

Análise de qualidade por doseamento espectrofotométrico ultravioleta/visível (UV/VIS) e titulação por oxirredução de dipirona sódica comprimidos 500 mg

Aurélio Baêso **BICALHO**¹ (aurelio_bicalho@hotmail.com); Samuel Ferreira da **SILVA**²; Micheline Luiza Souza **LOPES**³; Adriana de Freitas **SOARES**⁴

1. Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé (MG).
2. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Vale do Rio Verde (UNINCOR), Três Corações (MG); professor no Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé (MG).
3. Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa (MG); professora no Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé (MG).
4. Mestre em Ensino de Ciências da Saúde e do Ambiente pelo Centro Universitário Plínio Leite (UNIPLI), Niterói (RJ); professora no Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé (MG).

RESUMO: A dipirona sódica possui diversas apresentações farmacêuticas: solução oral, injetável, comprimido e supositório. É medicamento isento de prescrição e considerado anti-inflamatório não-esteroidal. Este trabalho analisou, através dos métodos de espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) e de titulação por oxirredução, o teor de dipirona sódica em cinco especialidades farmacêuticas, usando como padrão a matéria-prima dipirona sódica. Analisou-se a matéria prima dipirona sódica, o medicamento de referência, dois genéricos e dois similares, todos na forma farmacêutica comprimidos de 500 mg. Pode-se concluir que todas as amostras analisadas estavam em conformidade com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.

Palavras-chave: dipirona sódica, titulação, espectrofotometria.

Introdução

A dipirona sódica possui diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimido e supositório), e é um derivado da pirazolona, considerada analgésica e antipirética (BRASIL, 2013a). É utilizada em âmbito mundial para o tratamento da dor aguda ou crônica, destacando-se a utilidade no tratamento da dor pós-operatória e também no tratamento de dor dentária e dores do câncer (EDWARDS; MCQUAY, 2002; STANKOW et al., 1995; ANDRADE, 2005; RODRIGUEZ et al., 1994).

No ano de 1992, a dipirona era o medicamento que apresentava maior demanda nos ambulatórios da rede pública. No mesmo ano, a Novalgina® encontrava-se como um dos medicamentos mais vendidos e, no ano seguinte, já ocupava a segunda posição em unidades mais vendidas (BERMUDEZ, 1995). Em maio de 2001, em relação aos analgésicos mais comercializados, cerca de 31,8% eram à base de dipirona, seguido do paracetamol (29,7%) e ácido acetilsalicílico (27,1%) (BONFIM, 2001).

Clinicamente, a dipirona é de grande importância para o Brasil, pois é utilizada no tratamento da dengue (BRASIL, 2013b) e, atualmente, faz parte do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

É rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo organismo. O mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas conhecidas 1 e 2 (SIEBEL; BIRITH; CALIXTO, 2004; GOODMAN; GILMAN, 1996).

A dipirona sódica apresenta-se como pó cristalino branco ou quase branco, inodoro, solúvel em água. É comercializada no Brasil sob dezenas de nomes comerciais, principalmente como constituinte de associações medicamentosas. Ela também é usada amplamente em países como a França, Alemanha, Hungria, Israel, Espanha, Suécia e Tailândia. Todavia, nos Estados Unidos, o uso da dipirona foi proscrito há mais de 20 anos, em virtude de suposto papel de deprimir a medula óssea, causando anemia aplásica e agranulocitose (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1982).

O que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para venda e uso sem que a sua qualidade seja comprovada é o controle de qualidade que é parte das Boas Práticas de Fabricação (CFF, 2001). Para isso, a farmacopeia apresenta especificações sobre a qualidade do devido medicamento em suas diversas apresentações. A Farmacopeia Brasileira é o código oficial onde estão descritos os requisitos mínimos de qualidade para a análise de fármacos, insumos, medicamentos, drogas vegetais e produtos para a saúde (BRASIL, 2015).

O doseamento da dipirona é uma análise de controle de qualidade, executada para assegurar que o medicamento esteja em conformidade com a dose especificada do medicamento. Este doseamento pode ser feito por titulação de oxirredução, em que o ponto de equivalência é determinado baseado na mudança gradativa da coloração, em uma faixa de pH, de um composto orgânico. Este é denominado indicador e é adicionado ao meio que se deseja determinar a concentração de um constituinte. A fenolftaleína é um indicador muito utilizado (BACCAN et al., 2001).

