

# Avaliação preliminar da qualidade da fluoxetina comercializada por farmácias de manipulação em Belo Horizonte/MG

## Preliminary assessment of the quality of the fluoxetine commercialized by pharmacies of manipulation from the city of Belo Horizonte/Brazil

Alexandre Soares Leal<sup>1,\*</sup>

Fernanda Peixoto Sepe Melo<sup>1</sup>

Tatiana Cristina Bomfim Gomes<sup>1</sup>

Amália Soares Santana<sup>II</sup>

Luzia Helena da Cunha<sup>II</sup>

Mitiko Saiki<sup>III</sup>

### RESUMO

Neste trabalho, foram avaliadas 14 amostras de fluoxetina comercializadas por 13 estabelecimentos diferentes da rede de farmácias magistrais em Belo Horizonte/MG. A amostragem obtida representa 47,0% do total de 30 unidades de preparação distintas na cidade e corresponde a cerca de 180 pontos de venda. Foram realizadas análises de determinação de peso, identificação, teor de princípio ativo e uniformidade de doses unitárias. As análises foram realizadas pela Fundação Estadual Ezequiel Dias (Funed/MG) com base nas metodologias descritas nas farmacopeias de referência. Foram observadas irregularidades em algumas amostras como na rotulagem e ensaio de teor. Foi também investigada a presença e concentração de metais e outras impurezas inorgânicas através da técnica de análise por ativação neutrônica (AAN). Os resultados mostraram também a presença de elementos como As, Br, Co, Cr e Hf que, mesmo em baixas concentrações, podem ser prejudiciais à saúde humana se consumidos de forma constante durante longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Controle de Qualidade; Fluoxetina; Boas Práticas de Manipulação; Vigilância Sanitária

### ABSTRACT

In this study, fourteen samples of fluoxetine being commercialized by thirteen different establishments of the network of magistral pharmacies in the City of Belo Horizonte/MG were assessed. The sampling corresponds to 47,0% of the total 30 different units of preparation of the city, which corresponds to about 180 points of sale. Analyses for determining weight, identification, active ingredient content and uniformity of dosage units were performed by the State Foundation Ezequiel Dias (FUNED /MG) based on methodologies described by reference pharmacopoeias. Irregularities, on the labeling and the content testing, were observed in some samples. It was also investigated, through the technique of neutron activation analysis (NAA), the presence and concentrations of metals and other inorganic impurities. The results showed the presence of elements such as As, Br, Cr Co, Cr, Hf and others, that even at low concentrations, may be harmful to human health if consumed steadily for a long term.

**KEYWORDS:** Quality Control; Fluoxetine; Good Practice of Manipulation; Sanitary Surveillance

<sup>I</sup> Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>II</sup> Fundação Ezequiel Dias (Funed), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>III</sup> Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, SP, Brasil

\* E-mail: [asleal@cdtn.br](mailto:asleal@cdtn.br)

Recebido: 24 jun 2016

Aprovado: 19 jan 2017



## INTRODUÇÃO

A fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) é um fármaco inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT), com ação serotoninérgica e é um dos antidepressivos mais prescritos atualmente. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são usados em uma variedade de distúrbios psiquiátricos como depressão, distúrbios da ansiedade, ataques de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo<sup>1</sup>.

O consumo da fluoxetina na forma manipulada tem ocupado fatia cada vez mais significativa do mercado. Isto ocorre, em parte, em função da alternativa de prescrição e posologia personalizadas, incluindo associação com outras drogas e do custo mais baixo em relação aos produtos referência. Por estas razões, as farmácias de manipulação têm um importante papel social na oferta de medicamentos à população<sup>2,3,4,5,6,7</sup>. Diversos estudos têm demonstrado que há uma aceitação favorável pela população aos medicamentos manipulados<sup>8,9,10,11,12,13,14</sup>.

Devido aos elevados indícios de abuso no consumo e desvio de utilização para outras finalidades, notadamente para a perda de peso, a fluoxetina faz parte do relatório “Resultados 2009” da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>15</sup>, com dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Conforme os dados do SNGPC, o consumo de fluoxetina manipulada foi maior que o consumo do medicamento industrializado no Brasil em 2009, e Minas Gerais foi classificado como o terceiro Estado com maior consumo de produtos manipulados à base de cloridrato de fluoxetina, devendo-se considerar as limitações do estudo<sup>15</sup>.

