

# Determinação e Comparação de Metodologias Analíticas da Furosemida em Medicamentos

**Alessandro Silvério Jonsson; Douglas Wagner; Gerson Luiz da Cruz Junior;  
Jenifer Schäfer e Lucas Klein.**

Discentes do curso Técnico em Química (Modalidade Integrado), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina - Campus Jaraguá do Sul.

E-mail: alessjonsson18@gmail.com.

## **Daniel Alfonso Spudeit**

Docente da Unidade Curricular de Química Analítica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina – Câmpus Jaraguá do Sul.

E-mail: danispudeit@gmail.com.

**Resumo** – O presente estudo teve como objetivo determinar e avaliar métodos analíticos para a determinação da furosemida em medicamentos. A furosemida é uma substância utilizada em medicamentos da classe dos diuréticos da alça. Esse produto atua como um intensificador da excreção de urina e sódio na ansa de Henle. Este medicamento é indicado para remoção de edemas, causadas devido a problemas cardíacos, hepáticos ou renais. Entretanto, seu uso é proibido dentro e fora de competições por ser um agente de camuflagem que possui o potencial de danificar ou ocultar a substância banida na urina, dificultando a constatação de esteroides e outras substâncias nos exames antidoping. Quanto a validação das análises foram seguidos alguns parâmetros, simplicidade, sensibilidade, linearidade e custo-efetividade adequada. Para tais análises foi empregado um método seguidos os procedimentos experimentais dispostos em um determinado artigo, onde foram comparados dois métodos A e B distintos, utilizando a espectrofotometria UV-Vis para a determinação e quantificação da furosemida, em medicamentos. Os resultados obtidos com o estudo revelam que apesar dos dois métodos serem eficientes para a determinação da furosemida em medicamentos, pode-se destacar o método A, que obteve maior linearidade em relação ao método B, demonstrando ser mais indicado pela sua viabilidade.

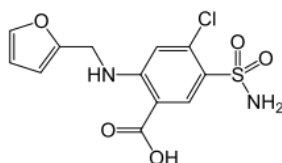
**Palavras-Chave:** Furosemida. Degradação. Determinação. Medicamentos Espectrofotometria UV-Vis.

**Abstract** – The present study aims to evaluate the kinetic degradation of furosemide. Furosemide is a substance that belongs to the class of the loop diuretics. This type of medication acts as a urine and sodium excretion intensifier in the Henle's Loop. It is prescribed to remove edemas, caused by heart, liver or kidney problems. However, it has been banned inside and outside sporting competitions, because it is a cover-up substance and has a hazardous potential, that is, it may hide banned substances found in the urine, making it difficult to detect steroids and other substances in anti-doping tests. Regarding the validation of the analyses, we followed some parameters of validation, namely simplicity, sensitivity, linearity, cost-effectiveness and suitable accuracy. In order to perform the analyses, a method was employed following experimental procedures presented in a particular paper, that is, two different A and B methods were compared using spectrophotometry for determination and quantification of furosemide in medicine. The results obtained with the study reveal that although both methods are efficient to the determination of furosemide, we can highlight the method A, which obtained greater linearity in relation to the method B proving to be more appropriated by its viability.

**Keywords:** Furosemide. Degradation. Determination. Medicine. UV-Vis Spectrophotometry.

## 1. Introdução

De acordo com TARPA et. al, a Furosemida, conhecida quimicamente como 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2- Furanilmetil)-amino] benzóico é um composto utilizado na inibição da reabsorção de eletrólitos, em maior parte na membrana luminal das células presentes no ramo ascendente da alça de Henle, desta forma, favorece a redução da reabsorção de água, resultando em um aumento da produção de urina pelo corpo.



**Figura 1:** Estrutura química da Furosemida.

(DUARTE, 2009).

Além disso, atua na dilatação de vasos sanguíneos aumentando a produção de prostaglandinas, que são glândulas diretamente ligadas a função renal, e a diminuição da

retenção de sódio. Entretanto, seu uso tem se popularizado entre esportistas, que buscam aumentar a quantidade de urina expelida pelo organismo a fim de diminuir a concentração de substâncias dopantes, para que esta se mantenha abaixo da quantidade máxima permitida até que sejam eliminadas do corpo (LUIZ, 2012).

