

**Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg**

**Evaluation of the pharmaceutical equivalence of metamizole 500 mg tablets**

**Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de monohidrato de  
dipirona de 500 mg**

Recebido: 16/12/2020 | Revisado: 26/12/2020 | Aceito: 28/12/2020 | Publicado: 29/12/2020

**Crislaine Luz Heinzen**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-3185>

Universidade Paranaense Brasil

E-mail: [crislaine\\_martins\\_@hotmail.com](mailto:crislaine_martins_@hotmail.com)

**Nathielle Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-9636>

Universidade Paranaense, Brasil

E-mail: [nathielle@prof.unipar.br](mailto:nathielle@prof.unipar.br)

**Jaqueline Hoscheid**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-9002>

Universidade Paranaense, Brasil

E-mail: [jaqueline.hoscheid@gmail.com](mailto:jaqueline.hoscheid@gmail.com)

**Resumo**

O medicamento dipirona é um fármaco muito utilizado pela população brasileira, principalmente devido as suas ações farmacológicas analgésicas, anti-inflamatórias e antitérmica. No Brasil, são consideradas três principais classes de medicamentos de circulação, sendo os de referência, genéricos e similares. O controle de qualidade de medicamentos nas indústrias farmacêuticas é de grande importância, pois assegura a qualidade e segurança aos consumidores por garantir a dose apropriada. Visto a importância de se garantir a eficácia do medicamento à população, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a equivalência farmacêutica das três classes do medicamento dipirona monoidratada na forma farmacêutica sólida do tipo comprimidos e concentração de 500 mg. Os ensaios realizados seguiram as metodologias descritas na 6<sup>o</sup> edição da Farmacopeia Brasileira, sendo realizados os testes de identificação, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, e doseamento. Os resultados das análises obtidos mostram que as amostras

testadas cumprem as especificações farmacopeicas e podem ser consideradas equivalentes farmacêuticos, portanto, este estudo reforça a necessidade de pesquisas atualizadas, assim como corrobora com a disseminação de informações sobre esta temática.

**Palavras-chave:** Genérico; Similar; Referência; Dipirona sódica; Controle de qualidade.

### **Abstract**

The drug metamizole is a drug widely used by the Brazilian population, mainly due to its pharmacological actions such as analgesics, anti-inflammatory and antipyretic. In Brazil, the three main classes of circulation drugs are considered, being the reference, generic and similar. The quality control of medicines in the pharmaceutical industries is of great importance, as it provides the quality and safety to consumers. In view of the importance of guaranteeing the efficacy of the drug to the population, the present study aimed to evaluate a pharmaceutical equivalence of the three classes of the drug metamizole in a solid pharmaceutical form of tablets and a concentration of 500 mg. The tests carried out followed the methodologies carried out in the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia, being carried out the identification tests, average weight, hardness, friability, disintegration time and dosage. The results of the analyzes show that the tested ones fulfill the pharmacopoeial specifications and can be derived from pharmacists, therefore, this study reinforces the need for updated research, as well as corroborates with the dissemination of information on this theme.

**Keywords:** Generic drug; Similar drug; Reference listed drug; Metamizole; Quality control.

### **Resumen**

El fármaco dipirona es un fármaco ampliamente utilizado por la población brasileña, principalmente debido a sus acciones farmacológicas como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. En Brasil, se consideran tres clases principales de medicamentos de circulación, siendo la referencia, genéricos y similares. El control de calidad de los medicamentos en las industrias farmacéuticas es de gran importancia, ya que garantiza la calidad y seguridad a los consumidores. Dada la importancia de garantizar la eficacia del medicamento a la población, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la equivalencia farmacéutica de las tres clases del medicamento Monohidrato de dipirona en la forma farmacéutica sólida de tabletas y una concentración de 500 mg. Las pruebas realizadas siguieron las metodologías descritas en la 6ª edición de la Farmacopea Brasileña, con pruebas de identificación, peso medio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, y dosificación. Los resultados de los análisis obtenidos

muestran que las muestras analizadas cumplen con las especificaciones de la farmacopea y pueden considerarse equivalentes farmacéuticos, por lo que este estudio refuerza la necesidad de una investigación actualizada, además de corroborar la difusión de información sobre este tema.

