

Comunicação rápida

Adulteração de matéria-prima de uso controlado, encontrada em farmácia de manipulação, pela autoridade sanitária

Adulteration of raw material for controlled use, found in compounding pharmacy by the health authority

Helena Miyoco Yano^I, Fernanda Fernandes Farias^I, Marcelo Beiriz Del Bianco^I, Mariangela Tirico Auricchio^I, João Gilberto Alves de Oliveira^{II}, Patricia Forte Gomes^{II}, Luz Marina Trujillo^I

^ICentro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

^{II}Divisão de Vigilância Sanitária de Francisco Morato

RESUMO

O Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo recebeu cinco amostras de matérias-primas de substâncias controladas (uma de anfepramona, três de diazepam e uma de femproporex) coletadas pela Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, objeto de suspeita por substituição fraudulenta do conteúdo por amido de milho. Para as amostras suspeitas, a análise microscópica revelou presença de amido em quatro das cinco amostras analisadas, confirmadas por cromatografia em camada delgada e por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC/MS/MS). Somente uma das amostras revelou tratar-se de anfepramona, conforme indicado no rótulo, apresentando teor de 97% em peso tal e qual, atendendo aos requisitos farmacopéicos quanto ao teor para esta matéria-prima ativa. As outras quatro amostras contendo amido caracterizaram-se como material falsificado.

PALAVRAS-CHAVE: Fraude. Farmácia Magistral. Laboratório de Saúde Pública. Risco, Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

The Center for Drugs, Cosmetics and Sanitary of Adolfo Lutz Institute - São Paulo received five samples of raw material controlled drugs (one anfepramone, three diazepam and one femproporex) collected by Health Surveillance of São Paulo with the suspicion of fraud and replacement of their content by maize starch. For suspect samples, the microscopic analysis revealed presence of starch in four out of five samples, confirmed by thin layer chromatography and by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS). Only one sample showed anfepramone, as indicated on the label. It was obtained 97 mg of anfepramone/100 mg, according to the pharmacopoeial specifications for raw materials. The other four samples containing starch were characterized as counterfeit material.

KEY WORDS: Fraud. Compounding Pharmacy. Public Health Laboratory. Risk. Sanitary Surveillance.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, poucos setores da economia passaram por uma expansão tão rápida como o da farmácia magistral, as herdeiras das pequenas boticas do início do século passado. O aumento do número de estabelecimentos, de profissionais empregados e de fórmulas dispensadas demonstra o crescimento do setor,^{1,2} que além de proporcionar o acesso a fórmulas oficiais e personalizadas, tem representado uma alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos de praticamente todas as categorias terapêuticas.³ A evolução do setor, entretanto, parece não ter sido acompanhada por um aperfeiçoamento em relação ao cumprimento das Boas Práticas de Manipulação,³ apesar da legislação sobre esta matéria.

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), acompanhando amostras de medicamentos manipulados durante cinco anos, demonstrou deficiências na qualidade das fórmulas magistrais.¹ Paumgartten (2005)² já

assinalava a ocorrência de crescentes e graves problemas de qualidade de medicamentos manipulados, tais como quantidade excessiva ou insuficiente de fármacos.^{1,2}

No Brasil, as substâncias controladas como diazepam, classe dos benzodiazepínicos com ação depressora do sistema nervoso central, femproporex e anfepramona, anorexígenos com ação simpatomimética, são regulamentadas pela autoridade sanitária, que tem como instrumento legal a Portaria nº 344 de 1998.⁴

Em junho de 2011, a Divisão de Vigilância Sanitária (VISA) do Município de Francisco Morato no Estado de São Paulo recebeu uma denúncia de extravio de aproximadamente 1000 gramas da substância diazepam e de sua substituição por amido em uma farmácia de manipulação. No mesmo momento, um funcionário desta farmácia protocolou sua baixa de Responsabilidade Técnica, pois não concordava com tal situação. Diante da denúncia protocolada, a VISA realizou uma vistoria no local, tendo sido

colhidas cinco amostras de três matérias-primas de uso controlado, (diazepam, femproporex e anfepramona), as quais foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz para análise. Estas amostras foram recebidas e analisadas no Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, para verificação de identidade e avaliação de conformidade da matéria-prima ativa quanto aos requisitos farmacopéicos de qualidade.