O uso indevido ou inadvertido deste medicamento pode causar efeitos colaterais como desidratação, cãibras, perda acentuada de sais minerais, alterações no volume do sangue e no ritmo cardíaco, podendo levar à morte. (CUNHA, 2015). Desta forma, é de grande importância a eficiência na fiscalização da presença desse composto na composição de medicamentos. Portanto, a otimização da metodologia para controle de qualidade desse composto é fundamental para o processo de controle de qualidade.

Uma das técnicas mais utilizada é a espectrofotometria UV-Vis, uma técnica de análise que possui como principal função detectar e comparar a quantidade de luz absorvida por determinada amostra, medindo a concentração destas substâncias, pois essa técnica é rápida, barata e eficiente, sendo uma das técnicas mais viáveis para exames de rotina.

Segundo ROCHA e TEIXEIRA (2004), a espectrofotometria é uma técnica de análise que possui como principal função detectar e comparar a quantidade de luz absorvida por uma amostra, medindo a concentração destas substâncias, que através de um solvente sofrem um aumento de ressonância. Esta ressonância por sua vez aumenta a quantidade de energia na espécie química, deixando os elétrons mais livres em suas órbitas, fazendo com que os elétrons passem para uma órbita de maior energia. Este processo faz aumentar o comprimento de onda, deixando assim aos níveis visíveis do aparelho. ROCHA e TEIXEIRA (2004), a espectrometria é estabelecida através da Lei de Lambert-Beer, que trata-se da base matemática para realizar medições de absorção de radiação por amostras, em regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético.

Para garantir a validade e efetividade de um método analítico é necessário que ele possua especificidade e seletividade, linearidade, sensibilidade e exatidão. Portanto, o presente artigo realizou a comparação de metodologias analíticas para a determinação da furosemida por espectrofotometria UV-Vis em medicamentos, baseados na redução  $\text{KMnO}_4$  em meio ácido e básico (BRITO *et al*; 2003).

A adequação ou execução de um método estudado, envolve processo de avaliação que valide sua competência dentro do laboratório. Assim se faz necessário o uso de critérios de avaliação que são fundamentais para a validação de um método, pois este só considerado válido se suas características estiverem de acordo com os pré-requisitos

estabelecidos. Desta forma foram seguidos os parâmetros que ajudam a validar métodos analíticos que envolvem, sensibilidade, linearidade, custo-efetividade e precisão adequada visando determinar o método mais eficiente de análise. (referenciar). Desta forma, o presente artigo realizou a determinação da furosemida em dois medicamentos, através de metodologias propostas por THARPA *et. al* (2009), visando identificar o método mais eficiente.

## **2. Materiais e métodos**

Os procedimentos para análise da furosemida foram executados seguindo o método descrito por THARPA *et al.* (2009). Todos os materiais necessários para realizar a pesquisa foram disponibilizados pelo laboratório do IFSC Campus Jaraguá do Sul. O equipamento utilizado foi espectrofotômetro-SP22, o qual, para cada análise, foi devidamente calibrado seguindo as normas laboratoriais.

### **2.1. Construção da Curva de Calibração a partir do Ácido Acético (Método A)**

Inicialmente, foi preparada uma solução de Permanganato de Potássio ( $\text{KMnO}_4$ )  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$  a partir da dissolução de  $0,395 \text{ g}$  do reagente em água destilada, a qual foi diluída para uma solução de  $250 \text{ mL}$  com a concentração de  $500 \text{ mg L}^{-1}$ . Posteriormente, foi preparada uma solução de ácido acético 3:2 (V:V), a partir da diluição de ácido acético glacial em água destilada, e uma solução  $60 \text{ mg L}^{-1}$  de furosemida, dissolvendo-se  $15 \text{ mg}$  do reagente 99% na solução de ácido acético 3:2 preparada anteriormente, completando o volume até  $250 \text{ mL}$  com a mesma solução.

Em seguida, foram retiradas alíquotas da solução padrão de furosemida, de respectivamente  $0,5 \text{ mL}$ ,  $1 \text{ mL}$ ,  $1,5 \text{ mL}$ ,  $2 \text{ mL}$ ,  $2,5 \text{ mL}$ ,  $3 \text{ mL}$  e  $3,5 \text{ mL}$ , as quais foram transferidas para balões de  $10 \text{ mL}$ . Consequente, o volume desses balões foi completado até  $4 \text{ mL}$ , e adicionados  $1 \text{ mL}$  da solução  $500 \text{ mg L}^{-1}$  de  $\text{KMnO}_4$  e  $1 \text{ mL}$  de uma solução de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )  $5,0 \text{ mol L}^{-1}$ . As soluções foram deixadas em repouso por aproximadamente  $15$  minutos, com agitação regular. Após isso, o volume dos balões foi completado com água destilada. Em seguida, as amostras foram transferidas para cubetas de vidro, registrando a absorbância em  $550 \text{ nm}$ , utilizando água destilada como branco.

