



QUALIDADE DE CÁPSULAS DE ACICLOVIR 200MG MANIPULADAS NA CIDADE DE CASCATEL-PR

ANDRADE, Mariana¹

FILIPINI, Nayara²

PASETTI, Andressa³

Resumo

De acordo com a RDC 67/07, Farmácia com Manipulação é um estabelecimento que produz fórmulas magistrais e oficinais. É imprescindível que qualquer medicamento cumpra os requisitos básicos essenciais, quais sejam a eficácia, segurança e qualidade. O medicamento aciclovir é um agente antiviral muito ativo contra o vírus do Herpes simplex (HSV), tipos I e II, e o vírus da Varicela zoster. Esta droga atua bloqueando os mecanismos de replicação do vírus. O trifosfato de aciclovir age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do herpes, impedindo a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais. Através dos resultados obtidos nas análises, peso médio, desintegração, dissolução e doseamento, pode-se concluir que as farmácias possuíram resultados satisfatórios, pois todos estão dentro dos valores de referência estabelecidos. Na análise de rótulo, que é bastante simples, irregularidades foram encontradas nas três farmácias, nenhuma das farmácias solicitou prescrição médica nem o nome do médico prescritor. Com isso conclui-se que, em meio a tantas exigências por parte da ANVISA, ainda são necessárias medidas para garantir o uso das boas práticas de manipulação.

PALAVRAS-CHAVE: Cápsulas de Aciclovir, Controle de qualidade, Herpes, Farmácia Magistral

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a RDC 67/07, Farmácia com Manipulação é um estabelecimento que produz fórmulas magistrais e oficinais, comercializam fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. O farmacêutico, é o profissional habilitado a

¹Mariana de Andrade de Almeida, estudante do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: mariana_andrade123@hotmail.com

²Nayara Filipini, estudante do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: nayarafilipini@hotmail.com

³Andressa Rozzini Pasetti, estudante do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: andressapasetti@hotmail.com

conhecer as formas farmacêuticas, a manipular as matérias-primas e a técnica correta para se conseguir um medicamento desejado, é também o responsável por toda a garantia e implementação da qualidade no setor magistral (BRASIL, 2007).

É imprescindível que qualquer medicamento cumpra os requisitos básicos essenciais, quais sejam a eficácia segurança e qualidade. Este é definido como um conjunto de operações, tais como: programação, coordenação e execução, com finalidade de verificar e garantir a qualidade dos produtos. E se tratando de medicamentos, o objetivo do controle é averiguar se o produto está de acordo com parâmetros de qualidade preconizados pela Farmacopeia, (PEIXOTO et al., 2005)

O HZ facial é considerado uma enfermidade rara, sendo definida como uma doença infecciosa, que durante seu desenvolvimento apresenta lesões dolorosas na região orofacial. As lesões acompanham o trajeto do nervo trigêmeo, não ultrapassado a linha média. A sintomatologia da HZ facial pode ser dividida em três fases: prodrômica, aguda e crônica. (NEVILLE, 2009; PORTELLA et al., 2013).

Na fase prodrômica é observado dor intensa, coceira, ardência e em alguns casos são relatados febre, mal-estar e cefaleia. A fase aguda é caracterizada pelas manifestações de vesículas circunscritas por um halo eritematoso na região facial. E a fase crônica da HZ facial é caracterizada por dor neuropática intensa, que acompanha o trajeto do nervo afetado e apresenta uma persistência mínima de 90 dias, podendo estender-se por vários anos (NEVILLE, 2009).

O herpes genital ou herpes febril é uma doença infectocontagiosa sujeita a recidivas, tendo como agentes etiológicos duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). Ambas estão relacionadas com a causa da doença, mas a grande maioria dos casos tem como etiologia o HSV-2 (STAMBERRY et al, 2000).

O medicamento aciclovir é um agente antiviral muito ativo contra o vírus do Herpes simplex (HSV), tipos I e II, e o vírus da Varicela zoster. Esta droga atua bloqueando os mecanismos de replicação do vírus. O trifosfato de aciclovir age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do herpes, impedindo a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais (BRASIL, 2015).