Diversos problemas relacionados aos medicamentos manipulados fazem com que uma avaliação mais rigorosa da qualidade e segurança desses produtos seja necessária no contexto da saúde pública<sup>16,17,18</sup>. Pode-se observar uma crescente tendência no aumento das exigências em termos de qualidade, que envolvem questões éticas e regulatórias mas também um mercado farmacêutico cada vez mais competitivo<sup>17</sup>.

Diversos estudos têm confirmado uma série de problemas na produção e comercialização de medicamentos manipulados, incluindo as preparações com cloridrato de fluoxetina<sup>16,17,18,19,20,21</sup>. Esses problemas de qualidade estão relacionados a diversos fatores como: utilização de processos de manipulação inadequados, não realização de análises que atestem a qualidade e conformidade das matérias-primas e ausência ou insuficiência de capacitação suficiente dos manipuladores<sup>22,23,24</sup>.

A principal causa de desvio de qualidade inerente ao processo de manipulação de medicamentos em cápsulas é a perda de pó durante as operações de pulverização em tamis, mistura e enchimento dos invólucros de gelatina dura. Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros inerentes ao manipulador e a utilização de equipamentos danificados ou não calibrados podem também comprometer o processo e, conseqüentemente, a qualidade do produto final<sup>25</sup>. Problemas relacionados à mistura e à variação granulométrica das matérias-primas podem levar a variações na uniformidade de conteúdo, uma vez que estas variáveis influenciam nos parâmetros farmacotécnicos de formas farmacêuticas sólidas<sup>26,27,28</sup>.

Além disso, alguns estudos têm evidenciado também a presença de impurezas inorgânicas em medicamentos manipulados e em matérias-primas utilizadas em farmácias magistrais<sup>29,30</sup>. É sabido que a exposição contínua a certos elementos pode levar a diversas complicações à saúde. Além da sua inerente toxicidade, alguns deles podem agir na potencialização de algumas patologias e influenciar na estabilidade de certos fármacos. A consequência é a diminuição da biodisponibilidade do princípio ativo e interferência na absorção de elementos essenciais<sup>28,29,30,31,32,33,34,35</sup>.

As impurezas inorgânicas observadas em medicamentos são introduzidas inadvertidamente durante o processo de fabricação, no armazenamento da matéria-prima ou do produto acabado<sup>19,36</sup>. Entretanto, a avaliação elementar de medicamentos manipulados não é requerida pela legislação atual. Segundo a RDC nº 67/2007<sup>37</sup>, as farmácias magistrais devem seguir os procedimentos para analisar, individualmente, os lotes de matéria-prima recebida que incluem a verificação de: características organolépticas; pH; peso médio; viscosidade; grau ou teor alcoólico; densidade; volume; teor do princípio ativo; dissolução e pureza microbiológica.

Nesse trabalho, foram analisadas a qualidade físico-química e presença de contaminantes inorgânicos de amostras de fluoxetina manipulada, comercializadas em farmácias magistrais de Belo Horizonte/MG. O objetivo foi fornecer subsídios aos órgãos responsáveis para aperfeiçoar os mecanismos de controle e garantir qualidade e segurança adequada aos consumidores.

## MÉTODO

Foram analisadas ao todo 14 amostras de 13 estabelecimentos, pontos de venda, distintos. Para a avaliação da qualidade físico-química, foram consideradas nove amostras (A-I) e de contaminação inorgânica, cinco amostras (A, J-M). As amostras (A-I) foram coletadas pela Vigilância Sanitária de Minas Gerais (VISA/MG) como parte do programa de qualidade de avaliação de medicamentos manipulados conduzidos pela Fundação Ezequiel Dias (Funed/MG) em parceria com a VISA/MG. Os Laboratórios de Controle de Qualidade de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos da Funed/MG fazem parte da rede de Laboratórios da Central de Saúde Pública de Minas Gerais (Lacen/MG). Todos eles possuem acreditação junto à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), ao Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) e à Organização Nacional de Acreditação (ONA). Em 2011, foi reconhecido oficialmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como referência no controle de qualidade de medicamentos para a região das Américas.

Cada amostra continha de 15 a 40 mg/cápsula de cloridrato de fluoxetina. As amostras (J-M) foram adquiridas anonimamente utilizando-se receita médica obtida especialmente para este trabalho. Nesse caso, cada amostra continha 10 mg/cápsula de cloridrato de fluoxetina. Devido a limitações de ordem operacional, não foi possível realizar ambas as análises, físico-química e de contaminação inorgânica, no mesmo conjunto de amostras.



