

CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 MILIGRAMAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE UMA CIDADE DO TRIÂNGULO MINEIRO

PHYSICOCHEMICAL QUALITY CONTROL OF FLUOXETINE HYDROCHLORIDE 20 MG IN COMPOUND PHARMACIES IN A CITY OF THE TRIÂNGULO REGION

Nº DOI: 10.5935/2447-8539.20180006

Niccolly Cristine Miranda, Aline Fernandes Hipólito
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC - Araguari)

RESUMO

As Farmácias magistrais são estabelecimentos de saúde de suma importância para o mercado de medicamentos no Brasil, todavia, a qualidade de seus produtos passa por constantes discussões com relação à qualidade, segurança e eficácia dos fármacos produzidos. O controle de qualidade, busca por meio de testes físico-químicos assegurarem produtos farmacêuticos melhores e assim minimizar ao máximo os erros durante os processos de manipulação, principalmente de substâncias sujeitas a controle especial, como é o caso dos antidepressivos. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo avaliar cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina 20mg dispensados por farmácias magistrais de uma cidade do Triângulo Mineiro. Foram realizadas análises acerca dos aspectos físicos externos da embalagem e amostra, determinação do peso médio, desintegração das capsulas e determinação do teor do princípio ativo. Todas as 4 (quatro) farmácias atenderam as exigências referentes aos aspectos físicos externos da embalagem e a desintegração das capsulas, porém, nos valores de peso médio e teor de princípio ativo encontramos grandes variações, o que colocou em questionamento a qualidade dos medicamentos.

Palavras-chave: Fluoxetina. Controle de Qualidade. Farmácias Magistrais.

ABSTRACT

Compound pharmacies are health establishments of extremely importance for the medication market in Brazil, although, their products go through constant discussions about quality, safety and efficiency. Quality control, through physicochemical tests, assures better pharmaceutical products, minimizing errors in the manipulation process, especially of substances subjected to special control, like anxiolytics. This work has the purpose of analyzing the capsules of fluoxetine hydrochloride 20mg dispensed by four compound pharmacies in the city of Araguari-MG. We performed analyses of the physical external aspects of the package and sample, the average weight specified, the capsule disintegration and active principle. All four pharmacies complied with the requirements of external aspects of the package and sample and the capsule disintegration; however, the average weight and the active principle had big variations, questioning the quality of the medication.

Keywords: Fluoxetine. Quality Control. Magical Pharmacies.

INTRODUÇÃO

As farmácias magistrais surgiram no Brasil, por volta da década de 80, e hoje representam um estabelecimento de grande relevância para o mercado de medicamentos. Os custos de medicamentos manipulados, se comparados com os industrializados, em sua maioria são de valores menores, fazendo com que a procura por tais medicamentos cresça cada vez mais. (BONFILIO et al., 2010)

Em 19 de Abril de 2000, a Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA), publicou a primeira regulamentação específica para farmácias magistrais, a RDC nº33, determinando normas de boas práticas de manipulação, com intuito da padronização de procedimentos que garantiriam a qualidade e a eficácia dos produtos manipulados (BONFILIO et al., 2010)

A partir desse momento, a ANVISA percebendo a necessidade de desenvolver padrões mais eficazes também para o controle de qualidade desses medicamentos, publicou outras resoluções para complementar a anterior, que também foram citadas por Bonfilio et al.(2010) e seus colaboradores:

Com relação ao controle de qualidade dos produtos manipulados, a farmácia tempor obrigação submeter todas as matérias-primas, e por amostragem os produtos acabados, aos testes exigidos. A RDC No 67 exige a realização de inúmeras análises. Estas dependem do tipo de forma farmacêutica e exigem os seguintes testes: caracteres organolépticos; solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor; peso médio; desintegração; grau ou teor alcoólico; volume; viscosidade; teor do princípio ativo;dissolução e pureza microbiológica. A ANVISA estabelece ainda que as matérias-primas devem vir acompanhadas dos respectivos Certificados de Análise encaminhados pelo fornecedor. Além disso, testes físico-químicos e microbiológicos devem ser realizados para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros, abastecimento. (BONFILIO et al., 2010, p.659)

De acordo com Brasil (2010) na Farmacopeia Brasileira o controle de qualidade é descrito como um conjunto de procedimentos operacionais padrões que tem como objetivo garantir a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que atendam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia.

Pensando nessa questão de controlar a qualidade dos medicamentos, Gianotto (2008) e colaboradores, afirmaram que a principal diferença entre medicamentos industrializados e manipulados, está no controle de qualidade mais rígidos aplicados na indústria.