Outro método de doseamento da dipirona é por espectrofotometria, fundamentada na lei de Lambert-Beer, que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido, líquido ou gasoso, nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético (ROCHA; TEIXEIRA, 2004).

O objetivo deste trabalho foi analisar, através dos métodos de espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) e de titulação por oxirredução, o teor de dipirona sódica em cinco especialidades farmacêuticas, usando como padrão a matéria-prima dipirona sódica.

I – Material e métodos

Foram adquiridas, em uma farmácia do município de Muriaé (MG), uma amostra de matéria-prima (MP) com seu respectivo certificado de análise do controle de qualidade e também cinco especialidades farmacêuticas de dipirona sódica: uma de medicamento de referência (Amostra R), dois medicamentos genéricos (Amostras G₁ e G₂) e dois

medicamentos similares (Amostras S₁ e S₂), todos na forma farmacêutica comprimidos de 500 mg. Essas amostras foram conduzidas ao laboratório da Faculdade de Minas (FAMINAS), em Muriaé (MG), para serem analisadas. As análises realizadas foram identificação da matéria-prima, construção da curva de calibração e doseamento das amostras (R), (G₁ e G₂) e (S₁ e S₂) pelos métodos de titulação por oxirredução e espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS).

1.1 – Identificação da matéria-prima

Para a identificação da matéria-prima, realizaram-se testes de ponto de fusão (utilizando o equipamento MARCONI, modelo MA381, número de série 0319952), de solubilidade em solventes polares e apolares, de perda por dessecação a 105 °C (utilizando estufa microprocessada com circulação de ar forçado, QUIMIS, modelo Q-31AM) e de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (utilizando espectrofotômetro FTIR Perkin-Elmer, modelo Spectrum 1000, com transformada de Fourier (4000-200 cm⁻¹), do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (MG), utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr).

1.2 – Montagem da curva de calibração para doseamento das amostras de dipirona sódica pelo método espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS)

Para a montagem da curva de calibração, utilizada para o doseamento das amostras de dipirona sódica pelo método de espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS), foram realizadas dez diluições, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M, no intervalo de concentração de 1 a 10 mg.L⁻¹, e a leitura no espectrômetro foi em um comprimento de onda de 258 nm, conforme preconizada na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.

1.3 – Doseamento das amostras

As amostras foram doseadas por dois métodos diferentes, titulação por oxirredução e espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS).

Os ensaios de doseamento por titulação por oxirredução foram realizados em triplicata, utilizando iodometria para determinação quantitativa de dipirona sódica conforme preconizada pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Os ensaios para doseamento por espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) foram realizados em triplicata no espectrofotômetro Bioespectro SP220, utilizando ácido clorídrico padronizado a 0,1 M como solvente para este tipo de análise em um comprimento de onda de 258 nm, conforme (BRASIL, 2010).

Para o doseamento das amostras (R), (G₁, G₂) e (S₁, S₂) na forma de comprimido de 500mg, utilizou-se a curva de calibração da matéria prima como padrão e o cálculo do percentual de pureza do princípio ativo presente nessas amostras.

Para a construção da curva de calibração e plotação do gráfico da equação da reta, utilizou-se o programa Microsoft Excel.

II – Resultados e discussão

A qualidade da matéria prima foi determinada em comparação com o laudo de análise do fornecedor a fim de averiguar se atende às especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, uma vez que esta matéria prima será usada para montagem da curva de calibração para o doseamento de espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) do produto acabado.

2.1 – Identificação e montagem da curva de calibração da matéria-prima

Solubilidade, perda por dessecação e ponto de fusão

Os resultados das análises de solubilidade em solventes polares e apolares, da perda por dessecação e ponto de fusão se mostraram em conformidade com o certificado de análise emitido pelo controle de qualidade da matéria-prima adquirida (Tabela 1).