Dados de 2013 apontavam a existência de 180 estabelecimentos ou pontos de venda de medicamentos manipulados na cidade de Belo Horizonte/MG. Entretanto, vários pontos de venda fazem parte de uma mesma rede de farmácias e os produtos manipulados são obtidos do mesmo laboratório. O número de unidades de manipulação distintas é inferior a 30. Como os 13 estabelecimentos fazem parte de redes de farmácias distintas, a amostragem cobre 33,0% do total de estabelecimentos. A escolha foi feita de acordo com a localização geográfica no município correspondente aos diferentes perfis de clientela atendida e padrões de preço praticados. Esses são possíveis fatores de impacto na qualidade dos produtos manipulados. As amostras foram obtidas entre junho e julho e as análises realizadas entre outubro e dezembro de 2013.

As análises de controle de qualidade físico-químico foram realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico (determinação de peso, identificação, teor de princípio ativo, compostos relacionados - quando pertinente - e uniformidade de doses unitárias) do Serviço de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos do Instituto Octávio Magalhães da Funed, considerado como Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais. As análises de controle de qualidade físico-químico, aspecto e rotulagem foram executadas conforme ensaios e metodologias descritas na Tabela 1.

A análise de teor de princípio ativo é feita por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Figura). No ensaio da fluoxetina, foi realizada mistura do conteúdo de cinco cápsulas.

O teste de uniformidade de doses unitárias avalia a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verifica se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas.

A análise de aspecto descreve as características físicas do medicamento analisado, por exemplo, cápsula dura branca e verde contendo *pellets* brancos. No caso dos medicamentos manipulados é uma análise meramente descritiva. Em comparação, nos medicamentos industrializados, a análise tem como referência os dados constantes no registro do medicamento na Anvisa.

A verificação de rotulagem confirma se as informações necessárias, como: nome do prescriptor, nome do paciente, número de registro da formulação no Livro de Receituário, data da manipulação, prazo de validade e outras, estão apresentadas de acordo com a RDC nº 67/07<sup>37</sup>. Descrição detalhada da metodologia empregada em todas as análises pode ser encontrada no trabalho de Melo<sup>40</sup>.

**Tabela 1.** Ensaios executados pela Fundação Estadual Ezequiel Dias - Funed e referências utilizadas.

Ensaio	Metodologia (Referência)
Aspecto	-
Rotulagem	RDC nº 67 (2007) <sup>37</sup>
Determinação de peso	Farmacopeia Brasileira V (2010) <sup>38</sup>
Identificação	USP 34 (2010) <sup>39</sup>
Teor	USP 34 (2010) <sup>39</sup>
Uniformidade de doses unitárias	USP 34 (2010) <sup>39</sup>

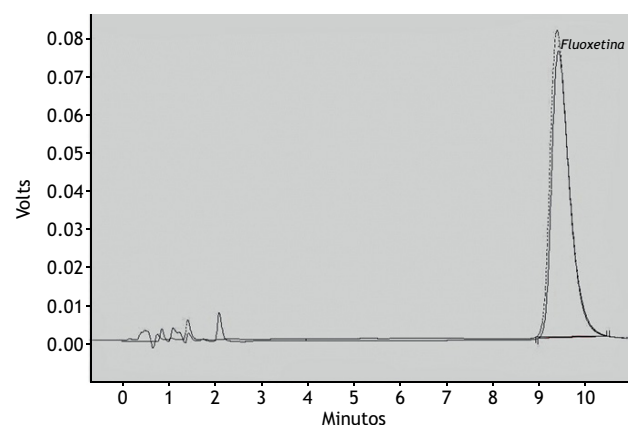
Já a determinação das impurezas inorgânicas foi realizada no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) e no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) em São Paulo/SP usando a técnica de análise por ativação neutrônica (AAN)<sup>23</sup>. Os parâmetros experimentais utilizados em cada laboratório estão descritos na Tabela 2. A principal vantagem da AAN é a possibilidade de determinação de vários elementos simultaneamente com menor custo e tempo de trabalho<sup>23</sup>.

Para a avaliação da qualidade físico-química dos medicamentos foram realizados os ensaios farmacopeicos de determinação de peso, identificação, teor e uniformidade de doses unitárias<sup>36,37</sup>.

