

Artigo original

Alteração do aspecto de medicamentos: indicativo de desvios de qualidade

Altered appearance of medicines: a quality deviation indicative

Blanca Elena Ortega Markman; Maria Regina Walter Koschtschak; Jaqueline Kalleian Eserian; Márcia Lombardo; Alessandra Trindade Rodrigues dos Santos; Paula Beatriz Silva Passarin; Valéria Adriana Pereira Martins; Luz Marina Trujillo; Helena Miyoco Yano

Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil

RESUMO

O medicamento é um produto farmacêutico com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico. A forma farmacêutica está relacionada à via de administração. O objetivo deste trabalho foi avaliar a alteração do aspecto de medicamentos, provenientes de queixas técnicas e de programas de monitoramento da qualidade. No período de 2010 a 2014, 119 amostras coletadas pelos Serviços de Vigilância Sanitária foram analisadas quanto ao aspecto e as alterações foram confrontadas com as especificações técnicas dos medicamentos, sendo que 73,1% das amostras foram insatisfatórias. Apresentaram resultados insatisfatórios 82,0% das suspensões e 63,0% dos comprimidos, principalmente devido a alterações na suspensibilidade e na cor, respectivamente. Os desvios de qualidade constatados estavam relacionados à forma farmacêutica, independente da propriedade farmacológica. A principal consequência do uso de medicamentos com aspecto alterado é a não adesão ao tratamento e a interrupção de esquemas terapêuticos de doenças com metas de erradicação, como tuberculose e sífilis. Os resultados insatisfatórios contribuem no direcionamento de ações estratégicas de políticas públicas de medicamentos, na criação de modelos de intervenção preventiva, na regulação sanitária e na promoção do uso racional de medicamentos, desta maneira evitando riscos sanitários.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamento. Aspecto. Desvios de qualidade. Programas de monitoramento.

ABSTRACT

Medicines are target to prophylactic, healing or diagnosis actions. These products might be presented in different forms, according to the route of administration. The objective of this study was to evaluate the alteration of appearance in medicines, from samples generated from quality complaints and monitoring programs from health surveillance. In the period from 2010 to 2014, 119 samples were analyzed for aspect and the alterations were compared to technical specifications, where 73,1% of samples failed to meet the criteria from specifications. 82,0% of suspensions and 63,0% of tablets presented failing results, mostly due to suspensibility and color alterations, respectively. Quality deviation was related to the pharmaceutical presentation, despite of therapeutic class. The main consequence of the use of medicines with altered appearance is the non-adherence to treatment and the interruption of therapeutic schemes of disease eradication goals, such as tuberculosis and syphilis. The unsatisfactory results contribute to the strategic actions targeting public politics for medicines, in the creation preventive intervention actions, in sanitary regulation and in promoting the rational use of medicines, thus avoiding sanitary risks.

KEYWORDS: Medicines. Aspect. Quality deviation. Monitoring programs.

INTRODUÇÃO

Medicamento é um produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.¹ O uso adequado de medicamentos ocorre quando o paciente obtém acesso, utiliza-os conforme suas necessidades de saúde, cumpre o regime terapêutico e adere ao tratamento, melhorando a qualidade e expectativa de vida. Desta maneira, promove-se o uso racional de medicamentos, minimizando os riscos na sua utilização.²

Segundo Costa e colaboradores, o consumo de medicamentos é influenciado pela estrutura demográfica, fatores socioeconômicos, comportamentais, culturais, perfil de morbidade, características do mercado farmacêutico e das

políticas governamentais dirigidas ao setor. Os autores sugerem que a investigação desse conjunto de fatores permitiria compreender melhor o papel dos medicamentos no contexto da saúde pública.³

Os medicamentos são constituídos de substância ativa, que é responsável pela ação terapêutica e possíveis reações adversas, e de excipientes, que têm como função, entre outras, a incorporação do ativo.⁴ Os excipientes influenciam a solubilidade, estabilidade e propriedades físico-químicas do ativo, assim como têm um papel na obtenção de produtos uniformes, estáveis e de qualidade; em alguns casos, também influenciam na liberação do ativo no local de ação alvo e em sua taxa de

liberação, sendo relevantes no campo biofarmacêutico.⁵ São consideradas substâncias não inertes, essenciais no desempenho do fármaco, sendo que dependendo de suas características físico-químicas, podem interagir com o ativo e degradá-lo, provocando falta de ação terapêutica e/ou intoxicação. Essas propriedades dos excipientes variam de acordo com o fabricante, motivo pelo qual sua produção foi regulamentada por meio da guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes.⁶