As amostras (Figura 1) estavam individualmente contidas em um invólucro plástico lacrado pela autoridade sanitária, e acompanhada do respectivo termo de colheita de amostra (TCA). Após a abertura destes, verificou-se que todas as amostras já estavam violadas antes de serem coletadas. Quanto às embalagens primárias, as amostras A e E estavam acondicionadas em saco plástico transparente e identificadas com etiquetas escritas a mão. As amostras B e C de mesmo fabricante e a amostra D, de outro fabricante (Figura 1).

MATERIAIS E MÉTODOS

- Microscópio óptico (Zeiss mod.[®] Primo Star).
- Espectrofotômetro: espectrofotômetro UV-Vis (Hewlett Packard[®] modelo 8453A, série US 53400277).
- Sistema de cromatografia líquida de alta eficiência Agilent 1200 LC constituído por um sistema controle G4208A, bomba quaternária 1311A, degasser G1322A, auto amostrador HIP-ALSG 1367B acoplado a espectrômetro de massas- model 3200 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada) e ionização por electrospray ionization (ESI).
- Solução de lugol.
- Cromatoplasmas de vidro TLC de sílica gel 60 (Merck, Darmstadt, Alemanha).



Figura 1. Amostras de matérias-primas de Farmácia de Magistral com suspeita de fraude. As letras referem-se a: A, B, C = diazepam, D = femproporex e E = anfepramona.

Análise microscópica

Foram preparadas lâminas das amostras e dos padrões de diazepam, femproporex, anfepramona e amido de milho; para confirmar a presença de amido adicionou-se solução de lugol⁵ para verificar se haveria a mudança de cor do amido do branco para a cor azul.

Cromatografia em camada delgada

Para o preparo das soluções amostra e padrão foram utilizados, respectivamente, 5 mg de cada amostra e padrão (diazepam, femproporex e anfepramona), diluídos em 5 mL de metanol, e 3 toques de cada uma destas soluções foram aplicados com auxílio de capilar de vidro em placa de sílica gel.

Foram empregados três sistemas eluentes assim compostos:

- eluente 1 - ciclohexano/tolueno/dietilamina (75:15:10, V/V/V);
- eluente 2 - acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio (85:10:5, V/V/V);
- eluente 3 - ciclohexano/clorofórmio/dietilamina (70:20:10, V/V/V).

Utilizou-se como revelador a solução de iodoplatinado acidificado para a visualização das manchas.^{6,7} As manchas reveladas das amostras e do padrão correspondente, em que os R_fs coincidirem nos três eluentes testados foram consideradas positivas para o teste de identificação.

Espectrofotometria na região do ultravioleta

Diluyente utilizado: álcool metílico (cerca de 1mL), para dissolver os padrões e as amostras, e em seguida adicionou-se a solução de ácido clorídrico 0,1M.

Preparo das soluções padrões: foram preparadas as soluções contendo 0,008 mg/mL de anfepramona, 0,0056 mg/mL de diazepam e 2 mg/mL de femproporex.

Preparo das soluções amostras: pesou-se 80 mg das amostras A, B e C e 100 mg das amostras D e E. Em seguida, foram diluídas em série para obter uma diluição de concentração final semelhante a concentração de leitura dos padrões correspondentes.

Foram realizadas leituras em espectrofotômetro de cada uma das soluções padrões e amostras em faixa de comprimento de onda UV de 200 a 400nm.⁶

Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS/MS)

Preparou-se soluções de padrão de diazepam, anfepramona e femproporex e das amostras em concentração final de 30 ppb utilizando como diluyente a fase móvel A e B (1:1, V/V) (A: composta de uma mistura de água e ácido fórmico 0,1% + formiato de amônio 1mM e B: composta de acetonitrila e ácido fórmico 0,1% + formiato de amônio 1mM). Utilizou-se uma coluna em fase reversa Agilent Eclipse XDB-C18, 5 µm (150 x 4,6 mm), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 20µL.⁸

A análise foi realizada em modo de ionização electrospray positivo usando o monitoramento de múltiplas reações (MRM), em três transições simultaneamente, com otimização dos parâmetros da fonte de íons: curtain gas (CUR) 18 psi; ion spray voltage (IS) 5500 V; ion source gas 1 (GS 1) 45 psi; ion source gas 2 (GS 2) 40 psi e temperatura (TEM) 750 °C. The CAD (collisionally activated dissociation) gas was fixed in 8 psi. Os

registros da razão massa/carga e a detecção dos íons foram obtidos em “software Analyst® 1.5.1 (AB Sciex®)”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise microscópica

Conforme apresentado na Figura 2, as amostras A, B e C, cujos rótulos declaravam conter diazepam, revelaram a presença de amido de milho (*Zea mays*), o mesmo ocorrendo com a amostra D para a qual o rótulo declarava conter femproporex. A amostra E, declarada conter anfepramona, revelou a presença de cristais. A solução de lugol foi adicionada às lâminas preparadas de todas as amostras e no padrão confirmando assim a suspeita da presença de amido nas quatro amostras (A, B, C, e D), apenas a amostra E não continha amido (Figura 2).