TABELA 1 Testes de identificação da matéria-prima

TESTES	RESULTADOS
Solubilidade	Solúvel em água e metanol; pouco solúvel em etanol; praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio.
Perda por dessecação	5,1% (a 105 °C)
Ponto de fusão	225 °C

No teste de solubilidade, a matéria-prima se mostrou solúvel ou insolúvel nos solventes indicados (Tabela 1), conforme o certificado de análise do controle de qualidade e a Farmacopeia Brasileira. A análise da perda por dessecação chegou a 5,1%, estando dentro dos parâmetros do certificado de análise do controle de qualidade, cuja especificação é entre 4,9 a 5,3% (BRASIL, 2010). O ponto de fusão – fundamental para verificação da pureza de uma determinada amostra – foi de 225 °C, encontrando-se dentro da faixa de fusão especificada para esta matéria-prima (223 a 225 °C). Sendo assim, a amostra da matéria-prima se apresentou com alto grau de pureza e em conformidade com o certificado de análise do controle de qualidade realizada pelo fornecedor Pharma Nostra.

Análise de espectroscopia vibracional no infravermelho

A dipirona sódica, quimicamente, é o (2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il) (ou 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometano sulfonato de sódio), conforme estrutura química apresentada na Figura 1 (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1982).

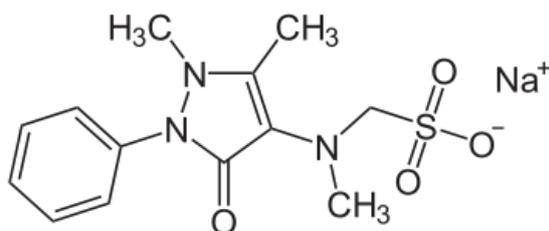


FIGURA 1 Fórmula estrutural da dipirona sódica

A Figura 2 mostra o espectro de infravermelho obtido para a matéria prima e na Tabela 2 estão listados os grupos funcionais e seus respectivos estiramentos vibracionais em cm⁻¹ para a matéria prima de dipirona sódica.

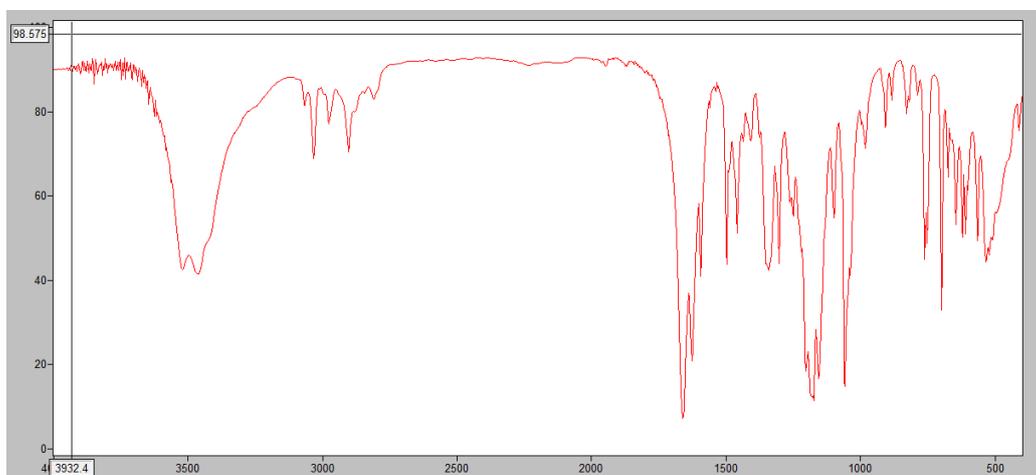


FIGURA 2 Espectro de absorção no infravermelho da matéria prima dipirona sódica

TABELA 2 Dados de infravermelho (cm^{-1}) para os estiramentos dos grupos funcionais significativos da matéria prima de dipirona sódica

Ligação	Número de ondas em (cm^{-1})
$\nu(\text{C-N})$ alifática	1202
$\nu(\text{S=O})$ sal de ácido sulfônico	1341 e 1202
$\nu(\text{C=C})$ aromático	1594 e 1498
$\nu(\text{C=O})$ amida	1660
$\nu(\text{C-H})$ aromáticos e diversos	3067 a 2809
$\nu(\text{O-H})$ água de hidratação	3520-3463

As bandas de absorção da ligação C-N não conjugada, em amins primárias, secundárias e terciárias, costumam aparecer na região entre $1250\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$ (BARBOSA, 2007). A confirmação do anel aromático é feita na região de $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, através da banda de absorção da ligação C=C do anel, além do aparecimento de bandas de absorção das ligações C-H aromático, que podem estar entre $3000\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$ (SILVERSTEIN, 2000).