A forma farmacêutica está relacionada à via de administração, facilitando a utilização e a obtenção do efeito terapêutico desejado.^{4,7} Na via parenteral, o ativo é diretamente liberado na corrente sanguínea e carregado para o sítio de ação. Já na administração por via oral, a absorção do fármaco não é completa, devido à parcial degradação do ativo no trato gastrointestinal, seja pela ação do pH ou de enzimas. Ambos os casos podem resultar em efeitos tóxicos, devido à ligação do fármaco com outros órgãos e tecidos afins.⁸

Segundo o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), fórmula ou formulação é definida como uma relação quantitativa dos componentes prescritos ou composição de uma especialidade farmacêutica.⁹

As formas farmacêuticas compreendem pós, comprimidos, drágeas, pílulas, grânulos, pastilhas, cápsulas, dispersões coloidais, suspensões, xaropes, extratos, pomadas, loções, óvulos, supositórios, colírios e injeções.^{4,5,9} A complexidade do processo de liberação e os fatores que podem afetá-la dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, entre estas solubilidade, estado físico, forma

cristalina e tamanho de partículas, os polímeros de alto peso molecular, que constituem a matriz das especialidades farmacêuticas, podendo influenciar a taxa de dissolução e interagir com o fármaco.^{5,10}

O surgimento de excipientes inovadores nos últimos anos, como as ciclodextrinas, lipossomas, nanopartículas e micropartículas, possibilitou o avanço da tecnologia farmacêutica no desenvolvimento de fármacos de liberação controlada. Estas novas formas farmacêuticas resultaram em maior eficácia terapêutica, diminuição da toxicidade, liberação modelada com maior tempo de circulação, estabilidade do fármaco, diminuição de reações inflamatórias locais, menor número de doses, direcionamento a alvos específicos e vetorização do fármaco para determinada população celular.^{8,10}

De acordo com a Portaria GM/MS nº 3.916/98, a Assistência Farmacêutica, que faz parte das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde (MS), ganhou relevância nos últimos anos, devido à crescente demanda de recursos para a aquisição de medicamentos e qualidade dos serviços de saúde.¹¹ Além disso, foi estabelecida a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) como parte integrante da Política Nacional de Saúde, baseada no princípio de acesso da população a serviços e produtos seguros, eficazes e com qualidade.¹²

Ações de registro, auditorias em indústrias farmacêuticas, monitoramento da qualidade e farmacovigilância na pós-comercialização de medicamentos fazem parte do escopo da Anvisa.¹³ Destaca-se ainda a regulamentação da obrigatoriedade de implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) em medicamentos, que estabelecem procedimentos

para o controle em todo o seu processo produtivo. Os sistemas de produção de embalagem, estocagem e distribuição também devem seguir os procedimentos das BPF, a fim de assegurar produtos seguros, eficazes e estáveis.¹⁴

A Farmacovigilância atua na avaliação sistemática das notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), não reveladas nos ensaios clínicos, falta de eficácia terapêutica e desvios de qualidade, encaminhadas por prescritores, usuários e estabelecimentos de saúde, com a finalidade de gerar hipóteses de causalidade e sinais de alerta, divulgados por meio de boletins. A farmacovigilância também tem como referência o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (The WHO International Drug Monitoring Program), que é uma ferramenta informativa importante na política de medicamentos, atuando como suporte técnico às ações reguladoras nessa área.^{15,16}

O setor farmacêutico deve cumprir requisitos estabelecidos pela Anvisa por meio da implementação das BPF, sendo obrigatória para garantir a qualidade e segurança de uso do produto. Apesar da implementação das BPF, notificações de desvios de qualidade de medicamentos têm sido divulgadas pelos órgãos reguladores. Desta maneira, o monitoramento da qualidade de medicamentos na pós-comercialização é ferramenta necessária para contribuir com o uso racional dos medicamentos.¹⁴

A verificação da qualidade de medicamentos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio dos programas de monitoramento da qualidade como Saúde da Mulher, Saúde Mental, Dose Certa, Diabetes, Tuberculose, HIV, entre outros, tem sido desenvolvida pela Anvisa e pelos sistemas de vigilância sanitária, em parceria com os Laboratórios Oficiais de Saúde

Pública, entre estes o Instituto Adolfo Lutz (IAL). O Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do IAL participa do planejamento e execução dos programas e atende às queixas técnicas relacionadas a desvios de qualidade,¹⁴ sendo necessário o desenvolvimento e validação de técnicas analíticas.