Análises por cromatografia em camada delgada

As amostras E e B apresentaram o mesmo Rf do padrão de anfepramona e diazepam, respectivamente, nos eluentes testados. As amostras A, C, e D não revelaram qualquer mancha após revelação das placas cromatográficas, indicando que não foi observada a presença das substâncias declaradas nos rótulos por esta técnica. Utilizou-se o limite de detecção por cromatografia em camada delgada dos fármacos analisados, estabelecidos por Yano e colaboradores.⁷

Análises por espectrofotometria na região do ultravioleta

Das amostras analisadas apenas as amostras B e E exibiram perfil espectrofotométrico na região

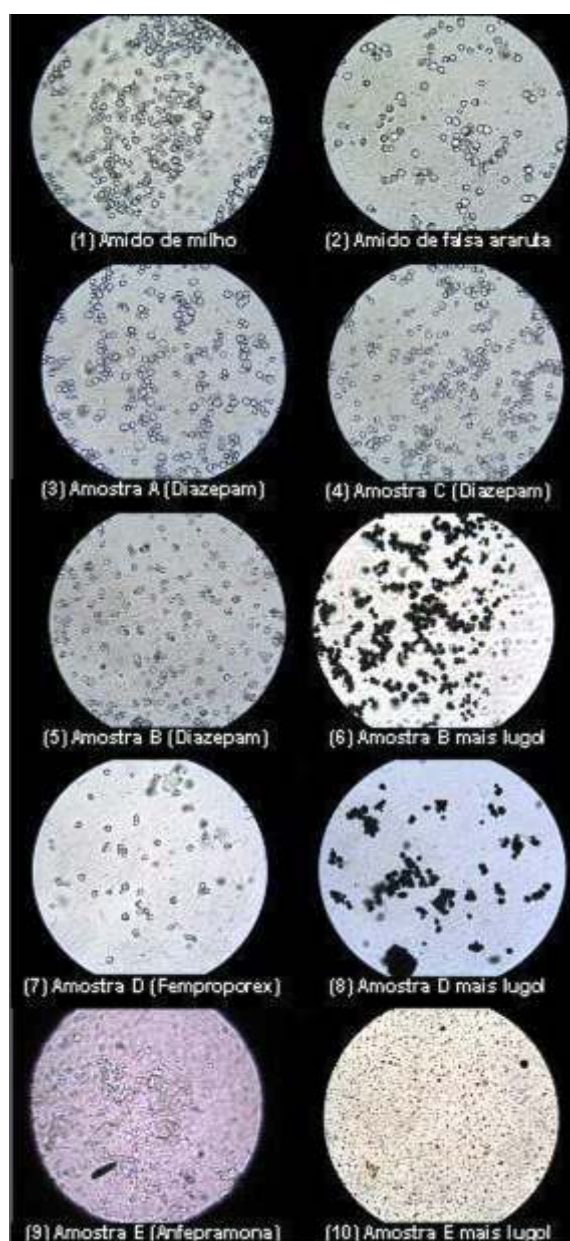


Figura 2. Estão apresentados em (1) o padrão de Amido de milho; (2) padrão de amido de falsa araruta; (3) amostra A; (4) amostra C; (5) amostra B; (6) amostra B reagindo com lugol; (7) amostra D; (8) amostra D reagindo com lugol; (9) amostra E; (10) amostra E reagindo com lugol. Todas as imagens a 40x.

do ultravioleta semelhante aos padrões correspondentes, e as amostras A, C e D não mostraram perfil espectrofotométrico semelhante aos perfis de seus padrões respectivos, nas mesmas concentrações de trabalho, indicando a presença apenas de amido nestas amostras. Quanto ao teor, na amostra E obteve-se 97 mg/100mg, ou seja, 97%

do teor declarado, estando assim em conformidade com o que preconiza a Farmacopéia Americana⁵ para teor desta matéria-prima, e na amostra B obteve-se apenas 0,007 mg de diazepam/100mg, ou seja, 0,70% do teor declarado no rótulo.