Também foi realizada análise da rotulagem dos produtos, segundo a resolução vigente de Boas Práticas de Manipulação, a RDC nº 67/2007<sup>37</sup>. Todas as análises foram realizadas no período de março de 2011 a fevereiro de 2013.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das nove análises de rotulagem realizadas, farmácias A a I, apenas uma, a farmácia C, foi satisfatória. As amostras das farmácias consideradas insatisfatórias não apresentaram os componentes da formulação e suas respectivas quantidades na embalagem



**Figura.** Cromatograma de ensaio de teor da fluoxetina.

**Tabela 2.** Parâmetros experimentais utilizados na AAN realizadas pelos Institutos CDTN e IPEN.

Dados Experimentais	CDTN	IPEN
Reator /Potência	TRIGA IPR-R1/100kW	IEA-R1/5MW
Espectrometria gama	HPGe (Canberra GC 2018) <sup>41</sup>	HPGe (Canberra GC 2018) <sup>31</sup>
Sistema de aquisição de dados	Gennie 2000, v.3.1 (Canberra) <sup>42</sup>	Gennie 2000, v.3.1 (Canberra) <sup>42</sup>
Massa das amostras (mg)	200-250	180
Nº de amostras analisadas	3	5
Fluxo térmico (cm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	6,4 x10 <sup>11</sup>	5,0 x10 <sup>11</sup>
Tempo de irradiação (h)	8	18

AAN: Análise por ativação neutrônica; CDTN: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear; IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.



primária, o que é exigência de acordo com a RDC nº 67/2007<sup>37</sup>. Além disso, observou-se, nas amostras das farmácias A, D, G e I, erros na apresentação de informações de identificação do estabelecimento, como: ausência, erro ou duplicidade de endereços, ausência ou erro do CNPJ, não identificação do responsável técnico. Essas informações são importantes para promover o uso correto dos medicamentos e devem atender a legislação vigente<sup>43</sup>.

Em relação ao aspecto, as cápsulas duras de cloridrato de fluoxetina eram de coloração variável e continham pó branco. Todas as amostras analisadas foram satisfatórias para os ensaios de identificação do princípio ativo e determinação do peso, conforme apresentado na Tabela 3.

Em relação ao ensaio de teor, apresentado na Tabela 4, pode-se observar que as amostras das farmácias A e I foram insatisfatórias. As amostras consideradas insatisfatórias, com teor de princípio ativo inferior a 90% do valor declarado é um resultado preocupante porque pode levar à ineficácia do tratamento farmacológico, com ausência ou modificação da resposta terapêutica esperada a partir do uso desses medicamentos<sup>38,44</sup>. Pela legislação sanitária vigente são necessárias, para preparações magistrais sólidas, análises de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Não é requerido ensaio de teor na rotina de manipulação dessas preparações.

Todavia, como evidenciado pelos resultados obtidos neste estudo, as análises requeridas pela legislação sanitária não são suficientes para se atestar a qualidade do medicamento manipulado.

Afinal, se fossem considerados somente os parâmetros requeridos pela legislação, os medicamentos dos estabelecimentos A e I, satisfatórios na determinação de peso mas insatisfatórios no teor, seriam considerados aptos ao consumo, podendo acarretar em riscos para a saúde do paciente.

Os resultados para o ensaio de uniformidade de doses unitárias (uniformidade de conteúdo) foram satisfatórios para todas as amostras, conforme apresentado na Tabela 5.

Este ensaio permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote - enquanto o doseamento avalia um pool dos medicamentos - e verificar se esta quantidade é uniforme

**Tabela 3. Resultados de determinação de peso médio de cloridrato de fluoxetina em mg/cápsula e as variações máxima e mínima, em %, por farmácia.**

Farmácia	PM (mg/cápsula)	D <sub>max</sub>	D <sub>min</sub>	Resultado
A	157,1 ± 2,4	5,5	6,7	Satisfatório
B	130,7 ± 1,8	6,6	3,6	Satisfatório
C	154,5 ± 1,5	4,3	4,8	Satisfatório
D	136,1 ± 1,8	4,9	6,2	Satisfatório
E	129,2 ± 2,1	8,4	7,8	Satisfatório
F	115,6 ± 1,5	6,7	3,4	Satisfatório
G	246,1 ± 1,4	1,8	1,9	Satisfatório
H	114,6 ± 1,2	4,3	3,9	Satisfatório
I	88,0 ± 1,9	7,5	7,2	Satisfatório

PM: Peso médio; D<sub>max</sub>: Variação máxima; D<sub>min</sub>: Variação mínima.

nas unidades testadas. O teste de uniformidade de conteúdo é baseado no doseamento do conteúdo individual de substâncias ativas em um número de doses unitárias individuais (10 ou 30 cápsulas) para determinar se o conteúdo está dentro de limites especificados.

Na Tabela 5, VI<sub>min</sub> é o valor individual mínimo encontrado, VI<sub>máx</sub> é o valor individual máximo encontrado,  $\bar{A}$  é média dos valores individuais expressa em % do valor declarado,  $\sigma$  é o desvio padrão relativo e VA é valor de aceitação, calculado para ser valor determinante para aprovação ou reprovação no ensaio.