Assim, vemos que o não cumprimento das boas práticas exigidas, segunda a resolução, tanto por magistrais como industrializados, podem gerar danos incalculáveis para a saúde dos pacientes (ANDRADE, F. D. ; CARVALHO, S. J.; DE FREITAS, M. B., 2013).

Abdou (1989) nos traz um cenário do controle de qualidade no início desses processos, afirmando que controle de qualidade de medicamentos era restrito apenas as análises físico-químicas, que evidenciavam apenas o teor da substância ativa. Anos depois, Storpirtis&Consiglieri, (1995), apontam um cenário um pouco diferente, assegurando a necessidade de verificar a capacidade em liberar o fármaco, o lugar de absorção adequado e o alcance do efeito terapêutico desejado. Entre os medicamentos manipulados em farmácias magistrais, destaca-se a Fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), classificado como antidepressivo e com alto índice de prescrições médicas (ANDRADE, F. D. ; CARVALHO, S. J.; DE FREITAS, M. B., 2013).

A Farmacopeia Brasileira (2010), 5ª ed., classifica a fluoxetina como um pó cristalino, branco ou quase branco, solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

A fluoxetina apresenta alta solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal, caracterizando-a como um fármaco pertencente à classe I do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). Os compostos que pertencem à Classe I, como a fluoxetina, com elevada solubilidade e permeabilidade, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser rapidamente transportados através da parede do trato gastrointestinal. Portanto, espera-se que estes fármacos sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do trato gastrointestinal, ou sofram metabolismo de primeira passagem. (ANDRADE, F. D. ; CARVALHO, S. J.; DE FREITAS, M. B., 2013, p. 200).

Tal medicamento está disponível no mercado na forma de cápsulas, cápsulas de liberação retardada, comprimidos, comprimidos revestidos e solução de uso oral (KOROLKOVAS, 2005).

Assim como outros Inibidores de receptação de serotonina, a fluoxetina pode apresentar efeitos adversos que são classificados segundo a Organização Mundial de Saúde como "qualquer resposta a medicamentos que seja nociva e indesejável e que ocorre nas doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças, ou para modificação de uma função fisiológica". (CARLINI et al., 2009)

Frente à importância terapêutica da fluoxetina prescrita para tratamento de depressão, e os riscos que a mesma pode acarretar se tomada de maneira incorreta ao passarem por controles mal feitos, o presente trabalho visa analisar o controle de qualidade de cápsulas de fluoxetina manipuladas em farmácias magistrais da cidade de Araguari/MG com o intuito de certificar o cumprimento dos procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira.

REFERENCIAL TEÓRICO

Quando falamos em história da farmácia, de modo geral, nos remetemos à preocupação com a saúde, doenças, aos primeiros remédios, à síntese dos medicamentos e ao surgimento do farmacêutico, que vem se desenvolvendo desde o início da civilização, pois todos os povos já traziam consigo essa necessidade de controlar sua saúde e conseqüentemente ter certa qualidade de vida. A partir do século X tem origem os primeiros relatos das atividades relacionadas à farmácia propriamente dita, com as boticas ou apotecas, como eram conhecidas na época. (GIANOTTO et al., 2008)

Já a manipulação como uma parte integrante da prática farmacêutica, foi regulamentada com a Lei nº 5991/73, e um dos conceitos de farmácia foi definido como “Estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outro equivalente de assistência médica” (BRASIL, 1973).

Assim, notamos que as farmácias com base em manipulações puramente manuais existem, por séculos, já a indústria, como é hoje, não tem mais do que cem anos. Entretanto, com o fortalecimento dessa indústria, a manipulação de medicamentos nas farmácias diminuiu, gradualmente. Esse período de mudanças ocorreu, entre as décadas de quarenta e cinquenta, devido justamente ao crescimento da indústria farmacêutica, em todo o mundo. Além disso, com o aparecimento das grandes epidemias, as farmácias de manipulação não estavam mais aptas a atender a demanda e, com isto, criaram-se políticas para a promoção de capital estrangeiro que, na época trouxeram, novas tecnologias para a produção de medicamentos em grandes escala, fazendo, assim, com que esses medicamentos tivessem uma melhor estabilidade e podendo permanecer por mais tempo no mercado, antes de serem consumidos (CROSTA, 2000).

Portanto, conforme Thomaz (2001), cabe salientar que essa decadência da farmácia de manipulação foi um processo gradual que aconteceu ao longo das décadas de 30, 40 e 50. Por volta de 1957, embora rara nas grandes cidades, as farmácias do interior ainda eram predominantemente de manipulação. A partir de 1960, tornaram-se quase inexistentes. Somente na década de 80, iniciou-se um movimento para que houvesse um resgate da farmácia de manipulação e conseqüentemente do farmacêutico nesse cenário de tantas mudanças.