Análises por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS/MS)

Os dados de transição obtidos da amostra E coincidiram com os dados de transição obtidos com o padrão de anfepramona em MRM, modo positivo, confirmando sua autenticidade. As demais amostras também foram analisadas por esta técnica com o intuito de confirmar os resultados anteriores (Figura 3).

As Boas Práticas de Manipulação devem ser consolidadas com o efetivo controle das matérias-primas ativas frente às exigências farmacológicas

de teor e pureza, como passo inicial e fundamental para garantir a qualidade do processo de manipulação. Observações visuais de cor, granulometria, odor, entre outras, não são suficientes para garantir a qualidade e pureza da substância para uso farmacêutico. Uma ausência de controle de qualidade implica em falta de garantia do processo de manipulação como gerador de medicamento seguro e eficaz. No caso em estudo, de algum modo pode ter ocorrido uma intervenção intencional, extrema e criminosa, onde se estas matérias-primas fossem empregadas na manipulação o paciente estaria recebendo amido de milho ao invés do fármaco prescrito pelo médico com as consequências decorrentes como a subdosagem em uma formulação medicamentosa, podendo levar a um agravamento natural da doença não sendo associada à falha terapêutica (Paumgarten 2005).²

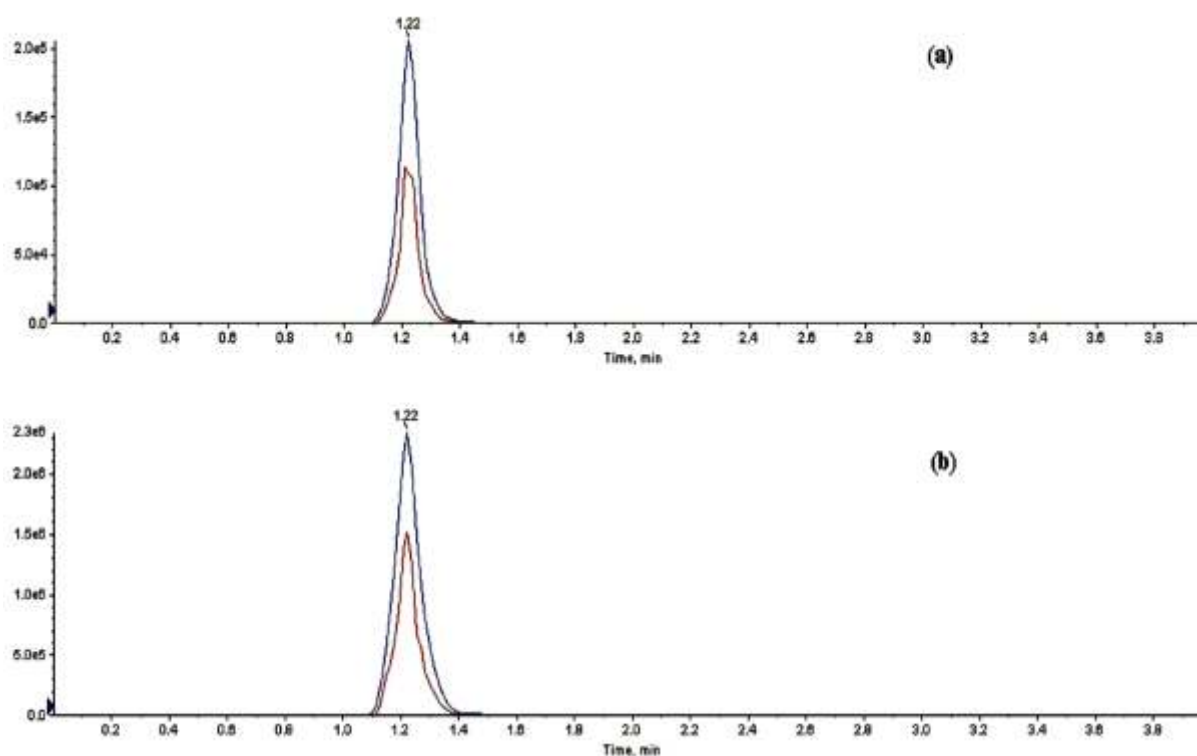


Figura 3. Cromatograma por LC/MS/MS indicando as transições do padrão e amostra de anfepramona.