**Palabras clave:** Genérico; Similar; Referencia; Dipirona sódica; Control de calidad.

## 1. Introdução

O medicamento dipirona é um fármaco muito utilizado pela população brasileira, sendo comercializado nas formas farmacêuticas líquida e sólida. As formas farmacêuticas sólidas são as mais utilizadas e proporcionam ao fármaco um meio mais estável em relação à outras formas (Toehwé, 2013). Os comprimidos consistem em formas farmacêuticas sólidas contendo uma única dose de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas (Brasil, 2019a).

O uso do medicamento dipirona é bastante difundido por tratar-se de um medicamento isento de prescrição (MIP), sendo utilizado amplamente para tratar febres e dores em geral, desta forma enfatiza-se a importância da aplicação de ensaios de controle de qualidade para garantir a qualidade e segurança destes medicamentos. Ressalta-se que seu uso pode apresentar alguns efeitos adversos como vômito, náuseas e reações de hipersensibilidade (Rozenfeld; Giordani & Coelho, 2013; Emerick, et al., 2014; Fonseca; Magalhães & Mesquita, 2020).

A dipirona é derivada do ácido pirazolônico não narcótico, é rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA) que é absorvido pelo trato gastrointestinal (Silva, 2019). As ações farmacológicas deste fármaco ocorrem no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, onde devido a redução de prostaglandinas (PGs) e do óxido nítrico, ocorrem as ações analgésica, anti-inflamatória e antitérmica, assim como o efeito central do sinergismo serotoninérgico e peptidérgico, diminuindo a dor por liberação de neurotransmissores (as endorfinas e cefalinas) (Vale, 2006; Lanna, et al., 2013).

No Brasil, são consideradas três principais classes de medicamentos de circulação, sendo os de referência, genéricos e similares. Os medicamentos de referência são fármacos inovadores, os quais possuem eficiência, segurança e qualidade comprovadas cientificamente no ato do registro no Ministério da Saúde, e por meio da Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) estes medicamentos apresentam nome comercial conhecido (Xavier, et al., 2019).

Os genéricos possuem o mesmo princípio ativo, dosagem, apresentação, posologia e qualidade em comparação ao medicamento referência, sendo necessária a realização de testes de bioequivalência comparando ambas as classes (Xavier, et al., 2019). A fabricação e comercialização de medicamentos genéricos foi aprovada por meio da Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, com o intuito de minimizar os custos com tratamento e viabilizar o acesso medicamentoso (Araújo, et al., 2010; Cruz, 2017).

Os medicamentos similares são comparados ao medicamento de referência, visto que possuem o mesmo fármaco, indicação terapêutica, forma farmacêutica e concentração. Destaca-se que assim como com os genéricos, a legislação atual determina que esses medicamentos também sejam submetidos a testes de bioequivalência (Brasil, 2015). Contudo, podem exibir divergência quanto ao prazo de validade, tamanho da embalagem, rotulagem e excipientes, sendo apresentados com nome comercial, assim como o medicamento referência (Monteiro, et al., 2005; Capucho; Mastroianni & Cuffini, 2008; Brasil, 2014; Cruz, 2017).

Conforme Otto et al. (2013), a população apresenta desconfiança e desconhecimento da qualidade destes medicamentos classificados como genéricos e similares, por isso é de responsabilidade do profissional farmacêutico, no ato da dispensação, realizar as orientações ao paciente, informando a garantia de qualidade quanto ao consumo dos medicamentos.

O controle de qualidade de medicamentos nas indústrias farmacêuticas é de grande importância, pois assegura a qualidade, segurança e eficácia da ação aos consumidores (Rocha & Galende, 2014). Com esta finalidade, as indústrias seguem determinações impostas pela ANVISA, conforme informações contidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de Agosto de 2019 (Brasil, 2019b), que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

De acordo com Coridiola & Pelegrini (2016) o controle de qualidade é definido como sendo um conjunto de medidas destinadas a avaliar a qualidade de cada lote de medicamento, assegurando que o mesmo só seja liberado para o uso após julgada sua qualidade como satisfatória. A qualidade do comprimido é resultante do cumprimento de várias análises, que garantem características adequadas para a eficácia do medicamento.

Visto a importância de se garantir a intercambialidade do medicamento à população, o presente trabalho teve por objetivo analisar a equivalência farmacêutica das três classes do medicamento dipirona monoidratada na forma farmacêutica sólida do tipo comprimidos e concentração de 500 mg.

