

## Problemas recorrentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico

### *Recurring problems in low therapeutic index pharmacopoeia manipulation*

**Roberta Fiusa Magnelli; Blanca Elena Ortega Markman; Maria Regina Walter Koschtschak; Elizabeth Meihuey Wu; Daniele Mancini de Oliveira; Emerson da Silva Oliveira**

Seção de Antibióticos. Instituto Adolfo Lutz Central. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil.

---

#### **RESUMO**

Os hormônios tireoideanos levotiroxina (T4) e lioitironina (T3) são fármacos de grande importância para o tratamento do hipotireoidismo, deficiência causada pelos baixos níveis de T3 e/ou T4 no organismo. O Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, SP, recebeu denúncias recorrentes de consumidores de fórmulas manipuladas destes hormônios. O objetivo deste trabalho foi relatar desvios de qualidade em medicamentos contendo T3 e/ou T4, relacionados a queixas de eventos adversos provenientes de farmácias magistrais de cidades paulistas. Uma das amostras evidenciou erros graves em sua manipulação, à medida que apresentou no frasco as doses transcritas de T3 e T4 em miligramas, sendo as doses terapêuticas usuais na ordem de microgramas. Foi constatada uma grande variabilidade de teor entre cápsulas do mesmo frasco e falta de uniformidade nas amostras analisadas, o que caracteriza graves desvios de qualidade no processo de manipulação do produto. Os resultados demonstraram flutuações entre doses terapêuticas ineficazes e sobredoses, indicando não só a falta de implantação das boas práticas de manipulação (BPM), segundo a Resolução RDC nº 67, como a exposição a riscos dos pacientes consumidores deste tipo de produto.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hormônios tireoidianos. Cápsulas manipuladas. Farmácias magistrais. Desvios de qualidade.

## ABSTRACT

Thyroid hormones as thyroxine (T4) and liothyronine (T3) are important drugs for the treatment of hypothyroidism, deficiency caused by low levels of T3 and/or T4 in the body. The Antibiotics Laboratory of of Adolfo Lutz Institute from São Paulo received many complaints of compounded drug formulas containing these hormones. The objective of this research was to report drug samples containing T3 and/or T4 suspected of quality deviations related to adverse events, originated from compounded pharmacies of the cities in the State of São Paulo State. One of the samples revealed serious errors in the compounded process of the product presenting a milligram dose, when the usual therapeutic doses of T4 and T3 are prescribed in microgram. Large variability has been found between capsules of the same flask and the lack of uniformity in the samples analyzed, featuring serious quality deviations in the compounded process of the product. The results showed fluctuations between ineffective therapeutic doses and overdoses, indicating not only the lack of implementation of the Good Compounding Practices (GCP) according to Resolution RDC No. 67 as well as the risks that consumers of this type of product are exposed.

**KEY WORDS:** Thyroid hormones. Compounded capsules. Compounded pharmacies. Quality deviations.

## INTRODUÇÃO

Os hormônios tireoideanos liotironina (T3) e levotiroxina (T4) pertencem à classe de fármacos de baixo índice terapêutico, por apresentarem a dose eficaz próxima à dose tóxica.<sup>1</sup> Esses hormônios são produzidos pela glândula tireóide, que os libera de forma gradativa na corrente sanguínea, atingindo todos os tecidos e promovendo importante estímulo ao metabolismo celular. No entanto, a liberação desses hormônios pode diminuir, causando o hipotireoidismo.

Nos adultos, a causa mais comum de hipotireoidismo é um distúrbio chamado tireoidite de Hashimoto, no qual o sistema imunológico ataca a glândula tireóide,

comprometendo a sua capacidade de produzir hormônio tireoideano. A presença de algum distúrbio da hipófise também pode ocasionar a redução da produção do TSH (thyroid-stimulating hormone). Há casos em que há uma deficiência de hormônios tireoideanos desde o nascimento, o chamado hipotireoidismo congênito, diagnosticado por meio do teste do pezinho. O hipotireoidismo também pode ser causado por tratamentos médicos que reduzem a capacidade da tireóide, como, por exemplo, o uso de iodo radioativo (para tratamento de hipertireoidismo), amiodarona, xaropes para tosse contendo iodo, carbonato de lítio ou a cirurgia, com retirada parcial ou total da tireóide.<sup>2</sup>

Quando necessária, a reposição dos níveis sanguíneos de T3 e T4<sup>3,4</sup> é realizada com formulações industrializadas e/ou manipuladas em farmácias magistrais, possibilitando o ajuste das doses durante o tratamento.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), considerando a ocorrência de relatos de manipulação inadequada em farmácias magistrais, publicou a Resolução RDC nº 354,<sup>5</sup> de 18 de dezembro de 2003, como medida corretiva, na qual estipulou requisitos mínimos para o controle de qualidade de medicamentos manipulados de baixo índice terapêutico, como a realização de testes de dissolução, uniformidade de conteúdo e peso médio, entre outros.