Em pacientes que já estavam sendo tratados com benzodiazepínicos, uma interrupção abrupta leva a uma síndrome de abstinência em um tempo variável de um a oito dias, dependendo da meia-vida de eliminação, sendo que a retirada do medicamento em pacientes dependentes geram sintomas graves como agitação, inquietação, impaciência, ansiedade, dificuldade de concentração, distúrbios de memória, distúrbios no sono, anorexia, fono e fotofobia, alucinações, convulsões, ressecamento de mucosa oral, sudorese; náusea, tremores, cefaleia.⁹

Os dados laboratoriais não permitiram precisar em qual etapa do processo ocorreram as adulterações com amido nas amostras A, B, C e D, mas indicaram a ocorrência de irregularidade em algum momento da cadeia do medicamento, cabendo uma investigação sobre o caso. A VISA de Francisco Morato, diante dos resultados comprobatórios de adulteração, interditou todas as substâncias controladas do estabelecimento vistoriado e posteriormente impediu a farmácia de manipular tais substâncias. A Polícia Civil local foi comunicada oficialmente, e instaurou-se processo de investigação. Posteriormente foi lavrado um termo de apreensão de todas as substâncias controladas e enviadas para a Delegacia de Polícia de Francisco Morato para realizarem a incineração destas.

A atuação do profissional farmacêutico é crucial no sentido de zelar pela guarda dos produtos farmacêuticos como insumos de uso controlado, e evitar o acesso de pessoas não autorizadas a estes materiais, como parte dos procedimentos da garantia da qualidade a serem observados irrestritamente.

CONCLUSÃO

A suspeita de fraude em amostras de matérias-primas de uso controlado, coletadas em estabelecimento de Farmácia Magistral por Autoridade Sanitária do Estado de São Paulo, foi confirmada por meio de análise laboratorial expondo a necessidade de constante vigilância dos procedimentos, desde o fornecimento de matérias-primas para o segmento da manipulação, bem como na fiscalização do cumprimento das Boas Práticas de Manipulação pelas farmácias.

A RDC n°67/2007¹⁰ estabelece rigorosas diretrizes acerca das Boas Práticas de Manipulação para o setor de farmácias magistrais e é necessário que estas cumpram a legislação para a garantia da qualidade na produção de medicamentos manipulados. É imprescindível que os gestores e profissionais técnicos das áreas tenham compromisso ético com a saúde, considerando que cada profissional colabore com a sua parte para a promoção da Assistência Farmacêutica do país, vinculada ou não ao Sistema Único de Saúde (SUS).

REFERÊNCIAS

1. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. O X da manipulação: Regras para farmácias magistrais acendem discussão sobre segurança de medicamentos. [Acesso em 21 nov 2011] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/56_05.pdf.
2. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Artigos, entrevistas e relatórios Fármacos manipulados tem sido consumidos cada vez mais. [acesso em 20 abr 2012]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos.htm>.
3. Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em Farmácias. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2005;26(3): 221-5.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Resolução RDC nº 13, de 23 de março de 2010. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS Nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. Diário Oficial da União. 30 mar. 2010; Seção 1 p.115-8.
5. United States Pharmacopeia. 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeia I Convention; 2008.
6. Clarke's Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 1986.
7. Yano HM, Santos AP, Bugno A, Auricchio MT. Pesquisa de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações emagrecedoras e avaliação de rotulagem, em análises da Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz no período de junho de 2004 a março de 2007. Rev. Inst. Adolfo Lutz. 2008; 67(1):78-82.
8. Vieira JGH, Nakamura OH, Carvalho VM. Dosagem de cortisol e cortisona livres urinários empregando cromatografia líquida associada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). Arq Bras Endocrinol Metab, 2005;49(2): 291-8.
9. Albertino S, Moreira Filho, PF. Benzodiazepínicos: atualidades. Rev. Bras. de Medicina Orl [periódico na internet]. [acesso em 20 nov 2011] Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1364&fase=imprime.
10. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada no 67, de 08 outubro 2007. Dispõe sobre boas práticas de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União [lei da internet]. [acesso em 14 abr 2011] Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php>.

Correspondência/correspondence to:
 Helena Miyoco Yano
 Av. Dr. Arnaldo, 355 - Cerqueira Cesar
 CEP: 01246-902 - São Paulo/SP - Brasil
 Tel: (11) 3068-2929
 E-mail: heleyano@ial.sp.gov.br