

---

# Relato de caso: subdosagem de Bromazepam em cápsulas manipuladas

---

**Rita Cristina Agostinho GUARDIA, Marcelo Beiriz DEL BIANCO, Fernanda Fernandes FARIAS, Helena Miyoco YANO**

*Núcleo de Ensaio Físicos e Químicos em Medicamentos, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz*

---

O Bromazepam pertence à classe dos benzodiazepínicos e possui propriedades similares ao Diazepam como efeitos ansiolíticos, hipnóticos, relaxante muscular e sedativos. Normalmente utilizado para o tratamento a curto prazo da ansiedade associada ou não com insônia. Apresenta-se na forma de comprimidos e é amplamente distribuído pelo setor farmacêutico, produzido por indústrias de medicamentos<sup>1</sup>.

O Núcleo de Ensaio Físicos e Químicos em Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz recebeu da VISA-SP, em março de 2011, uma solicitação de análise de medicamento manipulado de cápsulas de Bromazepam com dosagem declarada no rótulo de 6 mg/cápsula, com suspeita de não conter o fármaco na dosagem indicada. A literatura estabelece para o tratamento com Bromazepam uma dose de 6 a 18 mg ao dia, sendo que para pacientes idosos ou debilitados a dose não pode ultrapassar 3 mg ao dia<sup>1</sup>.

O método utilizado para a determinação do Bromazepam foi por espectrofotometria na região do ultravioleta conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira, 4ª ed. (2002)<sup>2</sup>. A substância química de referência de Bromazepam utilizada foi

da Farmacopeia Brasileira. Os reagentes utilizados foram metanol e hidróxido de sódio Vetec® e o espectrofotômetro UV-Vis (Hewlett Packard® modelo 8453<sup>3</sup>). Padrão e amostra foram preparados, dissolvendo-se, inicialmente, com metanol e, posteriormente, com hidróxido de sódio 0,1 M até concentração de 0,0006% (p/V). Em seguida, foram realizadas diluições em série do padrão na faixa de 0,0004% a 0,0008% para determinar a curva analítica. Após leitura das soluções, verificou-se que a solução padrão apresentou perfil espectrofotométrico em comprimento de onda máximo de 236 nm<sup>3</sup> e a solução amostra não apresentou leitura na região de comprimento de onda de 200 a 350 nm. Resolveu-se preparar uma nova solução amostra dez vezes mais concentrada que a solução anterior e, após leitura em espectrofotômetro, verificou-se perfil espectrofotométrico desta solução amostra muito semelhante ao da solução padrão de Bromazepam. Essa análise foi realizada em duplicata e os resultados obtidos foram 0,5106 mg e 0,5250 mg de Bromazepam por peso médio de cápsulas, correspondendo a 8,51% e 8,75% da dose declarada na rotulagem do produto. A curva analítica do

Bromazepam apresentou coeficiente de correlação linear de 0,9997, demonstrando uma boa linearidade. O ensaio de identificação de Bromazepam foi realizado por cromatografia em camada delgada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira, 4ª ed. (2002)<sup>2</sup>, apresentando resultado satisfatório quanto à mancha principal obtida da solução amostra que correspondeu em posição e cor àquela obtida com a solução padrão.

O uso despercebido de medicamentos com subdosagem pode levar a falhas terapêuticas do tratamento no paciente, provocando um agravamento natural da doença, porém não sendo associado à sua falta de ação terapêutica. Uma prática muito comum em farmácias magistrais é a preparação de matérias-primas diluídas para poder diminuir o erro durante a pesagem dessa<sup>4</sup>, porém a embalagem dessas substâncias deve conter informações claras no caso da matéria-prima concentrada, identificada com o alerta: “ATENÇÃO, ESTA SUBSTÂNCIA SÓ PODE SER UTILIZADA QUANDO DILUÍDA”. No caso da substância diluída, “SUBSTÂNCIA DILUÍDA”, com o nome da substância mais o seu fator de diluição<sup>5</sup>. Um erro no cálculo da diluição ou no preparo da formulação das cápsulas pode ter sido a causa do teor estar tão abaixo do declarado.

Apesar de existirem legislações para as Boas Práticas de Manipulação<sup>5</sup> e as técnicas de controle de qualidade em processo e produto acabado, verifica-se que ainda ocorrem dificuldades em cumprir essas normas que resultam em desvios da qualidade na produção de medicamentos que podem ter consequências graves<sup>6</sup>. Esses riscos são reais e mostram que é importante a fiscalização

acompanhar a implantação e o cumprimento do sistema de controle de qualidade em farmácias de manipulação. Para evitar casos de subdosagem ou superdosagem de fármacos em preparações magistrais, um procedimento sugestivo para as farmácias de manipulação seria realizar um controle de qualidade de seus produtos acabados para qualificar e/ou quantificar o(s) fármaco(s) do medicamento por métodos acessíveis como titulação, cromatografia em camada delgada, bem como por espectrofotometria no UV/Vis utilizando o E1% para o cálculo das substâncias<sup>3</sup> e ter uma estimativa em controle de produtos.

## REFERÊNCIAS

1. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 37a ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 2011.
2. Brasil. Farmacopeia Brasileira, Volume 2. 4a ed. Brasília: Anvisa; 2002.
3. Analytical and Toxicological Data. In: Clarke EGC, organizador. Clarke's Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2a ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 1986. p. 400.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Paumgarten FJR. Medicamentos manipulados [consulta pública na Internet], 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
5. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Dispõe sobre Boas Práticas de Preparação Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácias. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF; 2007.
6. Yano HM, Bugno A, Auricchio MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. Rev Inst Adolfo Lutz (Impr.) [periódico na Internet]. 2008; Dez [citado 2011, Abr 19];67(3):234-236.