Em 2007, a publicação da Resolução RDC nº 67<sup>6</sup> dispôs sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais em um regulamento técnico abrangente, que fixou os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação em farmácias, incluindo a atenção farmacêutica.

A equipe técnica da Seção de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz Central (IAL) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – publicou, em 2008, um artigo apresentando uma metodologia para identificação e quantificação de hormônios tireoidianos em formulações magistrais, mostrando graves irregularidades na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico, com relatos de óbitos.<sup>7</sup> Os resultados também foram divulgados em eventos científicos promovidos por órgãos reguladores.

A instituição continuou recebendo de usuários dessas formulações, mediante os serviços de vigilância sanitária, denúncias

reincidentes de desvios de qualidade, com relatos de intoxicações e até de um óbito.

## OBJETIVO

Relatar desvios de qualidade em amostras de cápsulas contendo T3 e/ou T4 manipuladas em farmácias magistrais, encaminhadas pelos serviços de vigilância sanitária, no período de 2008 a 2009, e relacionadas a relatos de eventos adversos como intoxicações e ineficiência terapêutica.

## MATERIAIS

Foram recebidas cinco amostras encaminhadas pelos serviços de vigilância sanitária (Visa) do Estado de São Paulo, identificadas como A, B, C, D e E, constituídas de cápsulas manipuladas de T4, com exceção da amostra A, que continha também T3.

Os reagentes e materiais utilizados foram acetonitrila grau CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência); ácido fosfórico p.a.; filtro 0,45µm de celulose regenerada não estéril com 13mm de diâmetro; coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos nitrila – L10 modelo Lichrospher (250x4,6 mm e partículas de 5µm); e padrões de liotironina e levotiroxina da USP (United States Pharmacopeia).

Equipamento: HPLC Shimadzu Liquid Chromatography série LC-10A/VP, compreende uma bomba LC-10AD-VP, um detector UV-Vis SPD-10 AV-VP.

## MÉTODOS

O método utilizado para identificação, determinação de teor e uniformidade de conteúdo de T4 e T3 foi a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência, conforme descrito na *Farmacopéia Americana* (31ª edição).<sup>8</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de identificação dos hormônios para todas as amostras foram satisfatórios e em conformidade com o declarado no rótulo. As amostras A, C e D apresentaram a rotulagem em desacordo com a Resolução RDC nº 67/2007 por não identificarem no rótulo do frasco o nome do prescritor. Os resultados de teor e de uniformidade de conteúdo das cápsulas de T3 e/ou T4 estão apresentados na Tabela 1.

Na amostra A, foram constatados erros graves em todo o processo de manipulação, pois, de acordo com a legislação vigente, deve-se avaliar a prescrição antes de proceder à manipulação. Em caso de dúvidas, deve-se solicitar a confirmação do prescritor.

Devido à impossibilidade de acesso à prescrição médica, não foi possível afirmar se o erro ocorreu na prescrição ou na transcrição da receita, o que caracterizaria falhas na implantação e cumprimento das boas práticas de manipulação (BPM) nessas farmácias.

**Tabela 1.** Procedência, teor declarado e encontrado, uniformidade de conteúdo, determinados pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência segundo a *Farmacopéia Americana-28*.

Amostra/ VISA/ teor declarado	Teor encontrado T4/T3 µg/cap.	Uniformidade de conteúdo		
		T4 % em cada cápsula	T3 % em cada cápsula	DPR%
A / Mococa T4: 50 mg/cap. T3: 50 mg/cap.	T4: entre 12.231 e 15.546 T3: entre 8505 e 10.225	45,26%; 40,28%; 41,82; 43,42%; 44,45%; 44,41% 40,77%; 42,32%; 41,61% 51,82%.	31,37%; 29,33%; 29,61%; 34,09%; 34,09%; 28,88%; 31,19%; 29,61%; 31,04%; 28,76%; 28,35%.	T4: 7,12% T3: 5,70%
B / Piracicaba T4: 150 µg/cap	T4: entre 123 e 211,24	83,50%;127,64%;123,86% 131,9%;107,88%; 132,63%;111,85%; 82,36%; 96,65%; 140,83%.	–	18,38%
C / Piracicaba T4:150 µg/cap	T4: entre 167,22 e 330,21	107,48%;118,52%; 220,14%; 122,65%; 113,23%; 130,4%.	–	31,19%
D / Piracicaba T4:50 µg/cap	T4: entre 23,12 e 54,96	71,48%; 73,26%;70,01%; 67,46%; 81,88%; 46,45%; 68,51%; 56,80%; 53,73%; 109,93%.	–	24,99%
E / Piracicaba T4: 150 µg/cap	T4: entre 116,74 e 137,46	88,98%; 86,57%; 88,58%; 84,96%; 86,06%; 84,04%; 90,94%; 91,64%; 77,83% 82,34%.	–	4,84 %

Valores de referência - \*Teor para T3 e ou T4: entre 90 a 110% do teor declarado; \*\*Uniformidade de conteúdo: cada unidade testada deve conter entre 85 a 115% do valor declarado e o DPR% menor ou igual a 6%.

