
Contribuições laboratoriais mediante a verificação da qualidade de penicilinas prescritas no tratamento da sífilis

Blanca Elena Ortega MARKMAN, Elizabeth Wu MEIHUEY, Thays Oliveira Neves COELHO, Paulo Sergio Cardoso de SOUZA

Núcleo de Ensaios Físico-Químicos de Medicamentos – Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes – Instituto Adolfo Lutz

A sífilis, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, é uma doença de elevada magnitude nos países endêmicos. Manifesta-se em três estágios: primária, secundária e terciária. Os dois primeiros estágios apresentam as características mais marcantes da infecção, quando se observam os principais sintomas quando essa doença sexualmente transmissível (DST) é mais contagiosa. Caso ocorra em grávidas, pode causar aborto/natimorto ou má formação do feto¹. A análise dos dados referentes à sífilis congênita (SC), resultado da transmissão do *T. pallidum* presente no sangue da gestante infectada (não tratada ou tratada inadequadamente) passa para o feto por via transplacentária, e representa um importante indicador da qualidade da atenção materno-infantil¹. Apesar do reconhecimento do agente etiológico há mais de um século, da história natural da doença definida, da existência de métodos diagnósticos disponíveis com baixo custo e da existência de tratamento efetivo desde os anos 1950, o contexto atual no Brasil revela ainda um grave problema de saúde pública com um cenário pior que o da transmissão vertical do HIV^{1,2,3}.

Apesar da vulnerabilidade e inegável magnitude desse problema de saúde pública, seu

controle ainda constitui um desafio para muitos países. Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava que 12 milhões de pessoas, entre elas cerca de 2 milhões de gestantes, estariam infectadas pelo *Treponema pallidum*. Além disso, observa-se uma tendência de aumento da incidência de sífilis e de SC em todo o mundo³.

No Brasil, as taxas de soropositividade para sífilis em mulheres na idade fértil variam entre 1,5 e 5,0%, com níveis mais elevados em grupos de maior risco, de baixo nível socioeconômico e com difícil acesso à educação e aos serviços de saúde. Segundo os dados do Ministério da Saúde, a incidência de SC em menores de 1 ano de idade é extremamente alta. Apesar da subnotificação constituir um sério problema, houve uma notificação/investigados de 41.249 casos de SC em menores de 1 ano de idade⁴.

Apesar da raridade de estudos controlados e randomizados, as cinco décadas de experiência com a penicilina confirmam a sua absoluta superioridade no tratamento tanto da sífilis adquirida, em suas várias fases, como da congênita. A droga impede que as enzimas catalisadoras da formação de precursores da parede celular atuem. Com isso, não há restauração da parede, que é submetida continuamente à ação hidrolítica da lisozima produzida pelo organismo³.

O esquema terapêutico com penicilinas preconizado pelo CDC em 2006 e modificado pelo Ministério da Saúde, 2004³, está demonstrado na Tabela 1.

A penicilina é o mais antigo dos antibióticos, tendo sido descoberta em 1928 pelo médico Alexander Fleming. Quase cem anos depois do seu desenvolvimento, a penicilina e seus derivados continuam sendo amplamente utilizados na prática médica como uma das principais armas contra infecções bacterianas, sendo que elas passaram a representar uma opção terapêutica útil no tratamento e na prevenção de diferentes processos infecciosos ou de suas complicações, mesmo ainda no século XXI. As penicilinas são antibióticos de elevada eficácia e de baixo custo, sendo uma opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*, que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, nas profilaxias primária e secundária da febre reumática, da glomerulonefrite pós-estreptocócica¹⁰⁻¹², no tratamento de endocardite enterocócica, abscesso cerebral, meningite bacteriana, infecções do trato respiratório superior (amigdalites, faringites, otites etc.), infecções de tecidos moles (erisipela, impetigo), gangrena gasosa, difteria, actinomicose, antraz e contextos pós-esplenectomia.⁴

As penicilinas agem como bactericidas desde que utilizadas em doses e intervalos adequados, sendo de primeira escolha para o tratamento da sífilis na gravidez. Muitos a consideram o único tratamento adequado e, em caso de alergia, recomendam a dessensibilização em vez da substituição pela eritromicina não-estolato, que é mais comum. É um medicamento seguro, estando incluído na categoria B de risco para o uso na gestação, segundo a Food

and Drug Administration (FDA)⁴. Considerando-se a sensível diminuição da prescrição e da administração de penicilinas, especialmente das injetáveis, uma série de problemas de saúde pública vem sendo ampliada. A penicilina é um medicamento essencial, referendado pela Organização Mundial da Saúde, e que deve entrar no contexto geral do plano terapêutico racional com antimicrobianos nas condições em que seu uso for indicado. Vale lembrar a recomendação de Ingraham em 1951, que é válida até hoje: “o valor da penicilina para prevenir a passagem da sífilis da mãe para a criança aproxima-se à perfeição”³.

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos, a Assistência Farmacêutica deve ser abordada como um dos componentes da promoção integral da saúde que pode utilizar o medicamento como um importante instrumento para o aumento da resolubilidade do atendimento ao paciente.