A presença do grupo carbonila (C=O) pode ser detectada entre $1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ em se tratando de ligações C=O de amidas. Foram ainda observadas bandas fortes de absorção em 1341 e 1202 cm^{-1} , atribuídas ao grupo funcional (NaO_3S) característicos de ácidos sulfônicos, que em geral podem ocorrer entre $1350\text{-}1340\text{ cm}^{-1}$ para estiramentos assimétricos e $1200\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ para estiramentos simétricos desse grupo funcional (BARBOSA, 2007).

Curva de calibração para doseamento das amostras de dipirona sódica pelo método espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS)

A partir dos valores obtidos com as 10 diluições da matéria-prima em ácido clorídrico $0,1\text{ M}$, obteve-se uma equação da reta $y = 0,0317.x - 0,0006$, através da análise de regressão linear, e um R^2 igual a $0,9989$ (Figura 3), concluindo-se que o coeficiente de correlação (R) dessa curva analítica é de aproximadamente $0,9989$, resultado muito semelhante encontrado por NASCIMENTO (2005), KÖHLER et al. (2009) e FERREIRA et al. (2013), em que o método se mostra com boa linearidade e sensibilidade, uma vez que a curva também apresenta uma boa inclinação. Este valor está dentro do padrão aceitável para este tipo de análise de acordo com a Resolução n. 899, de 29 de maio de 2003 (Anvisa, 2003), que determina que o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser $= 0,99$.

Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do

coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo (BRASIL, 2003).

Essa curva de calibração foi utilizada para o doseamento e indicação da pureza das amostras (R), (G₁ e G₂) e (S₁ e S₂) na forma de comprimido de 500 mg.

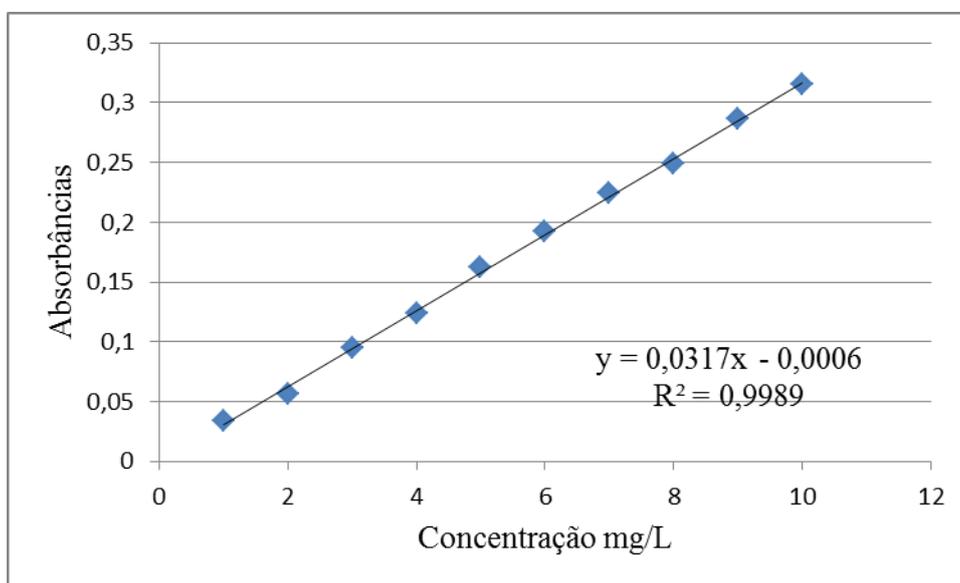


FIGURA 3 Curva de calibração concentração *versus* absorbância da matéria-prima de dipirona sódica

2.2 – Doseamento das amostras (R), (G₁ e G₂) e (S₁ e S₂) na forma de comprimido 500 mg

Doseamento por titulação por oxirredução das amostras de dipirona sódica (R), (G) e (S) na forma de comprimido de 500 mg

Os valores obtidos em triplicata para o doseamento por titulação por oxirredução dos comprimidos de 500 mg de dipirona em relação ao volume em mL de iodo 0,05M consumidos estão mostrados na Tabela 3.