O objetivo deste trabalho foi avaliar os desvios de qualidade evidenciados pela alteração de aspecto dos medicamentos relatados em queixas técnicas de usuários e também verificados em programas de monitoramento da qualidade de medicamentos, sendo em ambos os casos as amostras coletadas pelas vigilâncias sanitárias estadual e municipais do Estado de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 119 amostras quanto ao aspecto, sendo 97 de uso oral (comprimidos, cápsulas, xaropes, soluções e suspensões), 17 injetáveis (soluções e suspensões), 4 formulações de uso tópico (geleia vaginal e solução antisséptica) e 1 aerossol.

As amostras foram coletadas pelos serviços de vigilância sanitária nas modalidades orientação e fiscal¹⁷ para o atendimento tanto de queixas técnicas quanto de programas de monitoramento da qualidade que apresentaram insatisfação no aspecto, no período de 2010 a 2014.

Para amostras com alteração de cor e odor, foi realizada a inspeção visual e/ou olfativa, e os resultados foram comparados com a especificação técnica destes produtos constantes nos registros do fabricante.

Por meio da avaliação visual foi observada a integridade de comprimidos e cápsulas, bem como a conformidade da embalagem primária,

incluindo selagem e o número de unidades declaradas no blister. Em soluções e suspensões de uso oral e injetável, a inspeção visual teve como objetivo verificar a homogeneidade, presença de grumos e de partículas estranhas. Para avaliação da presença ou ausência de grumos em suspensões injetáveis foi empregado o teste de aspiração e extrusão, que consiste na reconstituição do pó, aspiração e dispensação do conteúdo de forma contínua com uso de seringa e agulha, conforme procedimento indicado pelo fabricante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 119 amostras analisadas, 73,1% apresentaram resultados insatisfatórios. Dentre as suspensões, 82,0% tiveram resultados insatisfatórios, enquanto que para os comprimidos este valor foi de 63,0%. Na Tabela 1 estão descritas as alterações de aspecto nas amostras avaliadas.

Com relação aos comprimidos sugere-se que a alteração de cor seja resultante de falhas farmacotécnicas bem como de desvios no processo de produção, podendo ser atribuída a problemas de estabilidade, fotossensibilidade e/ou incorporação não homogênea do corante na formulação. A estabilidade desta forma farmacêutica é maior quando apresenta ausência de água (umidade), evitando a ocorrência de hidrólise e de incompatibilidades químicas entre os componentes.¹⁸

Quanto à falta da integridade dos comprimidos, foi observada a presença de fragmentos, rachaduras ou esfarelamento. Entre as causas prováveis, estão a exposição à umidade e oxigênio devido a falhas de selagem nas embalagens ou problemas no processo de compressão do granulado,^{5,7,18} assim como possíveis quedas durante o armazenamento ou transporte do medicamento.

Tabela 1. Descrição das alterações observadas no aspecto das amostras analisadas, no período de 2010 a 2014

Formas farmacêuticas		Descrição das alterações de aspecto
Sólidos de uso oral	Comprimidos	Coloração alterada, manchas escuras ou claras, superfície fragmentada, superfície irregular, presença de partículas estranhas, fragmentos de comprimidos no mesmo alvéolo do blister; vazamento do pó através do blister (friável)
	Cápsulas	Quebradiças, ressecadas, aderidas umas às outras, de difícil abertura no encaixe, deformadas, estufadas, coloração alterada do conteúdo (pó), presença de grumos, pó fortemente compactado, e/ou extravasamento do pó
Líquidos de uso oral	Solução oral	Coloração e odor alterado, presença de partículas estranhas não identificadas, bolores e leveduras em suspensão
	Xarope	Presença de cristais
	Suspensão oral	Presença de grumos insolúveis e/ou odor alterado
	Pó para suspensão oral	Presença de fragmento de vidro proveniente do frasco, grumos de difícil reconstituição
Injetáveis	Solução	Presença de partículas estranhas não identificadas
	Suspensão	Presença de partículas depositadas no fundo do frasco de difícil ressuspensão, mesmo após agitação vigorosa
	Pó para suspensão injetável	Presença de grumos e entupimento da agulha
Uso tópico	Geleia vaginal e solução antisséptica	Presença de partículas estranhas não identificadas