Esse aumento do número de medicamentos manipulados no Brasil resultou em maior preocupação com a qualidade destes produtos. Logo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 19 de abril de 2000, a primeira regulamentação específica para este setor, a RDC nº 33. Esta resolução instituiu e regulamentou as boas práticas de manipulação em farmácias e propiciou significativas evoluções quanto à qualidade dos produtos magistrais.

VANTAGENS DO MEDICAMENTO MANIPULADO E O PAPEL DO FARMACÊUTICO DE MANIPULAÇÃO

Ao observar os processos de manipulação, percebemos que os medicamentos manipulados necessitam de uma seleção criteriosa de princípios ativos e da dose para obter a eficácia terapêutica desejada. Além disso, a farmácia magistral busca trabalhar em parceria com os médicos, ao oferecer informações pertinentes de cada fármaco. Podemos dizer, portanto, que a fórmula magistral valoriza o médico que a prescreve e principalmente o paciente, apurando assim, essa relação médico-paciente, por proporcionar um maior detalhamento da identidade do medicamento e conseqüentemente definir um maior equilíbrio da fórmula para esse paciente que, como pessoa única e individual em sua sintomatologia, nem sempre se adapta a formulações já estabelecidas (BONFILIO et al., 2010).

A importância da farmácia magistral não se restringe a questões econômicas. Este segmento tem a constante preocupação de fornecer medicamentos de alta qualidade, com o intuito de valorizar o atendimento médico/paciente (BONFILIO et al., 2010).

Todavia, buscando não apenas evitar uma produção de medicamentos ineficazes, mas também destacar o uso de maneira racional por parte das pessoas, foi desenvolvida a Política Nacional de Medicamentos (PNM), parte integrante da Política Nacional de Saúde aprovada pela Comissão Intergestores e pelo Conselho Nacional de Saúde, que tem como objetivo garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção de seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (BONFILIO et al., 2010).

As farmácias de manipulação representam deste modo, um espaço de grande atuação do profissional farmacêutico, que resgata a prática de preparar, conservar, manipular e dispensar. Logo, cabe a ele a responsabilidade em garantir tecnicamente, tanto ao cliente como ao médico, a preparação dos produtos farmacêuticos com individualidade, priorizando que sejam manipulados com total qualidade e segurança. Isto garante ao médico que seus pacientes, particularmente, terão sempre um atendimento adequado ao diagnóstico (MIGUEL et al., 2002).

Miguel e seus colaboradores (2002) destacam, ainda, a farmacotécnica entendida como a arte de transformar insumos, drogas e correlatos em preparações medicinais e/ou formas farmacêuticas, faz parte exclusivamente da formação acadêmica do farmacêutico. Para tanto, tem-se que atuar na formação acadêmica de acordo com o perfil profissional exigido pelo mercado.

CONTROLE DE QUALIDADE NA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010) controle de qualidade, é conjunto de procedimentos operacionais padrões que tem como objetivo garantir a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que atendam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia.

Os produtos elaborados em farmácias de manipulação, também, devem apresentar qualidade satisfatória, para que sejam eficazes e não ofereçam riscos à saúde dos consumidores. O governo regulamentou as atividades deste setor com base na RDC 33 revogada pela RDC 67, que trata das Boas Práticas de Manipulação, que aborda a relação ao controle de qualidade dos produtos manipulados, a farmácia tem por obrigação submeter todas as matérias-primas, e por amostragem os produtos acabados, aos testes exigidos.

A RDC Nº 67 exige a realização de inúmeras análises, que dependem do tipo de forma farmacêutica e exigem os seguintes testes: caracteres organolépticos; solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor; peso médio; desintegração; grau ou teor alcoólico; volume; viscosidade; teor do princípio ativo; dissolução e pureza microbiológica. A ANVISA estabelece ainda que as matérias-primas devem vir acompanhadas dos respectivos Certificados de Análise encaminhados pelo fornecedor. Além disso, testes físico-químicos e microbiológicos devem ser realizados para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros, abastecimento, mantendo-se os respectivos registros (BONFILIO et al., 2010).

Das principais diferenças entre os medicamentos industrializados (produzidos em larga escala) e os manipulados (produzidos em menor escala) destacam-se a questão do controle de qualidade que é mais rígido na indústria. No controle de qualidade exigido para a indústria há vários testes que não são viáveis em farmácia de manipulação, devido a falta de estrutura e equipamentos adequados para sua realização (GIANOTTO et al., 2008).