Comparando-se os resultados do valor de aceitação entre as amostras dos diferentes estabelecimentos, pode-se observar que, apesar de satisfórias nesse ensaio, as amostras correspondentes as farmácias A e I apresentaram os valores mais próximos do limite aceitável (VA < 15). Tal fato pode ser explicado devido ao fato de as unidades testadas apresentarem teor menos homogêneo. As amostras das farmácias A e I foram reprovadas neste ensaio.

Os resultados da investigação da presença de impurezas inorgânicas utilizando a técnica AAN<sup>36</sup> estão apresentados nas Tabelas 6 e 7. Por limitações de ordem logística não foi possível realizar as análises nos dois laboratórios com o mesmo conjunto de amostras. Esse fato confirma a heterogeneidade das amostras e explica as diferenças observadas nos resultados dos dois laboratórios para as concentrações de um mesmo elemento em diferentes amostras da mesma farmácia.

**Tabela 4. Resultados dos teores rotulados (T<sub>R</sub>) e medido (T<sub>M</sub>), em mg/cápsula, e T<sub>M</sub> em % de cloridrato de fluoxetina, nas amostras das farmácias A-I.**

Farmácia	T <sub>R</sub>	T <sub>M</sub> (mg/cápsula)	T <sub>M</sub> (%)	Resultado
A	15	13,1 ± 2,1	87,5	Insatisfatório
B	20	18,9 ± 0,9	94,7	Satisfatório
C	20	19,5 ± 0,5	97,5	Satisfatório
D	20	20,3 ± 1,3	101,4	Satisfatório
E	20	19,2 ± 0,9	96,2	Satisfatório
F	20	20,1 ± 1,0	100,6	Satisfatório
G	40	38,0 ± 0,6	95,0	Satisfatório
H	20	21,1 ± 0,6	105,5	Satisfatório
I	20	17,0 ± 0,4	85,0	Insatisfatório

T<sub>R</sub>: teor rotulado; T<sub>M</sub>: teor medido.

**Tabela 5. Resultados de uniformidade de doses unitárias para o cloridrato de fluoxetina.**

Farmácia	VI <sub>min</sub> (%)	VI <sub>máx</sub> (%)	$\bar{A}$ (%)	$\sigma$	VA	Resultado
A	88,5	97,3	91,9	3,1	14	Satisfatório
B	91,1	97,3	94,6	2,1	8,9	Satisfatório
C	100,3	106,9	103,1	2,2	10	Satisfatório
D	95	106,4	99,4	3,3	8,9	Satisfatório
E	90	109	98,6	4,7	11,3	Satisfatório
F	96,9	103,7	100,2	2,6	6,4	Satisfatório
G	92,4	96,4	94,0	1,2	7,4	Satisfatório
H	100,2	111,4	105,9	3,6	13	Satisfatório
I	85,8	96,3	92,3	3,8	14,7	Satisfatório

PM: Peso médio; D<sub>max</sub>: Variação máxima; D<sub>min</sub>: Variação mínima.

Tabela 6. Resultado da AAN realizadas pelo IPEN para as amostras A a M, e especificação do EMEA. Valores em ppm ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ).

Elemento	A	J	K	L	M	Especificação EMEA
	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	
As	< 0,02	< 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	< 0,02	< 0,02	-
Br	7,3 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,0	6,3 $\pm$ 0,0	0,6 $\pm$ 0,0	-
Ca	117 $\pm$ 19	90 $\pm$ 9	112 $\pm$ 16	53,5 $\pm$ 5,8	53 $\pm$ 6	-
Cl	53.653 $\pm$ 1.358	12.913 $\pm$ 325	8.863 $\pm$ 203	14.208 $\pm$ 322	17.098 $\pm$ 418	-
Cr	0,19 $\pm$ 0,01	2,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	25
Fe	< 1,3	11,9 $\pm$ 0,4	226 $\pm$ 2	5,1 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 0,2	1.300
Mg	< 183	< 183	13.858 $\pm$ 333	< 183	< 183	-
Mn	< 0,63	< 0,63	3,9 $\pm$ 0,8	< 0,6	< 0,6	250
Na	5,2 $\pm$ 0,3	1.674 $\pm$ 30	259,5 $\pm$ 5	95 $\pm$ 11	135 $\pm$ 11	-
Zn	0,25 $\pm$ 0,01	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	1.300

AAN: Análise por ativação neutrônica; IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; EMEA: European Medicine Agency.