TABELA 3 Média das triplicatas do doseamento por titulação por oxirredução das amostras de dipirona sódica em triplicata na forma de comprimido de 500 mg em relação ao volume de iodo consumido

Medicamentos	Volume de iodo 0,05 M consumidos (mL)	Teor de Dipirona Sódica	Conformidade com a Farmacopeia Brasileira
R	20,7	99,0	Sim

G1	21,4	102,4	Sim
G2	20,6	98,7	Sim
S1	21,3	102,0	Sim
S2	21,4	102,6	Sim

Conforme a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, para o doseamento de comprimidos de dipirona sódica, cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de dipirona sódica. Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de dipirona sódica.

Todas as amostras apresentaram-se dentro dos parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira, assim como no estudo realizado por FERREIRA et al. (2013), o que demonstra que os medicamentos acima citados estão em conformidade com as especificações farmacopeicas.

Resultados apresentados por PESTANA et al. (2008) evidenciam que apenas um medicamento genérico não estava em conformidade com os parâmetros farmacopeicos, cujo resultado encontrado foi acima do especificado. O comprimido genérico em questão poderá provocar efeitos indesejáveis, pois apresenta quantidade excessiva do fármaco. Nesse caso, ele não deveria ser dispensado aos pacientes, pois não há garantia de sua segurança.

Doseamento espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) das amostras (R), (G) e (S) na forma de comprimido de 500 mg

Para o doseamento por *ultravioleta/visível (UV/VIS)* das amostras, utilizou-se como parâmetro a curva de calibração da matéria-prima apresentada na Figura 3.

As amostras de referência (R), dos genéricos (G₁ e G₂) e dos similares (S₁ e S₂) foram lidas no espectrofotômetro no mesmo comprimento de onda da matéria prima, 258 nm. As amostras foram preparadas na concentração 4mg/L. Foi empregada a equação $y = 0,0317.x - 0,0006$ para os cálculos do teor de dipirona sódica presente nas referidas amostras, conforme mostrado na Tabela 4.

TABELA 4 Valores médios dos teores das amostras de dipirona sódica na forma de comprimido de 500 mg na concentração 4 mg/L

Medicamentos	Valores em absorbância	Teor de Dipirona Sódica	Conformidade com a Farmacopeia Brasileira
R	0,124	98,25	Sim
G1	0,129	102,0	Sim

G2	0,123	97,5	Sim
S1	0,128	101,25	Sim
S2	0,129	102,0	Sim

De acordo com parâmetros da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, o teor a ser encontrado no doseamento deve ser de 95,0% a 105,0%. A partir da construção da reta, e utilizando a matéria-prima como referência, analisaram-se as amostras (R), (G₁, G₂) e (S₁, S₂) de dipirona sódica.

Todos os medicamentos apresentaram-se de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, assim como no estudo realizado por FERREIRA et al. (2013).

2.3 – Comparação dos valores de teor de dipirona sódica encontrados nos comprimidos obtidos pelos métodos de espectrofotometria ultravioleta visível (UV/VIS) e titulação por oxirredução

Todas as amostras – (R), (G₁ e G₂) e (S₁ e S₂) – foram doseadas por dois métodos analíticos diferentes e os resultados obtidos por estes métodos estão descritos na Tabela 5.

TABELA 5 Percentuais de dipirona sódica encontrados no doseamento de comprimidos

Medicamentos	Teor de Dipirona Sódica (%) encontrado pelo método de espectrofotometria ultravioleta visível (UV/VIS)	Teor de Dipirona Sódica (%) encontrado pelo método titulação por oxi-redução
R	98,25	99,0
G1	102,0	102,4
G2	97,5	98,7
S1	101,25	102,0
S2	102,0	102,6

A espectroscopia de absorção no UV-VIS tem ampla aplicação em laboratórios de análises e pesquisas físicas, químicas, bioquímicas, farmacológicas. Inúmeras vantagens contribuem para sua popularidade; a principal é o fato de ser uma técnica espectroscópica quantitativa. Sendo considerada uma técnica de baixo custo operacional, é de fácil utilização e produz resultados de interpretação geralmente bastante simples.