Na avaliação da qualidade de medicamentos são considerados vários parâmetros como o conteúdo do ativo dentro dos limites experimentais; uniformidade do conteúdo de cada dose; ausência de contaminantes; manutenção da potência, eficácia terapêutica e aspecto até o momento do uso e liberação do ativo com máxima biodisponibilidade (GIANOTTO et al., 2008).

Os desvios da qualidade de medicamentos estão relacionados principalmente com o teor de ativo que em excesso pode levar a óbito e em quantidade insuficiente a ineficácia terapêutica; a qualidade da matéria-prima que depende do grau de pureza e de suas características físicas e físico-químicas especificadas; a heterogeneidade de conteúdo, levando à acentuada divergência na quantidade de ativo entre as unidades e a biodisponibilidade do ativo que pode ser aumentada ou diminuída dependendo de fatores como qualidade da matéria-prima, formulação e processo de fabricação do

medicamento (GIANOTTO et al., 2008).

Os medicamentos manipulados em farmácia magistral podem apresentar inconsistência em termos de qualidade, mesmo para formulações de um mesmo produto em diferentes momentos, em virtude das imprecisões quanto ao teor de ativo, da heterogeneidade de conteúdo entre unidades, das limitações de controle de qualidade da matéria-prima e da qualificação do manipulador (PISSATTO et al., 2006).

O controle de qualidade é uma ferramenta fundamental para a produção de um medicamento que apresente características farmacopeicas e que vise garantir sua utilização com segurança e eficácia (GOMES et al., 2005).

O não cumprimento das boas práticas exigidas, segunda a resolução, tanto por manipulados como industrializados, podem gerar danos incalculáveis para a saúde dos pacientes. (FERRAZ et al., 2013).

FLUOXETINA

A Fluoxetina é um medicamento classificado como controlado é derivado da feniltrifluortoliloxipropilamina, sendo usada na forma de Cloridrato. Tal medicamento está disponível no mercado na forma de cápsulas, cápsulas de liberação retardada, comprimidos, comprimidos revestidos e solução de uso oral (KOROLKOVAS, 2009).

É um fármaco antidepressivo da categoria de inibidores da captação de monoaminas, mais especificamente um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Entre os fármacos de sua classificação é o de meia-vida plasmática mais prolongada (24-96 horas). São indicados terapêuticamente em uma variedade de distúrbios psiquiátricos assim como na depressão, incluindo distúrbios da ansiedade, ataques de pânico e distúrbio obsessivo/compulsivo (RANG et al., 2007).

Segundo as informações técnicas da bula do medicamento industrializado, o fármaco possui boa absorção após sua administração via oral, tendo suas concentrações plasmáticas máximas dentro de 6 a 8 horas. É metabolizada a norfluoxetina e a outros metabólitos não identificados no fígado e sua excreta é através da urina. De forma geral, formulações de fluoxetina são de pronta liberação, ou seja, são prontamente absorvidas em pH estomacal (pH baixo). As formulações de pronta liberação devem ter seu teor dissolvido em no máximo 15 minutos.(Prozac®, bula. ANVISA).

A grande incidência da depressão levou ao aumento no consumo de Fluoxetina, que tem como medicamento de referência o Prozac®, e diante o alto consumo deste fármaco e do elevado custo de sua forma industrializada, as farmácias de manipulação vêm ocupando um grande espaço em sua comercialização. (CABRAL FILHO, 2012).

Como as cápsulas magistrais contendo Fluoxetina são amplamente usadas por pacientes depressivos, esta forma farmacêutica deve apresentar qualidade e segurança, dentro dos parâmetros indicados nas Farmacopeias (KOROLKOVAS, 2009).

Como ocorre com outros inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), a Fluoxetina pode produzir uma série de reações adversas se usada de maneira incorreta. Uma reação adversa, segundo a OMS, é definida como "qualquer resposta a medicamentos que seja nociva e indesejável e que ocorre nas doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças, ou para modificação de uma função fisiológica" (CARLINI, 2009).

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa exploratória com abordagem quali-quantitativa, realizada por meio da aquisição de 30 capsulas de Fluoxetina 20mg em 4 (quatro) farmácias de manipulação da cidade de uma cidade do Triângulo Mineiro. Destacamos que o município consta com 5 (cinco) farmácias magistrais, porém uma delas não conseguiu entregar o produto dentro do prazo para as análises, por esse motivo foram retiradas suas amostras. As amostras das 4 (quatro) farmácias avaliadas foram nomeadas de A,B,C e D para facilitar posterior análise.