Tabela 7. Resultado da AAN realizadas pelo CDTN das amostras de fluoxetina, para as farmácias J, K e N especificação do EMEA. Valores em ppm ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ).

Elemento	J	K	N	Especificação EMEA
	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	Concentração $\pm$ Incerteza	
Al	166 $\pm$ 6	325 $\pm$ 12	226 $\pm$ 8	-
Br	5,9 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	-
Cl	7.843 $\pm$ 283	5.771 $\pm$ 218	5.883 $\pm$ 213	-
Co	0,11 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	-
Cr	0,95 $\pm$ 0,11	1,4 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	25
Fe	33 $\pm$ 5	491 $\pm$ 19	49 $\pm$ 6	1.300
Hf	0,15 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,01	-
K	87 $\pm$ 4	100 $\pm$ 16	26 $\pm$ 3	-
La	0,060 $\pm$ 0,001	0,10 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01	-
Mg	< 124	15.160 $\pm$ 951	< 73	1.300
Mn	< 0,7	4,4 $\pm$ 0,3	< 0,4	250
Na	1.115 $\pm$ 4	126 $\pm$ 44	440 $\pm$ 15	-
Sb	0,13 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	-
Zn	0,20 $\pm$ 0,07	2,47 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,3	1.300

AAN: Análise por ativação neutrônica; CDTN: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear; EMEA: European Medicine Agency.

A contaminação de medicamentos por impurezas inorgânicas pode ocorrer devido a muitos aspectos, como: a partir da introdução por matérias-primas, reagentes, catalisadores, solventes, eletrodos, canalizações e outros equipamentos utilizados na síntese, a exposição às partículas de ar ou de algum recipiente, entre outros<sup>45</sup>. A presença de elementos como Ca, Mg e Na pode ser esperada uma vez que são componentes de uma variedade de excipientes como metabissulfato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, fosfato de cálcio e outros<sup>46</sup>. Outros elementos também constituintes de pigmentos, como o Fe, no óxido de ferro, e de corantes, como Ca e Na, no sal de cálcio, carbonato de cálcio e sal de sódio, podem estar nas matérias-primas presentes na síntese

do princípio ativo<sup>37</sup>. Elementos não essenciais considerados impurezas como As, Br, Cl, Cr, Mn, Sb, Sc, Th e Zn encontrados nas amostras são provavelmente originários dos processos de produção de matérias-primas e manipulação do medicamento<sup>30,31,33</sup>. De acordo com a RDC nº 67/2007<sup>37</sup>, não é prevista a análise de contaminantes na matéria-prima recebida.

Observou-se que, considerando os limites de ingestão especificados pelo European Medicine Agency (EMA) para alguns elementos como Cr, Fe, Mn e Zn, todas as amostras apresentaram concentrações inferiores e estariam satisfatórias<sup>37,45</sup>.

Contudo, a avaliação de impurezas inorgânicas e um possível efeito em longo prazo da exposição a baixas concentrações de alguns



elementos, considerando a utilização de medicamentos de uso contínuo não deve ser descartada devido a exposição por outras fontes, como alimentos, água, ar e outros. Além disso, diversas são as variáveis interferentes como: biodisponibilidade dos elementos, condições fisiológicas, estado de saúde, idade, gênero, dieta e variação genética do organismo exposto. Metais pesados normalmente têm um impacto toxicológico crônico que pode ser difícil de detectar e atribuir a uma única causa raiz<sup>37,45,46,47,48</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados preliminares obtidos com as amostras comercializadas por farmácias de manipulação em Belo Horizonte/MG confirmam a preocupação com a qualidade das preparações manipuladas contendo cloridrato de fluoxetina.

Apenas uma de nove amostras apresentou resultado satisfatório na análise de rotulagem. Duas amostras foram reprovadas no ensaio de teor e duas foram aprovadas no ensaio de uniformidade, mas com valor de aceitação (VA) bastante próximo ao limite. Esses resultados confirmam a necessidade de maior

iniciativa de investimento por parte dos setores responsáveis no sentido de garantir a qualidade dos medicamentos manipulados.

A investigação da presença de contaminantes inorgânicos nas amostras mostrou a presença de vários elementos não essenciais como As, Br, Cl, Cr, Mn, Sb, Sc, Th e Zn. Outros elementos normalmente presentes em amostras de medicamentos como Fe, Ca e Na também foram observados.

Mesmo em baixas concentrações, a presença desses elementos reforça a necessidade do controle de qualidade dos medicamentos manipulados também quanto a qualidade da matéria-prima.

