

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS E SOLUÇÕES ORAIS DE SULFATO FERROSO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA.*

Mônica Arcon BATISTIC**
Mariangela Tirico AURICCHIO**
Blanca Elcna Ortega MARKMAN**

RIALA6/822

BATISTIC, M. A.; AURICCHIO, M. T. & MARKMAN, B. E. O. - Avaliação da qualidade de comprimidos revestidos e soluções orais de sulfato ferroso utilizados no tratamento da anemia ferropriva. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 57 (1): 25-28, 1998.

RESUMO: Foram analisados 41 medicamentos à base de sulfato ferroso apresentados na forma de solução e comprimidos revestidos e encaminhados pelo SUS-SP, como análises fiscais, para controle da qualidade. Das 41 amostras analisadas, 15(37%) não atenderam às especificações de qualidade quanto ao teor de sulfato ferroso e de ácido ascórbico (presente em algumas amostras em associação com o sulfato ferroso), quanto aos aspectos farmacotécnicos e quanto ao rótulo. Em função da importância do uso terapêutico destes medicamentos no combate às anemias ferroprivas, principalmente em crianças, adolescentes e mulheres em idade fértil, é fundamental que se estabeleçam programas de monitoramento de controle de qualidade para garantir a eficácia dos mesmos.

DESCRITORES: anemia ferropriva; sulfato ferroso; solução oral; comprimido revestido; controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro, ou ferropriva, é uma das causas mais frequentes encontradas nas consultas clínicas e talvez seja um dos problemas de saúde mais significativos em todo mundo, como demonstrado em vários encontros internacionais sobre nutrição.^{12,13,14,16} Esta anemia é caracterizada pela diminuição da síntese de hemoglobina como consequência da falta de ferro no organismo. Algumas raras doenças que alteram o metabolismo do ferro e outras mais comuns, como a giardíase, podem ser responsáveis pela má absorção de ferro, levando à anemia principalmente em crianças.^{6,19} A prevalência em populações de alto risco, como crianças, adolescentes e mulheres em idade fértil, situa-se por volta de 50% nos países em desenvolvimento e em 10% em países com programas de prevenção estabelecidos.¹⁰ Em estudos realizados em centros de saúde do município de São Paulo, em gestantes de primeira consulta e em adolescentes grávidas, constatou-se uma prevalência de 12,4%

e 14,3%, respectivamente.^{8,9} No Estado de São Paulo, a Secretaria Estadual da Saúde, em 1990, aprova a "Norma Técnica de Anemia Ferropriva para Gestante", a qual preconiza prescrição e fornecimento de suplementação medicamentosa de ferro a todas as gestantes à partir da primeira consulta, no puerpério e período de lactação (um comprimido de 200 mg de sulfato ferroso por dia, equivalente a 40 mg de ferro elementar).² Sendo que a anemia ferropriva obedece sempre a um desequilíbrio entre absorção, perda e consumo de ferro pelo organismo, o tratamento através da administração oral de ferro, na forma de sais, encontra bons resultados. A biodisponibilidade destes sais, como os sulfatos ferrosos e férrico, é bastante variável dependendo da forma farmacêutica, do estado de oxidação e da solubilidade do ferro na presença de substâncias quelantes ou oxidantes na dieta. Frente ao pH ácido do estômago, os dois tipos são solúveis; à medida que aumenta o pH no duodeno, o sal férrico tende a formar hidróxidos férricos insolúveis. A adição de agentes oxidantes, como o ácido ascórbico, garante que o ferro

* Realizado na Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

esteja na sua forma reduzida, ainda solúvel em pH neutro.^{5,18} As formas farmacêuticas mais utilizadas, devido ao baixo custo e facilidade de administração, são os comprimidos revestidos e as soluções orais de sulfato ferroso que revelaram boa biodisponibilidade de ferro, assim como a associação destes com o ácido ascórbico. No Brasil, estes medicamentos fazem parte da lista de medicamentos essenciais do Ministério da Saúde e são distribuídos pela rede básica através das Secretarias de Saúde, dos municípios e do Estado, no âmbito da atenção primária e, mais recentemente, no programa DST/AIDS.¹¹

A Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz realiza o controle de qualidade de formas farmacêuticas contendo sulfato ferroso, provenientes do SUS, e de associações de sulfato ferroso e ácido ascórbico, provenientes de análises de orientação. Verificou-se que, em alguns casos, as soluções já se apresentavam com precipitados e com a coloração alterada e os comprimidos com rachaduras, estufados e alterados na coloração. Com o objetivo de se verificar a qualidade destes medicamentos, já que os mesmos são utilizados como suplemento de ferro aos anêmicos e fornecidos na rede pública, foi feito um levantamento dos resultados obtidos nas análises realizadas em comprimidos revestidos e soluções orais de sulfato ferroso, no período de 1993 a junho de 1997, considerando-se o teor em sulfato ferroso e ácido ascórbico e aspectos farmacotécnicos, como a presença de precipitados e coloração no caso das soluções, assim como rachaduras e/ou estufamentos, coloração e peso-médio no caso dos comprimidos revestidos. A análise do rótulo foi realizada baseada no Decreto-Lei nº 79.094 de 05 de janeiro de 1977, que disciplina o registro, a comercialização e a fiscalização de medicamentos.³

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL

Foram analisadas 41 amostras de comprimidos revestidos e soluções orais de sulfato ferroso, de 19 laboratórios farmacêuticos diferentes, provenientes de análises fiscais e de orientação, recebidas pela Seção de Farmacognosia, no período de 1993 a junho de 1997.

MÉTODOS

A determinação do teor de sulfato ferroso destas preparações, nas formas de soluções orais e comprimidos revestidos, foi realizada segundo técnica titulométrica com sulfato cérico, descrita na Farmacopéia Brasileira 3ª Edição.⁷

A verificação da presença de precipitados e alteração da coloração foi realizada em todas as soluções recebidas. Para os comprimidos revestidos foram determinados os pesos médios e a verificação da integridade dos mesmos para a caracterização do aspecto.

RESULTADOS

Das 41 amostras analisadas, 15(37%) não se encontravam de acordo com as especificações de qualidade (Tabela 1); destas, sete não atenderam às exigências quanto ao teor do princípio ativo presente na formulação, sendo que três amostras estavam em desacordo quanto ao teor de sulfato ferroso e as outras quatro amostras em desacordo quanto ao teor de ácido ascórbico (quando este estava presente nas associações com sulfato ferroso). Quanto ao aspecto farmacotécnico, quatro amostras apresentaram alterações (presença de precipitados em soluções, estufamentos e/ou rachaduras e variação de peso-médio em comprimidos), e outras quatro amostras estavam em desacordo quanto ao rótulo (prazo de validade vencido) (Figura 1).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostraram que 37% das amostras analisadas não atenderam às especificações de qualidade. Os problemas assinalados ocorreram com relação ao teor de sulfato ferroso, tanto acima quanto abaixo do declarado na fórmula, com o teor de ácido ascórbico, sempre abaixo do valor declarado e com os aspectos farmacotécnicos, onde foram constatados precipitados, no caso das soluções, e rachaduras e/ou estufamentos nos comprimidos revestidos. Esta última observação indica, provavelmente, uma umidade excessiva devido ao acondicionamento inadequado propiciado pelos blisteres de pa-

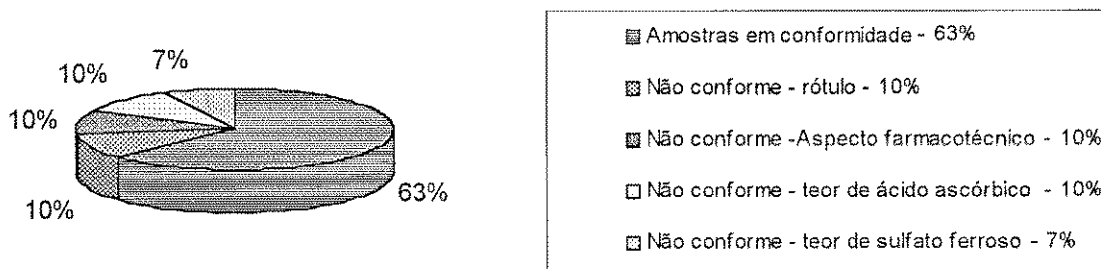
TABELA 1

Distribuição dos resultados das análises em amostras de sulfato ferroso, por ano, Seção de Farmacognosia, Instituto Adolfo Lutz, 1993 a junho 1997.