Todas as amostras foram obtidas com receita médica, cedidas após devidas explicações dos motivos para análise no trabalho, todavia observamos que a maioria das farmácias não cumpriram de forma rigorosa a RDC 27/2007, o que já pode ser considerado um problema muito grave, já que a venda de medicamentos, principalmente de uso controlado, deve ser feita com muito mais rigor por parte das mesmas segundo a RDC27/2007/ANVISA que dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos controlados – N-GPC. (BRASIL, 2007a)

Os testes físico-químicos realizados foram: informações gerais da embalagem com ênfase nas informações do rótulo do produto, aspectos gerais do medicamento com relação ao encapsulamento correto, peso médio das amostras, desintegração e teor de princípio ativo. As análises foram realizadas em sua maioria no Laboratório de Química do Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC), com exceção do teste de teor, que foi realizado no Laboratório de Fotoquímica (LAFOT) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). A Farmacopeia Brasileira 5ª edição e o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª Edição foram usados como referências para todas as análises.

Os equipamentos utilizados foram: Balança Analítica Gehaka AG 200®; Aparelho de Desintegração Ethik301AC®; todos em perfeito estado de funcionamento, localizados nos laboratórios de Química do IMEPAC Araguari. Para o teor usamos um Espectrofotômetro UV/VIS marca Shimadzu modelo UV-1601® cedido pela LAFOT-UFU. O reagente utilizado foi uma solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1N.

Corroborando com tais afirmações, e destacando os riscos ainda maiores no caso de pacientes gestantes, Nomura (2007) ressalta que como toda droga psicoativa na gestação, os ISRS possuem efeitos conhecidos sobre o feto e o recém-nascido, além de possíveis efeitos em longo prazo sobre as crianças expostas durante a vida intrauterina.

DESCRIÇÕES DOS TESTES REALIZADOS

ASPECTOS FÍSICOS EXTERNOS DA EMBALAGEM E DA AMOSTRA

Com base na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007, foram analisados aspectos da embalagem, tais como: rótulo e suas informações (data da manipulação, validade, componentes e suas quantidades, número de unidades, posologia, nome da farmácia, CNPJ), endereço, nome do (a) farmacêutico(a) e conselho de classe), presença de lacre no frasco, presença de algodão, presença de sílica, além da observação do medicamento com relação ao encapsulamento se está aparentemente adequado. (BRASIL, 2007)

DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

A determinação do peso médio das cápsulas de fluoxetina foi feita segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, onde 20 (vinte) unidades de cada amostra do medicamento foram pesadas individualmente, fazendo a diferença das massas das capsulas cheias e vazias e calculando, posteriormente, a Média e o Coeficiente de Variação (CV) (%), o qual, conforme a ANVISA pode ter variações máximas de $\pm 10,0\%$. (BRASIL, 2010).

DESINTEGRAÇÃO DAS CÁPSULAS

O teste de desintegração consiste em verificar se as cápsulas de fluoxetina se desintegram dentro de um limite de tempo especificado, que para esse medicamento é de 15 minutos, submetido à ação do pH onde acontece a desintegração no corpo, que nesse caso é o estomacal, por volta de 1,5. (Prozac®, bula. ANVISA).

Foram colocadas, portanto, seis unidades de cada amostra no desintegrador Ethik301AC®, uma unidade em cada um dos seis tubos da cesta. Acionou-se então o aparelho, utilizando ácido clorídrico 0,1M mantido a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão, simulando as condições encontradas pelo medicamento no organismo. Posteriormente, foi feita a observação se todas as capsulas estavam completamente desintegradas. (BRASIL, 2010).

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO

Para determinação do teor de fluoxetina, seguiu-se os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), foram pesados 15 mg de fluoxetina e transferida para balão volumétrico de 100 mL, onde posteriormente foi adicionado 70 mL de ácido clorídrico 0,1M. O balão foi deixado em banho de ultrassom por 5 minutos. Logo após, foi colocado em agitação magnética por 15 minutos e o volume foi completado com o mesmo solvente. A solução foi filtrada e desse produto 5 mL foram transferidos para um outro balão volumétrico de 50 mL, obtendo-se assim, a concentração final de 15 µg mL⁻¹ de fluoxetina em ácido clorídrico 0,1 mol.(BRASIL, 2010)

Levou-se então, as amostras para o espectrofotômetro, onde o comprimento de onda usado foi de 227nm, faixa de maior absorvância do fármaco, também foi utilizado um branco com HCl na mesma concentração final da amostra e medimos a absorvância. (BRASIL, 2010)

Por fim, foi feita uma regressão linear simples por meio das absorvâncias de fluoxetina pelo método dos mínimos quadrados. Analisamos a normalidade, o coeficiente de correlação e intercepto da curva com o auxílio do software Origin 6.0.