## **2. Metodologia**

As análises de controle de qualidade foram realizadas no laboratório da Universidade Paranaense – Unipar – Unidade Universitária Toledo. Realizou-se a análise qualitativa de identificação, e análises quantitativas: peso médio, teste de dureza, friabilidade, desintegração e doseamento dos comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg, as quais foram baseadas na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019a).

### **2.1 Amostras**

Foram selecionados de forma aleatória comprimidos de três fabricantes diferentes de acordo com a disponibilidade da drogaria em que foi realizada a compra, sendo um de referência (denominado como R), um genérico (denominado como G) e um similar (denominado como S), foram adquiridos em uma drogaria no mês de agosto de 2020.

Todas as amostras avaliadas pertenciam ao mesmo lote e se encontravam dentro do prazo de validade estabelecido pelo fabricante. As amostras estavam acondicionadas em caixas lacradas, contendo informações como o lote (L), data de fabricação (Fab), validade (Val) e seus respectivos fabricantes. Todas as caixas continham bula e um blister de dipirona monoidratada 500 mg, com 10 comprimidos cada blister. As análises foram realizadas com os rótulos originais envolvidos com a nova identificação (R, G e S) a fim de manter sigilo e segurança quanto à indústria produtora.

### **2.2 Teste de identificação**

Após pulverização de 20 comprimidos de cada uma das amostras R, G e S, pesou-se a quantidade equivalente à 0,5 g de dipirona monoidratada. O primeiro teste foi realizado pela adição de 5 gotas de peróxido de hidrogênio concentrado, observando a aparição de uma coloração azul, que desapareceu rapidamente e passou à vermelha intensa. No segundo teste de identificação misturou-se 0,5 g do pó dos comprimidos com 5 gotas de persulfato de potássio a 10% (p/v) e após alguns minutos observou-se o desenvolvimento de coloração amarelo intensa.

### 2.3 Determinação do peso médio

Para o teste foram utilizados 20 comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg das amostras R, G e S, os quais foram pesados individualmente em balança analítica (Ohaus®). Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019a) tolera-se, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio, porém, nenhuma deve estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (Quadro 1).

**Quadro 1:** Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Formas farmacêuticas em doses unitárias	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos mais que 80 mg e menos que 250 mg 250 mg ou mais	± 10,0 % ± 7,5 % ± 5,0 %

Fonte: Brasil (2019a).

### 2.4 Teste de dureza

O teste foi realizado com o intuito de determinar a resistência do comprimido ao esmagamento e ruptura sob pressão, sendo proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Foram submetidos 10 comprimidos individualmente de cada amostra R, G e S à ação de um aparelho para medição da força (TBH 425 TD, Erweka®) aplicada diametralmente, a força foi representada pela unidade de medida em Quilograma-força (Kgf).

### 2.5 Teste de friabilidade

Após a pesagem de 20 comprimidos de cada uma das amostras (R, G e S) estas foram submetidas individualmente ao equipamento friabilômetro (Nova Ética®), previamente ajustado para 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. Posteriormente, os 20 comprimidos de cada amostra foram novamente pesados, a fim de avaliar a porcentagem de perda obtida nas rotações, sendo considerado como aceitáveis as amostras com perda igual ou inferior a

1,5% do peso dos comprimidos e nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido.

## **2.6 Teste de desintegração**

Para verificar o tempo em que os comprimidos se desintegravam, foram submetidas 6 unidades de cada uma das amostras R, G e S à ação do equipamento desintegrador (Nova Ética®). Considerou-se como comprimido desintegrado aquele que, ao final do teste, não apresentou resíduo na tela metálica do aparelho. A temperatura utilizada para o líquido de imersão (água potável) permaneceu na faixa de  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  durante a realização do teste e o limite de tempo estabelecido para a desintegração foi de 30 minutos (Brasil, 2019a).

## **2.7 Teste de doseamento**

Pulverizou-se 20 comprimidos e pesou-se a quantidade de pó equivalente a 0,35 g de dipirona monoidratada. Posteriormente transferiu-se para erlenmeyer de 250 mL e adicionou-se 25 mL de água destilada, 5 mL de ácido acético glacial e agitou-se até a dispersão homogênea. A mistura homogeneizada foi titulada com iodo 0,05 mol/L SV em temperatura abaixo de  $15^{\circ}\text{C}$ , utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , sendo considerado como aceitável os resultados dentro da faixa de 95 à 105% (Brasil, 2019a).