| Ano | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 (até junho) | Total | % |
|------------|------|------|------|------|---------------------|-------|-----|
| Resultados | | | | | | | |
| Aprovados | 10 | 6 | 6 | 2 | 2 | 26 | 63 |
| Reprovados | 4 | 3 | 6 | 2 | - | 15 | 37 |
| Total | 14 | 9 | 12 | 4 | 2 | 41 | 100 |

FIGURA 1

Distribuição dos resultados das análises de sulfato ferroso não conformes com as especificações, segundo causa da não conformidade. Seção de Farmacognosia, Instituto Adolfo Lutz, 1993 a junho de 1997.



pel; esta alteração não foi observada em comprimidos acondicionados em frascos de vidro escuro. Tal constatação sugere a observância de cuidados na escolha da embalagem deste tipo de forma farmacêutica por parte do fabricante e de locais apropriados, com temperatura e umidade controlados, para estocagem nos centros de distribuição. No caso das soluções que apresentaram precipitados, pode-se concluir que a estabilidade da solução não estava satisfatória, talvez em relação à manutenção do pH, propiciando a precipitação do sal ferroso. É fundamental que a concentração do sulfato ferroso esteja, em ambas as formas farmacêuticas, de acordo com o preconizado para assegurar níveis séricos de ferro adequados ao restabelecimento da concentração normal de hemoglobina. Em relação ao ácido ascórbico, todas as preparações apresentaram teor abaixo do declarado no rótulo; este fato era previsível, já que sua função na formulação não é terapêutica, mas garantir a manutenção do estado de oxidação do ferro na sua forma reduzida (Fe^{2+}), melhorando a absorção do ferro no trato gastrointestinal. Portanto, esta preparações contendo ácido ascórbico não podem ser consideradas como associações de dois princípios ativos; o ácido ascórbico só estaria presente como um coadjuvante e não poderia constar do rótulo, como substância ativa, aumentando o custo do medicamento e induzindo o consumidor a adquirir um produto que, na realidade, não contém a quantidade de ácido ascórbico declarado.

Um outro aspecto importante a ser considerado seria a busca da melhoria da biodisponibilidade das preparações,

visando uma possível diminuição da dose a ser administrada e, conseqüentemente, minimizando a maioria dos efeitos colaterais provocados pelos sais de ferro.^{4,15,16} Isto promoveria uma melhor adesão a este tipo de tratamento por parte dos pacientes, já que estes não sofreriam desconfortos como náuseas, constipações e outros efeitos relatados, e poderiam continuar o tratamento por no mínimo dois meses a partir do restabelecimento do nível de hemoglobina como recomendado, contribuindo para a diminuição da taxa de anemia ferropriva, meta a ser alcançada pela OMS até o ano 2000.^{1,17}

Cabe assinalarmos que os resultados obtidos referem-se a demanda espontânea e aleatória proveniente do SUS, alertando o laboratório de saúde pública da importância de se realizar um estudo monitorado destas preparações farmacêuticas, juntamente com a Vigilância Sanitária, contribuindo para assegurar a eficácia dos programas direcionados aos grupos com prevalência da anemia ferropriva.

Seria importante que os medicamentos distribuídos para os programas já estabelecidos pelas secretarias de saúde, que visam a suplementação medicamentosa de ferro, pudessem ser acompanhados laboratorialmente para assegurar a qualidade dos mesmos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos colegas da Seção de Química Biológica pela realização das análises de ácido ascórbico.

RIALA6/822

BATISTIC, M. A ; AURICCHIO, M. T. & MARKMAN, B.E.O - Quality control of ferrous sulphate tablets and oral solutions used on the iron-deficiency anaemia. *Rev. Inst. AdolfoLutz*, 57 (1): 25-28, 1998.