Os parâmetros para análise foram retirados da Farmacopeia Brasileira (2010) e variam de 90% a 110% da quantidade declarada do fármaco. (BRASIL, 2010)

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo a RDC nº67/2007, o farmacêutico é responsável por toda a supervisão da manipulação e pela aplicação das normas de Boas Práticas, pois é possuidor de conhecimentos científicos sobre as atividades desenvolvidas pelo estabelecimento, sendo, portanto, uma de suas atribuições verificar se os rótulos dos produtos manipulados apresentam de maneira clara e precisa todas as informações exigidas, assim como, se suas embalagens atendem os critérios exigidos por lei. (BRASIL, 2007b)

As 4 (quatro) farmácias analisadas, atenderam todos os critérios exigidos, os quais encontram-se descritos na tabela 1 abaixo:

Tabela 1- Itens Analisados de rótulo e embalagens das Farmácias

Itens Analisados	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D
Forma das Capsulas	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Informações do Rótulo	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Limpeza das Capsulas	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nº de Capsulas	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Presença de Algodão	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Presença de Lacre	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Presença de Silica	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Rótulo	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Tipo de Embalagem	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

As demais informações referentes ao rótulo, como data da manipulação, validade, componentes e suas quantidades, número de unidades, posologia, nome da farmácia, CNPJ,

endereço, nome do (a) farmacêuticos (a) e conselho de classe) também formam apresentadas por todos os estabelecimentos, indicando uma preocupação das farmácias com a apresentação correta das informações.

Apesar do Projeto de Lei do Senado nº 533, de 2013 ter sido aprovado estabelecendo a obrigatoriedade das farmácias incluírem uma bula magistral em medicamentos manipulados para uso humano, o que vemos é que nenhuma das farmácias ainda faz uso das mesmas. Todavia, por ainda não ser algo obrigatório e que tem fiscalização por parte da ANVISA, não podemos considerar um erro por parte das farmácias. (BRASIL, 2013).

Ao realizar o teste de desintegração, obtivemos resultados também satisfatórios, pois todas as cápsulas começaram com pequenas fissuras nas cápsulas por volta de 5 (cinco) minutos em imersão, e tiveram sua ruptura total antes dos 15 minutos, como era esperado para esse medicamento ao ser exposto a uma pH semelhante ao estomacal.

Posteriormente, efetuou-se a análise de determinação de peso médio, a qual possibilita averiguar a homogeneidade de peso entre as cápsulas de um mesmo lote. Sendo assim, capsulas que apresentam altas oscilações em seu peso, podem oscilar também sua quantidade de princípio ativo, de forma que comprometa a qualidade do medicamento (ANDRADE, 2013).

Já quando falamos em teor, estamos determinando, segundo a farmacopeia a quantidade de princípio ativo que compõe um medicamento, nesse caso específico que está contido em cada uma das capsulas manipuladas. (BRASIL, 2010) Foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 2, acerca do peso médio e do teor de princípio ativo para as cápsulas de fluoxetina.

Tabela 2 - Valores de peso médio e teor de princípio ativo para as cápsulas de fluoxetina 20mg

	Amostras Farmácia A	Amostras Farmácia B	Amostras Farmácia C	Amostras Farmácia D
PESO MÉDIO				
CV (%)	0,12%	0,14%	1,93%	7,74%
TEOR (%)	88%	79%	52%	29%

CV (%) = Coeficiente de Variação

Ao analisar os dados de peso médio, especialmente por se tratar de um medicamento de venda controlada, foi observado uma variação alta, sobretudo com relação à farmácia D. Mesmo considerando a faixa máxima permitida pela farmacopeia de 10%, o fato de esse estabelecimento chegar a valores tão próximos do limite aceitável abre um precedente para possíveis erros nos demais testes.

Os gráficos 1, 2, 3 e 4 trazem as curvas obtidas por meio das absorvâncias, que deram origem ao comprimento de onda para o cálculo do teor.

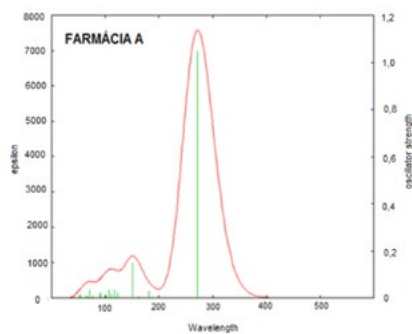


Gráfico 1 – Curva de absorvância para determinação do teor de princípio ativo da amostra da Farmácia A.