Na Assistência Farmacêutica está inserido o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e o controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos⁵. Desse modo, o laboratório oficial de saúde pública está inserido na Assistência Farmacêutica, atendendo ao Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do sistema de vigilância sanitária, na verificação de possíveis desvios da qualidade de fármacos, como das benzilpenicilinas – que, conforme citado, são amplamente utilizadas em unidades básicas de saúde e hospitais do SUS para o tratamento em diversas infecções. O Núcleo Físico-Químico em Ensaios de Medicamentos (NFQM) do Instituto Adolfo Lutz recebeu 13 amostras constituídas de frascos-ampolas

Tabela 1. Esquema terapêutico preconizado para sífilis em adultos e gestantes (modificado do CDC 2006 e Ministério da Saúde, 2004)

Fase da Sífilis	Penicilina	Via de administração intramuscular (IM) endovenosa (EV)	Dose UI (unidades internacionais)
Primária	Benzatina	IM	1 dose de 2,4 milhões UI (1 dose)
Secundária	Benzatina	IM	2 doses de 2,4 milhões UI (1 dose/semána)
Latência precoce (< 1 ano)	Benzatina	IM	2 doses de 2,4 milhões UI (1 dose/semána)
Latência tardia (> 1 ano)	Benzatina	IM	3 doses de 2,4 milhões UI (1 dose/semána)
Fase desconhecida	Benzatina	IM	3 doses de 2,4 milhões UI (1 dose/semána)
Neurolues	Cristalina	EV	3-4 milhões UI a cada 4 horas por 10 a 14 dias

contendo líofilo de penicilinas, coletadas pelos Serviços de Vigilância Sanitária de unidades de saúde integrantes do SUS. As queixas relatadas eram com relação ao aspecto das suspensões injetáveis obtidas após a reconstituição do líofilo, alegando a formação de grumos insolúveis que provocariam o entupimento da agulha quando da aspiração da suspensão, sendo inutilizadas nestas condições. A equipe técnica do laboratório do NFQM analisou estas amostras, as quais apresentaram resultados satisfatórios nos testes de aspiração e extrusão das suspensões, assim como nos ensaios farmacopeicos de identificação do teor e do pH das penicilinas. Para avaliar a aspiração e extrusão das suspensões, foi utilizado o método empregado pela Fundação Remédio Popular (FURP). Foram observados e avaliados antes da reconstituição, o aspecto do liofilizado (cor, presença de grumos, pó compactado ou homogêneo). Algumas das amostras analisadas apresentaram o aspecto do pó liofilizado aderido nas paredes do frasco-ampola, assim como na tampa, enquanto outras amostras apresentavam o pó com grumos que eram facilmente desfeitos com a prévia agitação das mesmas. A cor das amostras variou de branco para branco levemente amarelado conforme a especificação.

Constatamos também que os rótulos dos frascos-ampolas não apresentavam informações sobre o volume do diluente a ser utilizado na sua reconstituição, orientando a consultar a bula. Por ser um fármaco para uso hospitalar, ambulatorial ou em unidades básicas de saúde, vem acondicionado em embalagens contendo 50 frascos-ampolas e somente uma bula, dificultando a sua consulta. Frente às recorrentes queixas, a equipe técnica do Laboratório de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz (IAL) concluiu que os problemas de formação de grumos poderiam estar relacionados com o teor de água no líofilo ou com a maneira da sua reconstituição.

Várias técnicas para o preparo das suspensões injetáveis foram testadas, com a variação do calibre da agulha utilizada na aspiração e extrusão, com

injeção prévia de ar ou não na aspiração. O tempo e modo de agitar o frasco-ampola antes e após a reconstituição foram padronizados. Além destes testes, pretende-se avaliar o teor de umidade por Karl Fisher dos liofilizados de benzilpenicilina para verificar a possível interferência de excesso de água na solubilidade e formação de grumos nas suspensões.

Perante estes resultados, viu-se a necessidade de se contribuir com as metas propostas, com os programas de DST propostos pelo Ministério da Saúde, para o controle e erradicação da SC mediante a elaboração de um protocolo informativo para reconstituir as suspensões injetáveis de penicilinas utilizadas no tratamento, assim como o teste do protocolo, antes da sua publicação, com penicilinas de todos os fabricantes para que este seja único a todos, assim como a correlação – ou não – da solubilidade com o teor de água do líofilo. As amostras analisadas, por não apresentarem grumos nas suspensões, evidenciaram que o problema estava relacionado à maneira da reconstituição da suspensão injetável.

REFERÊNCIAS

1. Saraceni V, Miranda AE. Relação entre a cobertura da Estratégia Saúde da Família e o diagnóstico de sífilis na gestação e sífilis congênita. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2012; 28(3):490-6.
2. De Araújo CL, Shimizu HE, De Sousa AIA, Hamann EM. Incidência da sífilis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família. *Rev. Saúde Pública*. 2012;46:31-7.
3. Guinsburg R, Dos Santos AMN. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. [acesso em: 2012 nov. 29.] Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/tratamento_sifilis.pdf].
4. Grumach AS, Matida LH, Heukelbach J, Coelho HLL, Ramos ANJ. A desinformação relativa à aplicação da penicilina na rede do Sistema de Saúde do Brasil: o caso da sífilis. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2007;19(3-4):120-7.
5. Cosendey MAE, Bermudez JAZ, Almeida dos Reis AL, Silva HF, Oliveira MA. Assistência farmacêutica na atenção básica de saúde: a experiência de três estados brasileiros. *Cad Saúde Pública* [on-line]. 2000;16(1):171-182.