A determinação de possíveis elementos inorgânicos contaminantes não é prevista pela legislação e, de todo modo, seria impraticável sua realização por cada farmácia de manipulação. Tanto quanto sabemos, tampouco os certificados de procedência de matéria-prima trazem informações a respeito. Dessa forma, é importante que os serviços de vigilância sanitária e laboratórios parceiros possam ter condições de realizar esta tarefa por amostragem na matéria-prima recebida.

## REFERÊNCIAS

1. Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Rang HP, Henderson G. Farmacologia. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
2. Barros RB. Controle de qualidade das cápsulas de fluoxetina industrializadas e manipuladas sendo comercializadas no município de João Pessoa - PB [monografia]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2013.
3. Carlini EA, Noto AR, Nappo AS, Sanchez ZM, Franco VLS, Silva LCF et al. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. *J Bras Psiquiatr*. 2009;58(2):97-100. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852009000200005>
4. Cavalcanti NCT, Medeiros E, Nogueira LSM, Carneiro RC, Sousa GD, Leal LB. Avaliação de prescrições médicas contendo cloridrato de fluoxetina, como agente antiobesidade, em farmácias magistrais. *Infarma*. 2010;22(11/12):60-4.
5. Nascimento HC, Freitas DF, Moreira EA. Avaliação da distribuição do antidepressivo fluoxetina para os pacientes da farmácia Municipal de Lavras - MG. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2013;11(1):50-7. <https://doi.org/10.5892/ruvrv.2013.111.5057>
6. Prietsch RF. Estudo da prescrição do antidepressivo fluoxetina no tratamento para a depressão na cidade de Pelotas. *Rev Eletr Farmácia*. 2015;12(2):52-71.
7. Pissato S, Prado JN, Morais EC, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. *Acta Farm Bonaerense*. 2006; 25(4):550-4.
8. Bonfilio R, Emerick GL, Netto Júnior A, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2010;34(3):653-64.
9. Bejola A, de Oliveira SMM, Virtuoso S. Avaliação de Anorexígenos Prescritos em Uma Farmácia de Manipulação do Município de Toledo-PR. *Visão Acadêmica, Curitiba*, 2013;10(2):116-122.
10. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: estado actual e perspectivas futuras. *Arq Med*. 2008;22(2/3):75-84.
11. Bertollo GM. O processo magistral em farmácias do Estado do Espírito Santo [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
12. Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(5):921-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000600024>
13. Alves JA. Índice de aceitação de medicamentos manipulados no município de Cacoal - RO. *Infarma*. 2008;20(11/12):3-7.
14. Gindri AL, De Souza LB, Gindri LL, Gindri, AL. Análise dos consumidores de drogarias e farmácias e índice de aceitação dos medicamentos manipulados na cidade de São Francisco de Assis, RS. *Rev Bras Farm*. 2013;94(2):184-8.
15. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC. Brasília, DF: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados; 2015[acesso 20 jul 2015]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/20032013.html>
16. Leal AS, Melo FPS, Gomes TCB, Santana AS, Cunha LH, Saiki M. Avaliação da qualidade da sinvastatina comercializada por farmácias de manipulação em Belo Horizonte/MG. *Vig Sanitária Debate*. 2014;2(1):69-74. <https://doi.org/10.3395/vd.v2i1.113>
17. Marques-Mariho FD, Prado APS, Zanon JCC, Reis IA, Lima AA, Vianna-Soares CD. A qualidade, o custo e a dispensação de sinvastatina cápsulas em farmácias magistrais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(3):423-30.