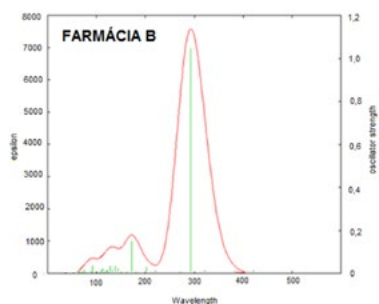


Gráfico 2 – Curva de absorvância para determinação do teor de princípio ativo da amostra da Farmácia B.

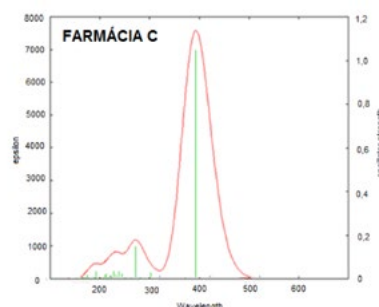


Gráfico 3 – Curva de absorvância para determinação do teor de princípio ativo da amostra da Farmácia C.

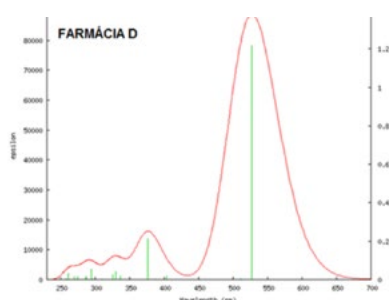


Gráfico 4 – Curva de absorvância para determinação do teor de princípio ativo da amostra da Farmácia D.

O teste de teor trouxe um cenário preocupante com relação à quantidade de princípio ativo presente nos medicamentos magistrais. Mesmo a ANVISA fiscalizando tais parâmetros, observamos que nenhuma das farmácias chegou ao nível ideal, que seria entre 90 e 110%, conforme descrito na farmacopeia. Tal fato deixa claro certa fragilidade ainda exist

tente nas farmácias de manipulação, especialmente pelo fato de as mesmas ainda trabalharem de forma majoritariamente manual, o que pode aumentar consideravelmente as chances de erros.

Bonfilio et al. (2010, p. 660), em seu trabalho realizou um estudo sobre a importância e o perfil de qualidade das farmácias magistrais, ressalta:

O ponto mais relevante com relação à manipulação de medicamento é a responsabilidade do profissional farmacêutico na atividade de manipulação, pois um erro na preparação do produto magistral pode ser fatal. A prática da manipulação de medicamentos no país, principalmente os de baixo índice terapêutico, como digitálicos, psicotrópicos, hormônios entre outros, é a situação na qual o risco potencial à saúde se apresenta de maneira preocupante, considerando a segurança do usuário. Foram descritos casos de intoxicação medicamentosa e reações adversas por digitálicos, benzodiazepínicos, levotiroxina, clindidina e colchicina, entre outros. Alguns desses casos evoluíram para coma e obtido, especialmente em crianças.

Portanto, corroborando com o autor supracitado, também destacamos os riscos de um controle de qualidade mal feito, principalmente no que diz respeito à quantidade de princípio ativo. O farmacêutico ao ser conivente com tais erros, acaba provocando uma situação de alto risco à saúde de quem faz uso dos medicamentos, o que abra precedente para questionamentos acerca de sua ética profissional. O cenário torna-se ainda mais grave pelo fato da venda desse fármaco estar em crescimento acentuado, devido principalmente às mudanças em nossa sociedade.

Segundo Ferreira (2009), de modo geral, os transtornos de ansiedade têm aumentado consideravelmente no último século, sobretudo devido às grandes transformações ocorridas no âmbito econômico e cultural que foram seguidas por pressões de uma sociedade cada dia mais competitiva.

Tais dados para um ansiolítico, portanto, podem acarretar graves problemas à saúde da população que faz uso desses medicamentos e precisam de dosagens corretas do mesmo para garantir a eficácia do tratamento. Assim, mesmo a ANVISA trazendo o controle de qualidade nas magistrais com um maior rigor nos últimos anos, esses testes ainda precisam ser olhados com maior cuidado, pois os mesmos podem trazer consequências muito graves às pessoas que consomem tais medicamentos.

Vale ressaltar que vários outros estudos já avaliaram o controle de qualidade de farmácias magistrais no Brasil, e os resultados não são muito diferentes dos apresentados nesse trabalho. Um dos estudos relevantes foi de Pissatto e seus colaboradores (2006), que avaliou cápsulas de cloridrato de fluoxetina de farmácias magistrais e as que são distribuídas pelo Sistema único de saúde (SUS). Os resultados mostram que das 3 (três) farmácias magistrais que os testes foram realizados, nenhuma delas atendeu aos padrões exigidos pela Farmacopeia Brasileira.