ABSTRACT: In order to control the quality of some pharmaceutical preparations containing ferrous sulphate useful to prevent iron-deficiency in infants, children and young women, 41 samples were analysed. Those samples were presented in two dosage forms, such as oral solutions and tablets.

The test results showed that 15(37%) samples didn't meet the requirements of the official monographies anyway. From those not compliant samples, seven didn't meet the requirement for the stated concentration of ferrous sulphate and/or ascorbic acid, four didn't meet the requirements for stability and four didn't meet the requirements for label. Problems with precipitations in the liquids dosage forms and crackings in the tablets are discussed. Quality control programs have to be established to monitorate the drugs listed as essential drugs in Brasil.

DESCRIPTORS: iron-deficiency anaemia; ferrous sulphate; oral solution; tablets; quality control.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENTLEY, D. P. & JACOBS, A.- Accumulation of storage iron in patients treated for iron-deficiency anaemia- *Brit. Med. J.*, 2: 64-66, 1975.
2. SÃO PAULO. Leis, decretos, etc. - Resolução S S- 131, de 16 de maio de 1990, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. *Diário Oficial*, São Paulo, 18 de maio de 1990, p. 13. Aprova a Norma Técnica de Anemia Ferropriva para gestantes atendidas na rede de serviços de saúde do SUS-SP.
3. BRASIL. Leis, decretos, etc. - Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete ao sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros.
4. CECIL- Tratado de medicina interna- Editores: James B. Wyngarden, Lloyd H. Smith Jr. 18 ed., vol. 1 e 2, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
5. COOK, J. D.; CARRIAGA, M.; KAHN, S. G.; SCHALCH, W. & SKIKNE, B.S.- Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet*, 335: 1136-9, 1990.
6. DE VIZIA, B.; POGGI, V.; VAJRO, P.; CUCCHIARA, S. & ACANTORA, A.- Iron malabsorption in giardiasis. *J. Pediatr.*, 107(1):75-78, 1985.
7. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3 ed., Organização Andrei Edit., 1977, p. 746-48.
8. FUJIMORI, E.- Gravidez na adolescência: estado nutricional referente ao ferro. SP, 1994. 99 p. (Tese de doutorado- Faculdade de Saúde Pública- USP)
9. GUERRA, E. M.- Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em centros de Saúde do Estado no Subdistrito de Paz do Butantã, Município de São Paulo. SP, 1989. 99 p. (Tese de mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas- USP).
10. HARTMAN, K. R.; BARKER, J. A.- Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am. J. Hematol.*, 51: 269-75, 1996.
11. HILGARTNER, M.- Hematologic manifestations in HIV-infected children. *J. Pediatr.*, 119(1): S47-49, 1991.
12. IDJRADINATA, P. & POLLITT, E.- Reversal of development delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet*, 341: 1-4, 1993.
13. LOZOFF, B.; BRITTENHAM, G. M.; WOLF, A. W.; McCLISH, D. K.; KUHNERT, P. M.; JIMENEZ, E.; JIMENEZ, R.; MORA, L. A.; GOMES, I. & KRAUSKOPH, D.- Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *J. Pediatrics*, 79: 981-95, 1987.
14. RAPAPORT, S. I.- Hematologia. 2 ed., Roca, 1990.
15. REEVES, J. D. & YIP, R.- Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *J. Pediatrics*, 75(2): 352-55, 1985.
16. SANS-SABRAFEN, J.- Hematologia Clínica. Barcelona, Ed. Doyma, 1988. P. 177-93.
17. SUHARNO, D.; WEST, C. E.; MUHILAL; KARYADI, D. & HAUTVAST, J. G. A. J.- Supplementation with vitamin A and iron nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet*, 342: 1325-28, 1993.
18. WALKER, S. E.; PATON, T. W.; COWAN, D. H.; MANUEL, M. A. & DRANITSARIS, G.- Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *Can. Med. Assoc. J.*, 141: 543-7, 1989.

Recebido para publicação em 18/08/97