18. Marques-Marinho FD, Zanon JCC, Sakurai E, Reis IA, Lima AA, Vianna-Soares CD. Quality evaluation of simvastatin compounded capsules. *Braz J Pharm Sci.* 2011; 47(3):495-502. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000300007>
19. Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2a ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.
20. Rettore E, Mostardeiro CP, Kratz CP. Avaliação da qualidade de cápsulas de fluoxetina manipuladas em algumas farmácias do município de Santo Ângelo - RS. *Rev Contexto Saúde.* 2007;7(13):7-14. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2007.13.7-14>
21. Gianotto EAS, Machado HT, Miglioranza B, Fregonezi-Nery MM. Qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias. *Latin Am J Pharm.* 2008;27(5):727-33.
22. Nascimento HC. Avaliação da distribuição do antidepressivo fluoxetina para os pacientes da farmácia Municipal de Lavras - MG. *Revista Universidade Vale do Rio Verde.* 2013;(11):50-57. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2013.111.5057>
23. Paugartten FJ. Manipulação segura: farmácias magistrais terão novas regras. *Bol Inform Anvisa.* 2005;(56):4-5.
24. Silveira JN. Desenvolvimento de métodos para determinação de metais por técnicas espectrométricas e por análise por ativação neutrônica para avaliar a qualidade de medicamentos anti-hipertensivos [tese]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais; 2007
25. Futuro DO, Silva RF. Uso de ferramentas de controle estatístico para o entendimento do processo de produção de cápsulas em farmácias magistrais. In: *Anais do 28º Encontro Nacional de Engenharia de Produção*; 9-11 out 2007; Foz do Iguaçu, Paraná. Rio de Janeiro: Abepro; 2007.
26. Baracat MM, Montanher CLS, Kubacki AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC et al. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de simvastatina. *Lat. Am J Pharm.* 2009;28(3):427-32.
27. Alencar JRB, Souza Junior MB, Rolim Neto PJ, Lopes CE. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. *Acta Farm. Bonaerense.* 2005; 24(3):426-35.
28. Marikh K, Berthiaux H, Gatamel C, Mizonov V, Barantseva E. Influence of stirrer type on mixture homogeneity in continuous powder mixing: a model case and a pharmaceutical case. *Chem Eng Res Des.* 2008; 86(9):1027-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2008.04.001>
29. Leal AS, Menezes MABC, Vermaercke P, Sneyers L, Jensen C. Investigation of chemical impurities in formulations, phytotherapies and polyvitaminic medicines by k0-instrumental neutron activation analysis. *Nucl. Instrum Meth A.* 2006; 564(2):729-32. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.04.010>
30. Leal AS, Menezes MABC, Vermaercke P, Sneyers L, Jensen C. A comparative neutron activation analysis study of common generic manipulated and reference medicines commercialized in Brazil. *Appl Radiat Isot.* 2008; 66(10):1307-12. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.03.004>
31. Fergusson JE. The heavy elements: Chemistry, environmental impact and health effects. Pergamon: Oxford; 1990.
32. Flores EMM, Bittencourt CF, Laporta LV, Barin JS. Controle de metais pesados em produtos farmacêuticos: aspectos analíticos relevantes. *Pharm Technol.* 2000;4(2):9-13.
33. Maciel CJC, Silveira JN, Leite EMA. Aspectos toxicológicos do alumínio e seus compostos. *Rev Portug Farmácia.* 2000;50(1):17-24.
34. Remington JP, Gennaro AR. The science and practice of pharmacy. 20th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
35. Yokel RA, Mcnamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an update mini review. *Pharmacol Toxicol.* 2001;88(4):159-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2001.880401.x>
36. Azevedo FA, Chasin AAM. Metais: gerenciamento da toxicidade. São Paulo: Atheneu; 2003.
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial União.* 9 out 2007.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia brasileira. 5a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
39. The United States Pharmacopeia 34. 34th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2010.
40. Melo FPS. Avaliação da qualidade de alguns medicamentos manipulados em farmácias magistrais de Belo Horizonte [dissertação]. Belo Horizonte: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear; 2003
41. Canberra Radiation Safety. High-purity Germanium (HPGe) detectors. Meriden: Canberra Radiation Safety; 2016[acesso 2 fev 2017]. Disponível em:<http://www.canberra.com/products/detectors/germanium-detectors.asp>
42. Canberra Radiation Safety. Gamma spectroscopy system (integrated). Meriden: Canberra Radiation Safety; 2016[acesso 2 fev 2017]. Disponível em: [http://www.canberra.com/products/radiochemistry\\_lab/gamma-spectroscopy-system.asp](http://www.canberra.com/products/radiochemistry_lab/gamma-spectroscopy-system.asp)
43. Yano HM, Guardia RCA, Farias FF, Bianco MBD, Auricchio MT. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *Bepa. Bol Epidemiol Paulista.* 2011;8(88):23-6
44. Couto AG, Tavares RC. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(2):263-8.
45. Almeida ML, Nascimento Filho AP Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. *Rev Bras Farm.* 2010;91(3):119-25.
46. European Medicines Agency - EMEA. Guideline on the specification limits for residues of metals catalysts or metal reagents. London: European Medicines Agency; 2008[acesso 20 jul 2015]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003586.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf)



47. Wang T, Wu J, Hartman R, Jia X, Egan RS. A multi-element ICP-MS survey method as an alternative to the heavy metals limit test for pharmaceutical materials.

J Pharm Biomed Anal. 2000;23(5):867-90.  
[https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00361-7](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00361-7)

48. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2008.

---

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à Capes, à CNEN, à Fapemig e ao CNPq pelo auxílio financeiro e concessão de bolsas de estudos.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).