CONCLUSÃO

Os testes de controle de qualidade são de suma importância tanto em indústrias farmacêuticas quanto em farmácias magistrais, pois são uma garantia aos pacientes que os medicamentos vendidos tenham maior segurança, eficácia e qualidade.

Entretanto, ao analisar as cápsulas de Cloridrato de fluoxetina quanto a seus padrões descritos pela Farmacopeia Brasileira, obtive-se resultados que nos levaram a questionar se as farmácias Magistrais realmente realizam testes constantes antes da dispensação de seus produtos, principalmente antes da liberação de fármacos de controle especial ou até mesmo relacionados à hipertensão, diabetes ou patologias

que necessitam ser acompanhados diariamente, pois oscilações na dosagem de princípio ativo, nesses casos, podem levar os pacientes a consequências gravíssimas.

Por conseguinte, ressalta-se a importância de um diagnóstico mais criterioso referente ao estabelecimento de Saúde denominado Farmácia Magistral, visando uma revisão dos procedimentos de manipulação, encapsulação e testes de qualidade das fórmulas magistrais dispensadas. Também vale enfatizar a importância da ética profissional do farmacêutico responsável pelo estabelecimento, que tem como missão promover saúde e o bem-estar de seus pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, D.F.; CARVALHO, J. S.; FREITAS, M. B. Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde: estudo in vitro das condições do ensaio de dissolução. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas*. Belo Horizonte, v. 34, n. 2, p.199-205, 2013.

BONFILIO, R. et al. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Revista Baiana de Saúde Pública*, p. 653-664, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*, 5ª edição. 2v, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 27 de 30.03.2007: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007: Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007b.

BRASIL. Lei nº 5991, 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, 19 de dez. 1973. Disponível em: <http://www.imprensanacional.gov.br/consulta>. Acesso em: 12 Jun. 2018.

BRASIL. Projeto de Lei nº 533, 17 de março de 2013. Dispõe sobre a obrigatoriedade de as farmácias incluírem bula magistral em medicamentos manipulados para uso humano e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 18 de mar. 2013. Disponível em: <http://www.imprensanacional.gov.br/consulta>. Acesso em: 14 Jun. 2018.

CARLINI, E. A. et al. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2009.

CABRAL F., A.M. Manipulados com mais qualidade. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br>. Acesso em: 04 Jun. 2018.

CRÔSTA, V. M. D. Gerenciamento e qualidade em empresas de pequeno porte: um estudo de caso no segmento de farmácia de manipulação. 2000,111f. Dissertação (Mestrado em Matemática). Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Campinas, 2000.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. PROZAC® fluoxetine hydrochloride. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/018936s064lbl.pdf>. Acesso em: 20 de Janeiro 2018.

FERRAZ A., D.; SOARES C., J.; F., M. B. Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde: Estudo in vitro das condições do ensaio de dissolução. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada*, v. 34, n. 2, p. 199–205, 2013.

- FERREIRA CL;ALMONDESK.M; BRAGA L.P; MATA A.N.S, LEMOS C.A,MAIA E.M.C. Avaliação de traço e estado de ansiedade em estudantes do ciclo básico. Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 973-981, 2009.
- GIANOTTO, E. A.S. et al. Qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias. Latin American Journal of Pharmacy, v. 27, n. 5, p. 727-33, 2008.
- GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados. Revista Eletrônica de farmácia, v. 2 n.2, p.92-95, 2005.
- KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. ALBUQUERQUE C. Dicionário terapêutico Guanabara. 16 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/RBFARMA-95-N3-2014-FULL>. Acesso em: 20mai. 2018.
- MIGUEL, M. D. et al. O cotidiano das farmácias de manipulação. Visão Acadêmica, v. 3, n. 2, 2002. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/509/422>. Acesso em: 28mai. 2018.
- NOMURA, M. L. ; SILVA, J. L. C. P . Riscos e benefícios do uso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina para a depressão durante a gravidez e a lactação. RBGO. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia , v. 29, p. 331-334, 2007.
- PISSATTO, S., J.N. PRADO, E.C. MORAES, T. FOPPA, F.S. MURAKAMIM.A.S. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. Acta Farmacêutica Bonaerense. 2006;v. 25: p. 550-554.
- Prozac ®: cloridrato de fluoxetina. São Paulo: Apsen Farmacêutica S/A. Farm. Resp.: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF-SP 44081. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9173282015&pIdAnexo=2898594. Acesso em: 30de maio 2018.
- RANG, H.P; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2007.. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref. Acesso em: 18mar. 2018.
- THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. International Journal of Pharmaceutical Compounding, v. 3, n.1, São Paulo, p. 10-16, 2001.