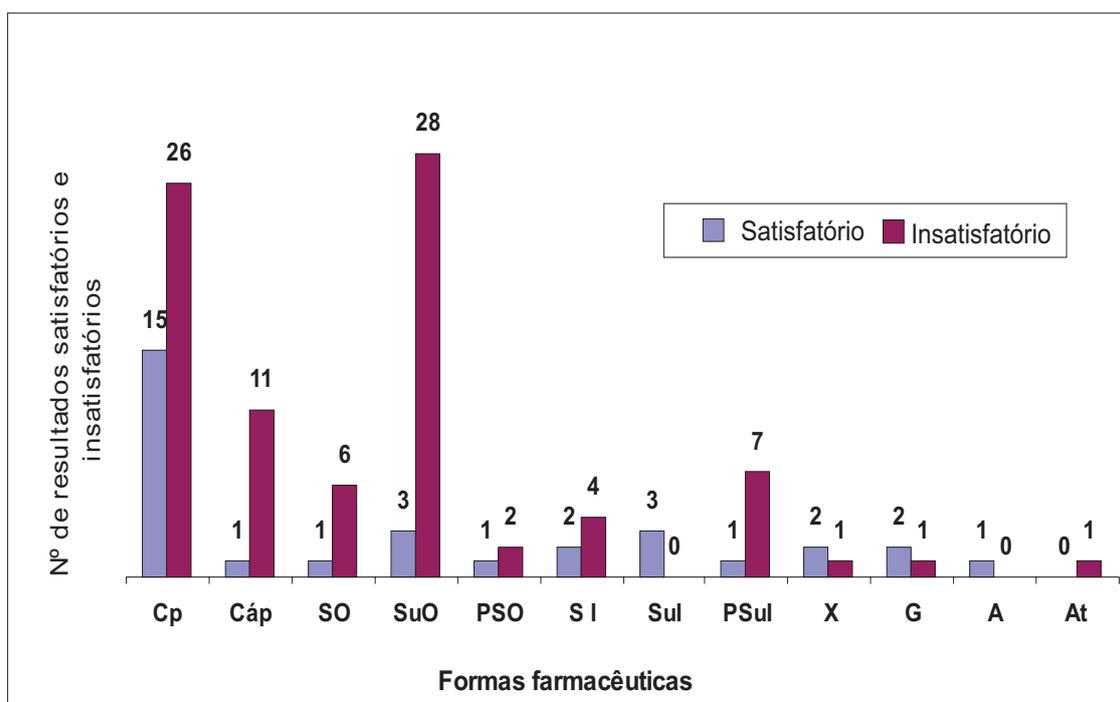
As alterações observadas nas cápsulas duras podem ser atribuídas à falta de qualidade da gelatina e presença de água residual, que ao ser absorvida por constituintes higroscópicos do conteúdo (pó) provocam interações e/ou reações físico-químicas entre os componentes da formulação,^{5,7,18} gerando formação de gases (cápsulas estufadas) e alteração na cor.

Nas formulações de uso oral e injetável, os desvios de qualidade mais frequentes foram alteração de cor e odor, presença de grumos pouco solúveis, partículas estranhas, bolores e leveduras. As alterações físico-químicas dos componentes refletem uma formulação não adequada, seja com umidade acima dos limites estabelecidos no granulado e/ou falhas no armazenamento.^{5,7,18} A suspensão para uso oral e o pó para suspensão oral ou injetável ainda apresentaram problemas na reconstituição do pó e/ou suspensibilidade. A presença de grumos

nas suspensões injetáveis foi evidenciada pelo entupimento da agulha, mediante a realização do teste de aspiração e extrusão.

Verificou-se que a maior proporção de resultados insatisfatórios foi para as suspensões (suspensão oral, pós para suspensão oral, suspensão injetável e pó para suspensão injetável), conforme demonstrado na Figura 1. Esta forma farmacêutica é utilizada para fármacos de baixa solubilidade e gosto desagradável, assim como fármacos que em solução aquosa sofrem rápida degradação. Devido à complexidade da formulação, a estabilidade das suspensões pode ser alterada por pequenas mudanças de pH, temperatura, concentração de eletrólitos, polímeros e aditivos, como flavorizantes e corantes.^{5,19}

Na Figura 2 estão indicados os diversos tipos de medicamentos analisados e a frequência dos resultados satisfatórios e insatisfatórios.