As amostras B, C, D e E também apresentaram valores de teor e uniformidade de conteúdo em desacordo com os valores de referência. O teor pode variar entre 90% e 110% do valor declarado, e, no teste de uniformidade de conteúdo, cada unidade testada deve conter entre 85% e 115% do valor declarado, com o desvio padrão relativo (DPR) menor ou igual a 6%.

Ainda na amostra A, foram constatados teores entre 36% e 44% do valor declarado de T4 e entre 24% e 29%, de T3. A uniformidade de conteúdo dos dois hormônios apresentou valores não conformes com os valores de referência. As altas doses e a falta de uniformidade de conteúdo desses fármacos caracterizam desvios de qualidade graves, indicando a impossibilidade de manipular fármacos de baixa dosagem e alta potência.

Do ponto de vista da saúde pública, a preocupação crescente com a manipulação de medicamentos em farmácias magistrais é fundamentada em relatos de equipes de inspeção da Anvisa em casos investigados pela farmacovigilância da agência, incluindo vários óbitos. Essa incidência de óbitos levou o órgão a publicar uma Resolução (RE nº 1.621, de 03/10/2003) proibindo a manipulação de medicamentos de baixo índice terapêutico. Não obstante, no final de 2003, a Anvisa revogou a RE 1.621, voltando a permitir a manipulação desses medicamentos. A Resolução RDC nº 67, de outubro de 2007, no Anexo III, permite a

manipulação de hormônios, entre outros fármacos, condicionando a implantação das BPMF. O alto custo financeiro para a implantação dos requisitos das BPMF inviabilizam a sua implantação na maioria das farmácias.

## CONCLUSÃO

Quando se está diante da manipulação de medicamentos de alta potência e baixa dosagem, por exemplo os hormônios T3 e T4, devem estar bem estabelecidos os requisitos mínimos de boas práticas de manipulação (BPM) a serem observados na manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais, bem como para a aquisição de matérias-primas, pois pequenas variações no processo de produção, incluindo a possibilidade de erros aleatórios imprevisíveis, podem levar a resultados catastróficos.

Assim, os resultados encontrados nas amostras evidenciaram medicamentos com flutuações entre doses terapêuticas ineficazes e sobredoses, caracterizando desvios de qualidade que ocasionaram duas internações por intoxicação, resultando em um óbito, o que indica a falta da implantação das BPM e a exposição a riscos dos consumidores. Nesse sentido, os profissionais médicos, a assistência farmacêutica e os serviços de vigilância sanitária devem atentar para a verificação do cumprimento da legislação sanitária vigente.

## REFERÊNCIAS

1. Farvwell PA, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: The Goodman e Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, 9 ed. New York: Pergamon Press; 1996, p. 1391-7.
2. Hipotireoidismo. The Hormone Foundation [periódico na internet]. 2010 [acesso em 1 junho 2010]. Disponível em: <http://www.hormone.org/Spanish/upload/hypothyroidism-spanish-042810.pdf>.
3. The Merck Manual of Medical Information-Home Edition: Merck Research Laboratories. Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. 1997; 704-11.
4. Martindale. The complete drug reference. 34.ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2005, 1594-6; p.1600-4.
5. Brasil. Resolução RDC nº 1.621, de de 23 de maio de 2008. Resolução da Diretoria Colegiada da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Concede o Registro, o Cadastro, a Revalidação, a Alteração, a Retificação e o Desarquivamento de Processo, dos Produtos para a Saúde, na conformidade da relação anexa [Resolução na internet]. [acesso em 29 nov 2008]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/Legis/resl/2003/rdc/t354-rdc.htm>.
6. Brasil, Resolução RDC nº 354 de 18 de dezembro 2003. Resolução da Diretoria Colegiada da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Estabelece a manipulação de produtos farmacêuticos de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico definidas no Anexo I [Resolução na internet]. [acesso em 29 nov 2008]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/Legis/resl/2003/rdc/t354-rdc.htm>.
7. Brasil. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Resolução da Diretoria Colegiada da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias [Resolução na internet]. [acesso em 28 julho 2008]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/Legis/resl/2003/rdc/t354-rdc.htm>.
8. Markman BEO, Koschtschak MRW, Auricchio MT. Otimização e validação de método farmacopeico para verificar possíveis desvios de qualidade de matérias primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoidianos. Rev Inst Adolfo Lutz. 2007;66 (3):268-74.
9. United States Pharmacopeia 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeia Conventions, p. 2788-9, 2008.

Recebido em: 18/03/2010  
Aprovado em: 27/06/2010

**Correspondência/Correspondence to:**  
Blanca Elena Ortega Markman  
Av. Dr. Arnaldo, 355 - Pacaembu  
CEP: 01246-902 - São Paulo/SP - Brasil  
Tel.: 55 11 3068-2928  
E-mail: bmarkman@ial.sp.gov.br