Em relação aos métodos utilizados para o doseamento das amostras, o realizado por espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) pode ser considerado mais preciso, sensível, com probabilidade menor de erro, e o que apresenta mais confiabilidade nos resultados obtidos se comparado com o método de doseamento por titulação por oxirredução.

No presente estudo, os dois métodos utilizados apresentaram resultados em conformidade com os parâmetros farmacopeicos, podendo assegurar que o método de titulação é aplicável como uma alternativa ao método de espectrofotometria ultravioleta/visível.

Considerações finais

A qualidade dos medicamentos deve nortear o trabalho da indústria farmacêutica, que se responsabiliza pela qualidade dos mesmos e assegura que eles estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para que possam ser utilizados para os fins propostos. É de suma importância a qualidade dos fármacos para que os pacientes não sejam colocados em risco em função da sua inadequabilidade, assegurando assim uma melhor forma terapêutica e qualidade de vida.

No presente estudo, pode-se concluir, através dos métodos realizados, que todas as amostras analisadas estavam de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, sendo consideradas propícias para comercialização.

Referências

ANDRADE, M. P. Aspectos atuais do uso da dipirona no tratamento da dor. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 7, n. 40, 2005.

BACCAN, N.; ANDRADE, J. C. de; GODINHO, O. E. S.; BARONE, J. S. **Química analítica quantitativa elementar**, 3. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2001.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: UFV, 2007.

BERMUDEZ, J. A. Z. **Indústria farmacêutica, Estado e sociedade: crítica da política de medicamento no Brasil**. São Paulo: Hucitec-Sobravime, 1995.

BONFIM, J. R. A. Temas em discussão: dipirona. **Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento**, 2001. Disponível em: <www.sobravime.org.br>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 5. ed. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/brasileira/saiba_mais.htm>. Acesso em: 13 mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos**. Brasília, 2013a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Farmácia Popular do Brasil. **Elenco oficial dos medicamentos disponibilizados pela rede própria do programa farmácia popular do Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/20/elenco-fp1-20-08-12.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução n. 357, de 20 de abril de 2001. **Regulamento técnico das boas práticas de farmácia**. Diário Oficial da União, 2001. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/357.pdf>>. Acesso em: 18 abr. 2015.

EDWARDS, J. E; MCQUAY, H. J. Dipirona e agranulocitose. **Lancet**, Londres, v. 360, p. 1438, 2002.

FERREIRA N. P, et al. Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região UV–VIS. **Interdisciplinar: Revista Eletrônica da Univar**, n. 9, v. 1, p. 69-76, 2013.

GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. 1436 p. cap. 1 e 2.

KÖHLER, L. F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Bras. Farm.**, n. 90, v. 4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, A.; BURKHALTER, J. H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

NASCIMENTO, A. P. **Desenvolvimento e validação de metodologia para medicamentos contendo dipirona sódica e cloridrato de papaverina isolados e em associação**. 2005. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-01082012-162353/>>. Acesso em: 28 maio 2013.

PESTANA, J. L.; PRADO, M. A. F.; CAMPOS, L. M. M. Desenvolvimento de método por iodometria alternativo para doseamento da dipirona sódica em matéria-prima e medicamentos. **Rev. Bras. Farm.**, n. 89, v. 1, p. 13-17, 2008.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. **Química Nova**, v. 27, 2004.

RODRIGUEZ, M.; BARUTELL, C.; RULL, M.; GÁLVEZ, R.; PALLARÉS, J.; VIDAL, F.; ALIAGA, L.; MORENO, J.; PUERTA, J.; ORTIZ P. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. **European Journal of Cancer**, Amsterdam, v. 30, n. 5,

p. 584-587, 1994. Disponível em: <[http://www.ejcancer.com/issue/S0959-8049\(00\)X0198-0](http://www.ejcancer.com/issue/S0959-8049(00)X0198-0)>.

SIEBEL J. S., BIRITH A., CALIXTO J. B. Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyrone in mice. **Brain Research**, n. 1003, p. 61-67, 2004.

SILVERSTEIN, Robert M; WEBSTER, Francis X. **Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

STANKOV, G.; SCHMIEDER, G.; LECHNER, F. J.; SCHINZEL, S. Observer-blind multicentre study with dipyrone versus tramadol in postoperative pain. **European Journal of Pain**, Amsterdam, v. 16, p. 56-63, 1995.