## **3. Resultados e Discussão**

A qualidade de um medicamento, seja ele de referência, similar ou genérico, é essencial para se obter eficácia em um tratamento farmacológico. Sabendo disto, o controle de qualidade de medicamentos é indispensável pois além de fazer parte das boas práticas de fabricação, garante ao consumidor que o medicamento que está utilizando é seguro e eficaz (Lopes & Costa, 2016).

Nas Tabelas 1 e 2 estão apresentados os resultados das análises físico-químicas realizadas para as amostras de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg dos medicamentos genérico, similar e referência.

**Tabela 1** - Resultados dos testes de identificação e testes físico-químicos.

	<b>Genérico</b>	<b>Similar</b>	<b>Referência</b>
Identificação	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
Friabilidade (%)	0,1	0	0,29
Tempo de Desintegração (min)	4'59"	10'53"	3'58"
Dureza média (kgf)	14,72	25,28	11,09
Doseamento (%)	99,39	100,4	99,39

Fonte: Autores.

**Tabela 2** - Peso médio (n=20) de comprimidos de dipirona monoidratada, variação de peso permitida e número de comprimidos que não atenderam à especificação.

	<b>Genérico</b>	<b>Similar</b>	<b>Referência</b>
Peso médio $\pm$ D.P.	567,70 $\pm$ 0,00	905,07 $\pm$ 0,01	562,62 $\pm$ 0,00
Peso (mg) Mínimo Permitido	517,70	855,07	476,62
Peso (mg) Máximo Permitido	617,70	955,07	576,62
Nº de comprimidos fora da especificação	0	0	0
Status	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Autores.

Para afirmar a identidade do princípio ativo foi realizado o teste de identificação, sendo possível observar rapidamente as reações ocorridas, sendo constatado a presença de dipirona em todas as amostras testadas, afirmando a compatibilidade das amostras com a identificação de sua embalagem.

Com relação a avaliação de peso médio, conforme observado anteriormente na tabela, todas as amostras atenderam à especificação, desta forma considera-se que as mesmas foram aprovadas, este teste possibilita analisar se existe uniformidade de peso entre as amostras de um mesmo lote de medicamentos.

Observa-se que para o medicamento similar o peso médio obtido foi superior às demais amostras, isso se deve à diferença na quantidade de excipientes que compõe este medicamento, fazendo com que o mesmo seja maior, impactando também nas análises de dureza e friabilidade onde obteve-se um resultado mais alto que as demais amostras. Ressalta-se que a maior quantidade de excipientes não impacta na qualidade final do produto acabado, desde que o mesmo cumpra as especificações estabelecidas.

O teste de friabilidade foi realizado para determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, sendo submetidos à ação mecânica do equipamento friabilômetro. Todas as amostras avaliadas apresentaram resultados inferiores ao limite máximo de perda de 1,5%, e não foi observada a presença de comprimidos quebrados, lascados, rachados ou partidos ao final do teste. Para o teste de desintegração, observou-se que todos os comprimidos encontraram-se desintegrados em menos de 30 minutos, atendendo ao limite preconizado na Farmacopeia (Brasil, 2019a).

A análise de dureza é importante porque garante a qualidade dos comprimidos durante os processos de embalagem e transporte. Apesar de ser considerado um teste informativo, o comprimido deve apresentar dureza adequada para evitar qualquer interferência no tempo de desintegração, sendo necessário observar os resultados das demais análises para avaliação da qualidade do medicamento. Para este teste de resistência mecânica, foi possível verificar que o medicamento similar apresentou resultado médio mais elevado, pois o mesmo apresenta um peso médio superior às demais amostras. Segundo a Farmacopeia Brasileira os comprimidos devem apresentar um valor mínimo de 30N (3kgf) (Brasil, 2019a). Logo, todas as amostras avaliadas cumpriram com a especificação.

Para a análise de doseamento todos os valores apresentaram resultados dentro da especificação de 95 à 105% (Brasil, 2019a), sendo obtido o valor de 99,39% para os medicamentos genérico e referência, e 100,4% para o medicamento similar. A administração de um medicamento dentro da faixa estabelecida de teor é importante, visto que garante a constância do efeito terapêutico. Uma concentração de ativo acima ou abaixo da especificação poderia causar efeitos tóxicos ou ausência de ação farmacológica no paciente (Marcatto, et al., 2005; Lanna, et al., 2013).