### **2.2. Construção da Curva de Calibração a partir do Hidróxido de Sódio (Método B)**

Foi preparada uma solução de  $250 \text{ mL}$  de Hidróxido de Sódio ( $\text{NaOH}$ ) com a concentração  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a partir da dissolução de  $1,0 \text{ g}$  do reagente em água destilada.

Posteriormente, foi preparada uma solução de furosemida, a partir da dissolução de X mg de furosemida 99% utilizando o NaOH como solvente. Em seguida, foram retiradas e transferidas para balões volumétricos de 10 mL, alíquotas da solução padrão de furosemida em NaOH, de respectivamente 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL e 3,5 mL. O volume dos balões foi completado até 4 mL com NaOH e em seguida, adicionado 1 mL da solução de  $\text{KMnO}_4$  preparada para o método com ácido acético, proposto anteriormente. As soluções foram deixadas em repouso, sendo agitadas regularmente por cerca de 20 minutos, em seguida, o volume do balão foi completado com água destilada até 10 mL. A posteriori, foram realizadas as análises, sendo os valores de absorvância, registrados em 610 nm, utilizando uma solução com 4 mL de NaOH e 1 mL de  $\text{KMnO}_4$  como branco.

### **2.3. Análises das Amostras**

Foram selecionados duas marcas de remédio, denominados respectivamente como Remédio A e remédio B. As análises foram realizadas seguindo o método proposto por THARPA *et al.* (2009). Para o método A, ambos os medicamentos foram macerados até se tornarem pó. Em seguida, foi pesado e transferido, 30 mg do medicamento macerado para um balão volumétrico de volume 50 mL, no qual foi adicionado 30 mL de ácido acético glacial, e o volume completado com água. A solução foi deixada em repouso, sofrendo agitações regulares por 20 minutos. Em seguida, a solução foi filtrada, e retiradas alíquotas, de 1 mL, as quais foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL, onde obtiveram o volume completado até 4 mL com ácido acético, e foram adicionados 1 mL de ácido sulfúrico e  $\text{KMnO}_4$ , e após se manter em repouso por 15 minutos, sofrendo agitações, teve o volume completado com água destilada.

Para o método B, foram pesados 25 mg dos medicamentos macerados, solubilizados em 30 mL de acetona, e então agitados por 5 minutos. A mistura foi filtrada e mantida em aquecimento até a evaporação do solvente. Em seguida, o produto foi dissolvido com uma solução de NaOH, e transferido para um balão de 50 mL. Foram retiradas e transferidas alíquotas de 1 mL da solução para balões volumétricos de 10 mL, onde o volume foi completado até 4 mL e adicionado 1 mL de  $\text{KMnO}_4$ .

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1. Curva de Calibração Método A

Conforme no método A puderam ser usados 5 pontos, e com um  $R^2$  de 0,99 em relação a função da resposta, a correlação no método pode ser considerada fortíssima (Brito *et al*; 2003). Para a construção da curva de calibração do método B (Figura 3), inicialmente também foram obtidos 7 pontos, que, quando utilizados todos, resultam em um  $R^2$  de 0.96. Da mesma forma que no método A, através do cálculo do desvio, se tornou necessária a retirada de, desta vez, 3 pontos que prejudicavam a confiabilidade da curva. As equações obtidas, respectivamente foram  $Y = 0,0205x + 0,0082$  e  $Y = 0,0275x + 0,00429$ .

