cientificamente sustentadas?; 2- há necessidade de prosseguir estudando a segurança da dipirona?

Conclusão

Em síntese, este estudo demonstrou que o método desenvolvido e validado foi adequado, para quantificação de dipirona. Permitindo uma boa separação da dipirona, de seus produtos de degradação, quantificando de forma mais específica e segura, a dipirona, em formas farmacêuticas (comprimidos) orais. Mostrou-se desta forma viável a utilização, desta metodologia em laboratórios que prestam serviços à Vigilância Sanitária, contribuindo dessa forma, para o aprimoramento do monitoramento da qualidade dos produtos comercializados à base de dipirona.

Quanto à avaliação da segurança do uso da dipirona, este estudo permitiu observar que o material bibliográfico fornecido aos participantes do “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona” (julho, 2001), promovido pela ANVISA, não foi suficiente, em qualidade e em quantidade, para fornecer informações científicas que permitissem reavaliar a condição de regulamentação dos produtos com dipirona; seja a insuficiência ocasionada por seleção inadequada dos textos seja ela resultado das dificuldades inerentes ao estudo de reações adversas incomuns.

Os critérios de seleção do material bibliográfico não foram explicitados na ocasião. É possível que a aplicação dos princípios da revisão sistemática da literatura e de meta-análise, descritos por Cook (1995) e outros autores, pudesse trazer à tona artigos que aportassem informações mais apropriadas aos objetivos do “Painel”.

Quanto ao risco de agranulocitose associado a dipirona, os artigos analisados sugerem tratar-se de um problema insuficientemente estudado. Estudos epidemiológicos, com rigor metodológico, poderão, no futuro, fornecer boas estimativas da frequência de casos de agranulocitose, parcela dos quais é grave e exige hospitalização, como também do papel da dipirona, e de outros medicamentos, na cadeia causal. Embora necessária, a estimativa dos riscos de uma reação adversa, é tarefa complexa, pois inúmeros fatores inerentes à população devem ser considerados.

Sendo a dipirona um medicamento de venda livre, no Brasil, a propagação de seu uso é grande e tende a ser cada vez maior. Como as informações sobre reações adversas, no País, são insuficientemente divulgados pelos órgãos governamentais responsáveis, e como há escassez de acompanhamento

Conclusão- Dipirona Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais farmacoterapêutico e de sistemas de farmacovigilância abrangentes, há necessidade imperiosa de alertar profissionais de saúde e usuários quanto ao possível risco de agranulocitose associado a dipirona. Isso deve ser feito paralelamente a uma avaliação mais criteriosa, quanto à sua condição de regulamentação.

Por fim, deve-se ressaltar a necessidade de um programa nacional de Farmacovigilância, para que os resultados do uso de produtos como a dipirona possam ser acompanhados, contribuindo assim, para um efetivo controle e monitoramento do uso de fármacos, tão necessários no contexto sanitário nacional e internacional.

Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA, 2001. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 06 de abr. 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. ABIFARMA, Disponível em : <http://www.abifarma.com.br>. Acesso em: 10 de abr 2002.

BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R. & KJELLSTRÖM, T., 1994. Epidemiologia Básica. Washington D.C. *Organización Panamericana de la Salud*. p.33-43.

BERMUDEZ, J. A. Z., 1995. Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade. Crítica da Política de Medicamento no Brasil. São Paulo: Hucitec-Sobravime.

BONFIM, R. A. & MERCUCCI, V. L. A, 1997. Construção da Política de Medicamentos. São Paulo: Hucitec-Abrasco, p.33.

BONFIM. J. R. A. Temas em discussão: Dipirona. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/>. Acesso em: 20 de set. 2001.

BÖTTIGER, L. E. & WESTERHOLM, B., 1973. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *BMJ*. 3:339-343.

BRASIL. Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 18/12/1973. Seção 1.

BRASIL. Presidência da República. Central de medicamentos, 1974. Manual de Fabricação e Controle de Qualidade dos Medicamentos da CEME, Brasília- DF: Volume II. 318p.

BRASIL. Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância

Referências Bibliográficas- Dipirona Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 24/09/1976. Seção 1.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado, 1988.

BRASIL. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 20/09/1990. Seção 1.

BRASIL Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 10/11/1998. Seção 1.

BRASIL. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 27/01/1999. Seção 1.

BRASIL. Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 02/06/2003.

BRASIL. Resolução nº 210 de 14 de agosto de 2003. Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. DOU de 14/08/03. Seção 1.

BROGDEN, R. N., 1986. Pyrazolone Derivatives- *Drugs* 32, (suppl. 4):60-70.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH AT THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - CDER/FDA. Reviewer Guidance. “Validation of

Referências Bibliográficas- Dipirona Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais
Chromatographic Methods”, US Government Printing Office, 615-023-1302:02757, 1994.

COOK, D. J.; SACKETT, D. L. & SPITZER, W. O., 1995. Methodological guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the postdam consultation on meta-analysis. *Journal Clin Epidemiology*. 48(1):167-171.

COSTA, E. A.,1999. Vigilância Sanitária – proteção e defesa da saúde. Editora Hucitec, São Paulo, p. 49.