O presente trabalho evidencia a qualidade de medicamentos comercializados em suas diferentes classes, garantindo a segurança dos medicamentos genéricos, similares e de referência, evidenciando desta forma a importância e aplicabilidade da legislação e fiscalização da produção industrial de medicamentos. Assim, os resultados deste estudo ampliam os achados anteriores, e condizem com os dados encontrados por Cruz (2017) e Silva (2019).

Entretanto, ressalta-se que outros estudos sobre a equivalência farmacêutica de tais medicamentos foram realizados, sendo encontrados resultados divergentes e insatisfatórios nas análises físico-químicas. Conforme estudo realizado por Lanna et al. (2013), foram analisadas amostras de medicamentos genérico, referência e similar e por meio das análises físico-químicas constataram que todas as classes de medicamentos apresentaram resultado

insatisfatório para o teste de friabilidade, obtendo perda superior a 1,5%, e com exceção do medicamento referência, o teor de princípio ativo apresentou-se fora dos limites especificados, sendo de 111,14% e 116,46% para genérico e similar, respectivamente.

Em outra pesquisa, ao ser avaliada a qualidade de comprimidos de dipirona sódica 500 mg produzidos por sete laboratórios brasileiros (sendo três genéricos, três similares e o referência), observou-se que apesar de todas as amostras testadas cumprirem as especificações farmacopeicas, apenas um medicamento genérico e um similar apresentaram perfil de dissolução semelhante ao referência. Assim, quatro de seis medicamentos analisados não foram considerados equivalentes farmacêuticos, e foram reprovados (Giodani & Melo, 2010).

Desta forma, ressalta-se a necessidade de um maior controle de qualidade na fabricação farmacêutica, a fim de garantir a segurança e intercambialidade dos medicamentos. Apesar da importância da análise de dissolução, este estudo apresentou limitações quanto a disponibilidade de equipamentos para a avaliação, sendo que a mesma não pode ser realizada.

A intercambialidade compreende a escolha de um medicamento para os fins profiláticos, com ação farmacodinâmica similar de uma mesma classe terapêutica e a escolha é influenciada pela efetividade, considerando critérios de adesão ao tratamento. Conforme questionário realizado com prescritores de medicamentos, uma grande parcela mostrou-se desfavorável aos genéricos e se posicionaram contra a intercambialidade de medicamentos por eles prescritos (Ruma; Nishioka & Santos, 2006). Outro estudo realizado por Luppe et al. (2020), corrobora com esta questão, visto que a classe médica atrela uma maior qualidade e confiança aos medicamentos referência. Logo, ressalta-se a importância de estudos que demonstrem a equivalência e qualidade de medicamentos genéricos, similares e referência.

Conforme apresentado neste trabalho, os dados obtidos nas análises físico-químicas apresentaram resultados satisfatórios para os medicamentos de mesma classe terapêutica, porém, analisando trabalhos similares, observou-se que há muita divergência no mercado quanto a qualidade e eficácia dos medicamentos (Marcatto, et al., 2005; Lanna, et al., 2013), demonstrando a necessidade de uma maior fiscalização dos órgãos competentes na área de fabricação de medicamentos. Ressalta-se que a indústria conta com uma área de farmacovigilância, que de acordo com a ANVISA (Brasil, 2020), é a ciência e atividade relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

No que compete à indústria farmacêutica, a ANVISA (Brasil, 2020) fiscaliza rigorosamente o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, por meios de legislações. Porém, quanto à aceitação dos medicamentos genéricos e similares, cabe aos profissionais de

saúde a disseminação de informações confiáveis para corroborar com o crescimento destas classes de medicamentos no mercado.

#### 4. Considerações Finais

Por meio da avaliação dos resultados físico-químicos conclui-se que os comprimidos genérico, referência e similar de dipirona monoidratada 500 mg avaliados no presente estudo apresentaram um nível adequado de qualidade, desta forma pode-se garantir a sua equivalência farmacêutica. Assim, este estudo reforça a necessidade de pesquisas atualizadas e a disseminação de informações sobre esta temática.

#### Referências

Araújo, L. U., Albuquerque, K. T., Kato, K. C., Silveira, G. S., Maciel, N. R., Spósito, P. A., Barcellos, N. M. S., Souza, J., Bueno, M., & Storpirtis, S. (2010). Medicamentos Genéricos no Brasil: Panorama Histórico e Legislação. *Revista Panam Salud Public.*, 28(6), 480-492.

Brasil. (2014). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução nº58, de 10 de outubro 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência*, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

Brasil. (2015). Ministério da Saúde. *Lei nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos*. Brasília: Ministério da Saúde.