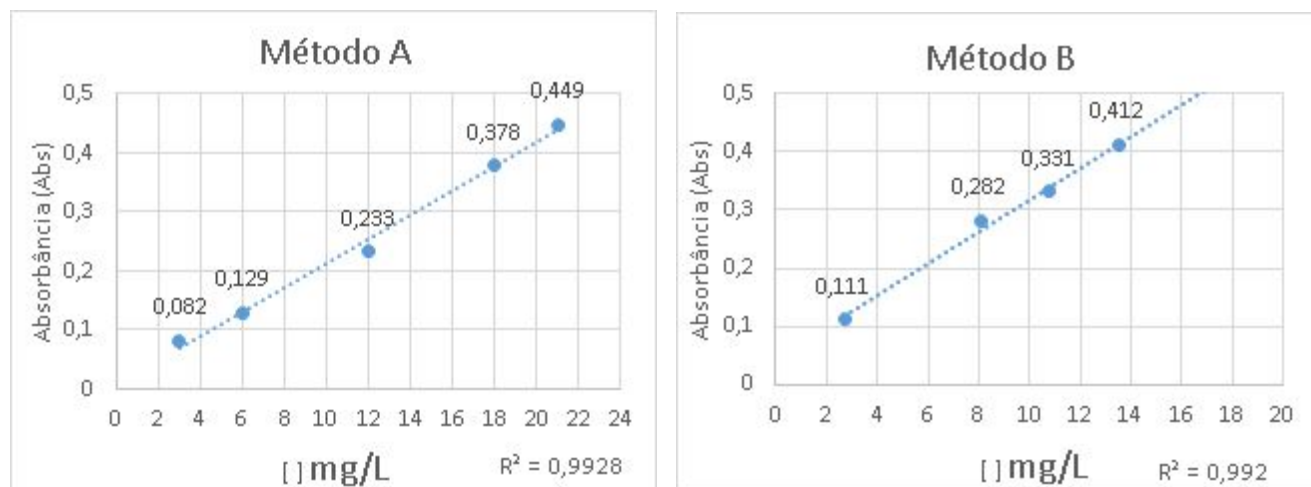


Figura 2: Curvas de Calibração dos métodos A e B.

### 3.3. Resultado das Amostras

#### 3.3.1. Determinação da concentração de Furosemida por comprimido pelo Método A.

As análises das amostras foram realizadas em triplicata, sendo os valores dispostos na Tabela 3.

**Tabela 3:** Resultados da determinação do medicamento A e B pelo método A.

Medicamento	Abs. Análise 1	Abs. Análise 2	Abs. Análise 3	Desvio Padrão Relativo
A	0,241	0,238	0,232	1,58%
B	0,243	0,249	0,234	2,55%

Aplicando a fórmula obtida a partir da curva de calibração do método A, substituindo Y pelo valor da absorbância nas amostras, foi obtido no remédio A a concentração de 11,160 mg L<sup>-1</sup>. Levando em conta que a solução mãe foi diluída 10 vezes, se tem 111,60 mg L<sup>-1</sup>. Desta forma, em 50 mL da solução mãe com 30 mg existem 5,58 mg de furosemida. Logo, em 200 mg (massa aproximada equivalente a um comprimido) possui o valor médio de 37,20 ± 0,75 mg de furosemida por comprimido. Realizando o mesmo procedimento para o medicamento B é obtido o valor de 38,01 ± 1,2 mg de furosemida por comprimido.

#### 3.3.2. Determinação da concentração de Furosemida por comprimido pelo Método B.

As análises das amostras foram realizadas em triplicata, sendo os valores dispostos na Tabela 3.

**Tabela 3:** Resultados da determinação do medicamento A e B pelo método B.

Medicamento	Abs. Análise 1	Abs. Análise 2	Abs. Análise 3	Desvio Padrão Relativo
A	0,256	0,259	0,265	1,44%
B	0,284	0,300	0,289	2,30%

Com base na fórmula obtida a partir do gráfico da curva de calibração do método B, substituindo Y pelo valor da absorbância médio nas amostras, foi obtido no remédio A a concentração de 9,3 mg L<sup>-1</sup>. Levando em conta que a solução mãe foi diluída 10 vezes, se tem 93,0 mg L<sup>-1</sup>. Portanto, em 50,0 mL da solução mãe inicialmente preparada para a análise, existem 25,0 mg de medicamento, desta forma, essa quantidade de medicamento possui 4,65 mg de furosemida. Logo, em 200 mg (massa aproximada equivalente a um comprimido) tem-se o valor médio de 37,2 ± 0,66 mg de furosemida por comprimido. Aplicando o mesmo cálculo para o medicamento B, obteve-se a massa de furosemida de 41,7 ± 1,2 mg.