DEUTSCHES arzneibuch. 1986. Frankfurt: Deutsches Apotheker Verlag Stuttgart. 1576p.

DICIONÁRIO de Especialidades Farmacêuticas - DEF, 2002/03. *Jornal Brasileiro de Medicina*.

DOLL, R.; LUNDE, P. K. M. & MOESCHLIN, S., 1987. Analgesic, agranulocytosis, and aplastic anemia. *The Lancet*. 1(8524):101.

EDWARDS, J. E & MCQUAY, H. J., 2002. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*. 360:1438.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 2002. France: The European Pharmacopoeia is published by the directorate for the Quality of Medicines of the Council of European (EPQM). Fourth Edition. 2416p.

FARMACOPEA de Los Estados Unidos Mexicanos.1988. México. Quinta Edicion.1576p.

FARMACOPEIA Brasileira. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 2001. pt. 2 fac. 3 il.

FINCH, S. C., 1976. Distúrbios dos granulócitos – anormalidades quantitativas benignas de granulócitos. In: Mc Graw Hill. et a.l. *Hematologia*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ. 1179p.

HEDENMALM, K. & SPIGSET, O., 2002. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *European Journal Pharmacology*. 58:265-274.

HEIT, W. F., 1983. Hematologic effects of antipyretic analgesics. Drug-induced agranulocytosis. *Am. J. Med.* Nov 14, 75(5A):65-69.

HUGULEY, C. M., 1964. Agranulocytose induced by dipyron, a hazardous antipyretic and analgesic. *Journal of the American Medical Association*. 189:938-941.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH, 1994. *Text on Validation of Analytical Procedures*. Geneva.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH, 1996. *Validation of Analytical Procedures: Methodology*. Geneva.

JOSEPH, M., 1959. Dipyron - The dynamic non-narcotic analgesic. *The Journal of Abdominal Surgery*. 1:57-60.

L'ABBE, K. A.; DETSKY, A. S. & O'ROURKE, K., 1994. El metanálisis en la investigación clínica. *Boletim Oficina Sanitária*, 116(3):226-241.

LOUGH, W. J., 2000. Reversed Phase Liquid Chromatography. *Encyclopedia of Analytical Chemistry – Applications, theory and instrumentation*. Edited by R.A.Meyers. (13):11442-11471.

MILLER, J. C & MILLER, J. N., 1988. *Statistics for analytical chemistry*. Ellis Horw Series in Analytical Chemistry. Inglaterra. 2ª Edition. 227p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME*. 2002.

MOESCHLIIN, S. & WAGNER, K., 1952. Agranulocytosis due to the occurrence leukocyte-agglutinins (pyramido and cold agglutinins), *Acta Haematology*. 8:29-41.

MOLKENTELLER, C. H., 1996. Results of clinical trials with dipyron (metamizol) in acute postoperative pain and colicky pain – Forum Therapeuticum “75 years of Novalgin” . *Klinische Pharmakologie. Akt*. 7(1):33-37.

OXMAM, A. D. & GUYATT, G. H. , 1991. Validation of an index of the quality of review articles. *Journal Clin Epidemiology*. 44(11):1271-1278.

_____, 1993. Guia para la Lectura de artículos de revisión, *Boletim Oficina Sanitária*. 114(5):446-457.

PECHTOLD, F., 1964. Die Methyrlubazonsäure als Oxydationsprodukt von Derivaten des 4- Aminophenazona, *Arzneimittelforschung*. 14:474-475.

PELLERIN, F. & LETAVERNIER, J. F., 1973. *Annales Pharmaceutiques*. 31:161.

SALAMA, A. et al., 1989. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Bristish Journal of Hematology*. 72:127-132.

SCHÖNHÖFER, P.; OFFERHAUS, L. & HERXHEIMER, A., 2003. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*. 361.

SILVA, P., 1998. Farmacologia Integrada. 5^a Edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 393-394.

SILVEIRA, M. A. B., 1997. As Farmacopéias Brasileiras. In: A Construção da Política de Medicamentos. BONFIM, R. A. & MERCUCI, V. L São Paulo: Hucitec-Abrasco, p. 238-240.

SOCIEDADE Brasileira de Vigilância de Medicamentos e Acción Internacional para la Salud – America Latina y El Caribe., 2001. O QUE é uso racional de medicamentos. São Paulo: Hucitec- Sobravime, p. 33.

SWART, M. E. & KRULL, I. S., 1998. Validação de Métodos Cromatográficos, *Pharmaceutical Technology*. 2(3):12-20.

THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY. IAAAS, 1986. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*. 256(13):1749-1757.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 25. ed. Rockville, 2002. mD, 1988-1993.

TOGNONI, G & LAPORTE, J-R., 1989. Estudos de utilização de medicamentos e de Farmacovigilância. In Laporte, J-R. et al., *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco. p.43-56.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 1972. *International Drug Monitoring, the Role of National Centers. Report of a WHO Meeting*. Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 1977. *The selection of essential drugs*. Expert Committee on the Selection of Essential Drugs: first report of the WHO Expert Committee. Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 1992. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products*. Part Three, section 17. In: Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva. 59–72.