Cp=comprimido, Cáp=cápsula, SO=solução oral, SuO=suspensão oral, PSO=pó para suspensão oral, SI=solução injetável, Sul=suspensão injetável, PSul=pó para suspensão injetável, X=xarope, G=geleia vaginal, A=aerosol, At=Antisséptico

Figura 1. Análise de aspecto e distribuição de resultados satisfatórios e insatisfatórios das amostras analisadas no período de 2010 a 2014

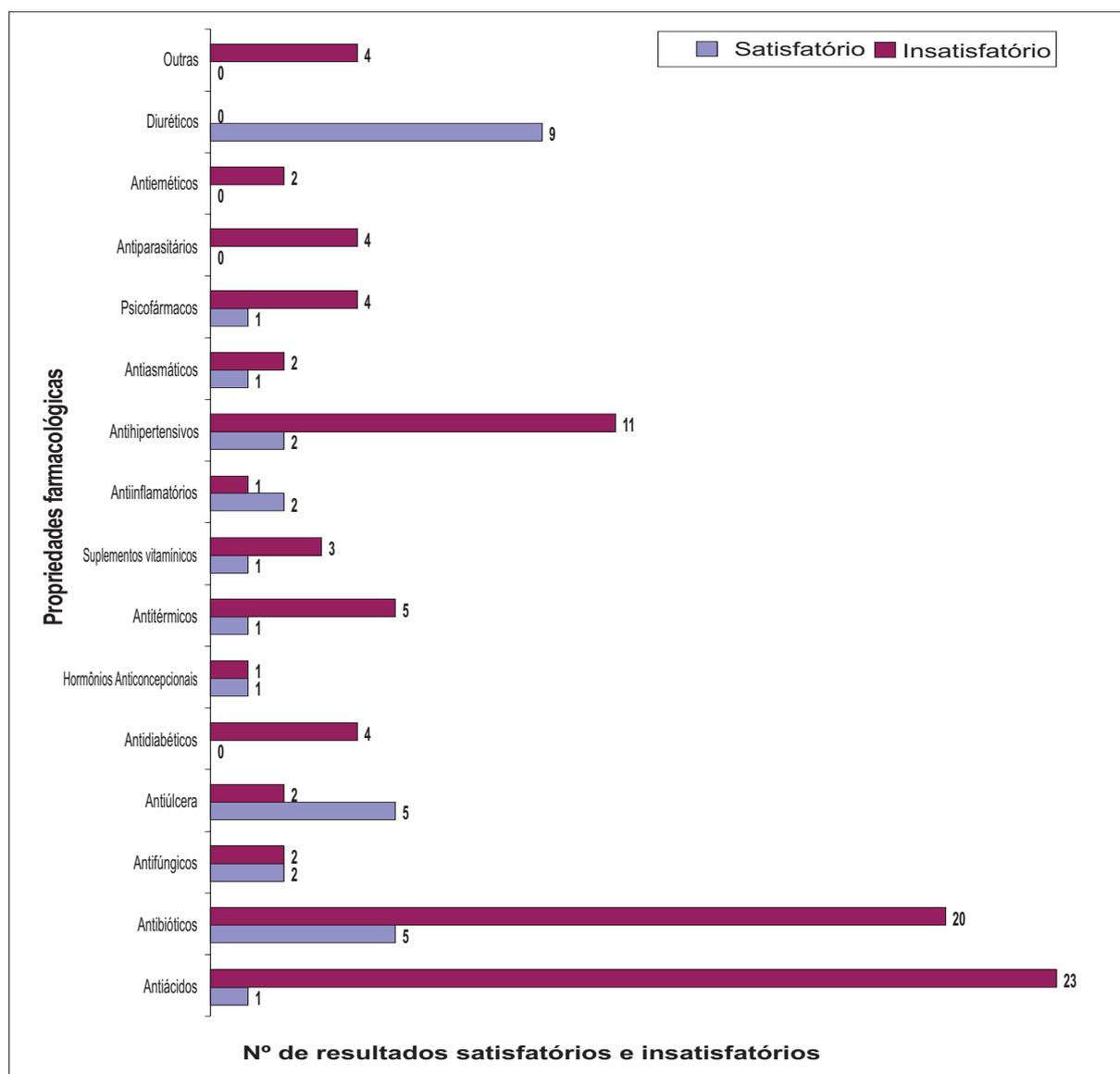


Figura 2. Resultados satisfatórios e insatisfatórios das amostras analisadas no período de 2010 a 2014

Observa-se que, independentemente da indicação terapêutica, os desvios de qualidade encontrados estão diretamente relacionados à forma farmacêutica.