#### **4. Considerações finais**

O objetivo do presente artigo foi determinar e comparar a eficiência de dois métodos analíticos da literatura para a determinação da furosemida, visando realizar o controle de qualidade de medicamentos. Mediante os resultados obtidos, constatou-se que os dois métodos foram eficientes para a determinação da furosemida em medicamentos, entretanto, o método A mostrou-se mais viável e confiável, visto que obteve maior linearidade em relação ao método B. Somando tais fatores à maior simplicidade na execução do método A, ele se mostra o mais indicado.

A validade dos dois métodos, conforme já citado anteriormente, pôde ser testada tanto no método A quanto no método B, considerando que ambos tiveram um R<sup>2</sup> superior a 0,990 e que um R<sup>2</sup> de correlação fortíssima é representado por valores entre 0,91 < R < 0,99, segundo Brito *et al.*

A construção da curva de calibração do método A (Figura 2) com a utilização dos 7 pontos iniciais ordenou um R<sup>2</sup> de 0.97, para tal, foi necessário desconsiderar um dos pontos para obter-se um maior confiabilidade, chegando então à um R<sup>2</sup> de 0.98, que ainda não representa um resultado que era desejado, restando apenas a retirada de mais um ponto, para que o valor alcançasse um R<sup>2</sup> de 0,99, que representa um valor mais confiável para a posterior análise das amostras. Tais desvios podem ter sido ocasionados por erro humano, o que é pouco provável pois estes não foram de valor tão excedente. Como fator mais razoável então, pode -se ressaltar a calibração de equipamento, tanto do aparelho espectrofotométrico, quanto de meniscos de balões e provetas. Como a vidraria utilizada é de uso comum, pode haver contaminação e os balões e provetas podem ser aquecidos em outras ocasiões, comprometendo assim a precisão do menisco.

#### **5. Agradecimentos**

Gostaríamos de agradecer aos estagiários do laboratório de química do câmpus Gabriel Matheus Klutckowski e Alex Vitor Pinto pelo imenso suporte dentro do laboratório, além disso, gostaríamos de agradecer a todos os professores que ajudaram durante o processo e principalmente ao nosso orientador Daniel Alfonso Spudeit.

## 6. Referências

THARPA, Kalsang et al. Spectrophotometric Determination of Furosemide in Pharmaceuticals Using Permanganate. **Jordan Journal Of Chemistry**, Mysore, v. 4, n. 4, p.387-397, 2 dez. 2009. Semanal. Disponível em: <<http://jjc.yu.edu.jo/Issues/Vol4No4PDF/08Basaviah, JJC01-06-009.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2016.

LUIZ, Vitor H. M. **Desenvolvimento de métodos analíticos limpos para determinações forenses : chumbo em resíduos de disparo e furosemida em doping**. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química. 2012. Disponível em: <[http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/97844/luiz\\_vhm\\_me\\_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/97844/luiz_vhm_me_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 15 de novembro de 2016.

CUNHA C. C. ANDRADE T. H. P. **Odontologia no esporte: Relação Medicamentos Utilizados na Odontologia e do Doping**. Universidade Federal Fluminense. 2015.

Disponível em:

<[http://www.punf.uff.br/arquivos\\_punf/tcc/odontologia/2015/1/odontologianoesporterelacaomedicamentosutilizadosemodontologiaedoping.pdf](http://www.punf.uff.br/arquivos_punf/tcc/odontologia/2015/1/odontologianoesporterelacaomedicamentosutilizadosemodontologiaedoping.pdf)>. Acesso em: 15 de novembro de 2016

BRITO, Natilene Mesquita et al. **VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS: ESTRATÉGIA E DISCUSSÃO**. 2003. Disponível em:

<[revistas.ufpr.br/pesticidas/article/download/3173/2546](http://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/download/3173/2546)>. Acesso em: 21 nov. 2016.

ROCHA, Fábio R. P.; TEIXEIRA, Leonardo S. G.. **ESTRATÉGIAS PARA AUMENTO DE SENSIBILIDADE EM ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS**. Quim. 24 Nova, São Paulo, p.807-812, 19 fev. 2004.

DUARTE, Livia Teixeira et al. **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DE FUROSEMIDA MATÉRIA-PRIMA**. 2009. Disponível em:

<<http://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/1492/1/6548-24440-1-PB.pdf>>. Acesso em: 16 de novembro de 2016.