Brasil. (2019a). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução nº 298, de 12 de agosto de 2019. Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6 edição*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

Brasil. (2019b). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

Brasil. (2020). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA.

Capucho, H. C., Mastroianni, P. C., & Cuffini, S. (2008). Farmacovigilância no Brasil: A relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(3), 277-283.

Coridioa, J. F. F., & Pelegrini, D. D. (2016). Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de Dipirona similar em relação ao de referência. *Revista Saúde e Biologia*, 11(1), 48–57.

Cruz, N. P. (2017). *Controle de qualidade físico-químico de Dipirona Monoidratada comprimido 500 mg de medicamentos similares, genérico e de referência comercializados nas farmácias do município de Santo Antônio de Jesus – BA*. 2017. 69 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Governador Mangabeira: Faculdade Maria Milza.

Emerick, M. F. B., Rodrigues, M. M. T., Pedrosa, D. M. A. S., Novaes, M. R. C. G., & Gottens, L. B. D. (2014). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 67(6), 898-904.

Fonseca, J. E. N. S., Magalhães, M. S., & Mesquita, P. R. R. (2020). Avaliação da qualidade físico química do medicamento Dipirona Monohidratada solução oral 500 mg/mL produzida nas farmácias de manipulação em Santo Antônio de Jesus – BA. *Journal of Biology e Pharmacy and Agricultural Manegement*, 16(2), 109–121.

Giordani, M. A., & Melo, E. B. (2010). Avaliação da equivalência farmacêutica de medicamentos comercializados como similares e genéricos. *Anais do XIX EAIC*, 1-4. Disponível em: <https://anais.unicentro.br/xixeaic/pdf/106.pdf>

Lanna, E. G., Leão, G. R., Siqueira, R. A., & Soares, A. F. (2013). Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. *Revista Científica da Faminas*, 9(3), 11-22.

Lopes, J. C., & Costa, T. M. F. (2016). Controle de qualidade de soluções orais de dipirona sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. *Amazônia: Science & Health*, 4(4), 03-11.

Luppe, M. R., Rossi, C. M., Torres, R. R., & Aguiar, H. S. (2020). Análise de atributos na preferência entre consumo de medicamentos genéricos e similares ou medicamentos de referência. *Revista Gestão Organizacional*, 13(2), 48–66.

Marcatto, A. P., Lamim, R., Block, L. C., & Bresolin, T. M. B. (2005). Análise de cápsulas de Captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 26(3), 221–225.

Monteiro, W. M., Melo, G. C. Massunari, G. K., Hubner, D. V., & Tasca, R. S. (2005). Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(3), 333–343.

Otto, R. J., Dutra, R. L., & Fritzen, M. (2013). Intercambialidade entre medicamentos genérico e referência no uso da Carbamazepina. *Revista eletrônica Estácio Saúde*, 2(2), 21-27.

Rocha, T. G., & Galende, S. B. (2014). A importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica. *Revista Uningá*. 20(2), 97-103.

Rozenfeld, S., Giordani, F., & Coelho, I. S. (2013). Adverse drug events in hospital: Pilot study with trigger tool. *Revista Saúde Pública*, 47(6), 1-9.

Ruma, D., Nishioka, S. A., & Santos, A. A. M. (2006). Intercambialidade de medicamentos: Abordagem Clínica e o ponto de vista do consumidor. *Revista Saúde Pública*, 40(5), 921–927.

Silva, J. P. (2019). *Avaliação dos aspectos físicos do comprimido de Dipirona 500 mg entre referência genérico e similar comercializada em drogaria da cidade de Amélia Rodrigues. Governador Mangabeira - BA*. 2019. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Governador Mangabeira: Faculdade Maria Milza.

Toehwé, L. H. (2013). *Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de Prednisona Bioequivalentes ao longo do estudo de estabilidade*. 128f. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Fármacos.

Vale, N. (2006). *Desmistificando o Uso da Dipirona*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006.

Xavier, J. L. S., Mendes, M. M. V., Santos, T. A. X., & Borges, B. K. A. (2019). Conhecimento e utilização de medicamentos genéricos, similares e de referência por pacientes em unidades básicas de saúde de Montes Claros –MG. *Revista Uningá*, 56(1), 197–204.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Crislaine Luz Heinzen – 65%

Nathielle Miranda – 10%

Jaqueline Hoscheid – 25%