Após busca em diversas bases de dados, não foram encontradas outras publicações referentes a desvios de qualidade observadas por laboratórios de referência para queixas técnicas ou programas de monitoramento.

O aspecto alterado dos medicamentos é um desvio de qualidade relevante, pois significa o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para produtos ou processos, de acordo com a RDC 17/2010/Anvisa.¹⁴ Estes eventos podem resultar de falhas na formulação e/ou processo de produção, seja por desvios na mistura de pós, no equipamento ou na estabilidade dos ingredientes,^{20,21} como

também do transporte e armazenamento não apropriados, sendo necessário atenção a todos estes quesitos.

Os laudos de análises com resultados insatisfatórios emitidos pelos Laboratórios Oficiais e encaminhados aos serviços de vigilância sanitária promovem ações sanitárias, tais como recolhimento do lote, suspensão da fabricação, planejamento de auditorias e rastreamento da produção, com a finalidade de verificar o problema ocorrido.²²

CONCLUSÃO

A principal consequência da existência de medicamentos com aspecto alterado é a não adesão do paciente ao tratamento, devido à desconfiança quanto à eficácia terapêutica, o que pode levar à interrupção de esquemas terapêuticos.

Embora não tenha sido objeto deste estudo, não se pode ignorar que a alteração do aspecto pode comprometer as ações terapêuticas dos medicamentos.

No caso de doenças com metas de erradicação, como tuberculose e sífilis, e de doenças crônicas, que necessitam de medicamentos de uso contínuo, a interrupção do tratamento farmacológico pode acarretar graves consequências à saúde do paciente.

Os resultados insatisfatórios relacionados ao aspecto de medicamentos provenientes de queixas técnicas e programas de monitoramento da qualidade direcionam ações estratégicas para políticas de medicamentos e regulação sanitária. Além disso, contribuem para a criação de um modelo de intervenção preventiva, desta maneira evitando riscos sanitários.

Outras publicações sobre o tema necessitam ser estimuladas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 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 União. 19 dez. 1973; Seção 1:13049.
2. Mota DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc. saúde coletiva*. 2008;13 (Suppl):589-601. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000700008> [Link]
3. Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. saúde pública*. 2011;4:649-58.
4. Korolkovas A. Análise farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Dois; 1984.
5. The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics. 12 ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7. [acesso em 23 abr. 2015]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
7. York P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: Aulton ME. Delineamento

- de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.17-28.
8. Duchêne D, Ponchel G, Wouessidjewe D. Cyclodextrins in targeting. Application to nanoparticles. Adv drug deliv rev. 1999;36(1):29-40.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília (Anvisa). Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos. [acesso em 23 abr. 2015]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES
10. Saltão R, Veiga F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. Rev bras cienc farm. 2001;37(1):1-17.
11. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União. 10 nov. 1998; Seção 1:18.
12. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União. 20 mai. 2004; Seção 1:96.
13. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 jan. 1999; Seção 1:1.
14. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União. 19 abr. 2010; Seção 1:97.
15. Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. Cad. saúde pública. 1998;14(4):871-5.
16. Graff S. Vigilância Pós-Comercialização: aprendendo a atender o consumidor com reação adversa. São Paulo: Scor Editora Tecci; 2012.
17. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 ago. 1977; Seção 1:11145.
18. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. 5 ed., v. 1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
19. Alves LDS, Marques de Lyra MA, Rolim LA, Presmich GMA, Rolim-Neto PJ. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Rev cienc farm básica apl. 2012;33(1):17-25.
20. Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. v. 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
21. Jato JLV. Tecnologia Farmacêutica. v. 1 e 2. Madrid: Sintesis; 2001.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. [acesso em 22 abr. 2015]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf

Correspondência/Correspondence to:

Blanca Elena Ortega Markman

Instituto Adolfo Lutz - Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes

E-mail: bortegamarkman@gmail.com