Como no mercado farmacêutico brasileiro a maioria das farmácias magistrais manipula medicamentos à base de aciclovir para o tratamento de infecções virais causadas pelo herpes vírus,

torna-se importante avaliar a qualidade das cápsulas de aciclovir produzidas para verificar se essas se encontram ou não de acordo com as especificações estabelecidas por compêndios oficiais, pois caso haja irregularidades, essas podem comprometer a eficácia do tratamento.

2. METODOLOGIA

Obtenção das cápsulas manipuladas

De forma aleatória foram selecionadas três farmácias magistrais, de cada farmácia adquiriu-se 60 cápsulas de aciclovir de 200mg. As farmácias não foram informadas sobre a realização das análises e por isso, não se divulgou nomes, a identificação foi feita apenas com letras para diferenciá-las. Todos os testes foram realizados a partir da Farmacopéia Brasileira de 2010.

Análise do rótulo

Foram analisadas as informações obrigatórias aos rótulos, segundo a RDC 67/2007, que são: nome do prescritor, nome do paciente, número do registro da formulação no livro receituário, data da manipulação, prazo de validade, componentes e concentrações, número de unidades posológicas, peso ou volume contido, posologia, identificação da farmácia, CNPJ, endereço completo, nome do farmacêutico responsável e número do registro deste no CRF.

Peso médio

Segundo preconizado pela Farmacopeia Brasileira (1988) pesou-se individualmente 10 cápsulas, removeu o conteúdo de cada cápsula, limpou e pesou novamente. O peso do conteúdo foi estabelecido pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. A partir dos valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo.

$$\text{Peso Médio: } \frac{P_{\text{cáps1}} + P_{\text{cáps2}} + P_{\text{cáps3}} \dots + P_{\text{cáps10}}}{10}$$

Desvio padrão e coeficiente de variação

O Desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4%. O desvio padrão relativo é dado em porcentagem e é calculado conforme as equações a seguir. (BRASIL,2012).

$$\text{Desvio Padrão: } \frac{\text{Coeficiente de variação}}{\text{Peso médio das cápsulas}} \times 100$$

O coeficiente de variação é calculado pela seguinte equação.

$$\sqrt{\frac{\Sigma(\text{Pcáps1} - \text{Pmédio})^2 + (\text{Pcáps2} - \text{Pmédio})^2 \dots (\text{Pcáps10} - \text{Pmédio})^2}{n - 1}}$$

Desintegração

Para a realização do teste foram utilizadas seis cápsulas, onde o tempo máximo para desintegração de todas as cápsulas é de 45 minutos, segundo a Farmacopeia Brasileira (1988).

Este teste permite verificar se os comprimidos e as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Este teste é definido como o estado no qual nenhum resíduo das cápsulas ou comprimidos testados permanece na tela metálica do aparelho denominado desintegrador, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).

Doseamento

Neste teste utilizou-se como base a monografia do fármaco disposta na Farmacopeia Brasileira (1988). Foram preparadas soluções das amostras com concentração final de 0,0015% e uma solução padrão de mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Mediram-se as absorbâncias em espectrofotômetro em 255nm usando ácido clorídrico 0,1M para ajuste do zero. Ao final, a partir das leituras obtidas, calculou-se a quantidade de aciclovir nas cápsulas, comparando com a solução padrão.

Dissolução

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988) o meio de dissolução utilizado foi o ácido clorídrico 0,1M. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução nos tempos de 0, 20, 30, 40 e 45 minutos para posterior leitura em espectrofotômetro a 255nm. Calculou-se a quantidade de aciclovir dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de aciclovir padrão na concentração de 0,001% (p/v).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Análise do rótulo

Conforme descrito na metodologia, os rótulos devem possuir algumas informações obrigatórias, conforme a RDC 67/2007.

Todas as farmácias apresentaram nos seus respectivos rótulos as seguintes informações: nome do paciente, número do registro no livro receituário, data da manipulação e prazo de validade, componente da formulação seguindo a denominação comum internacional ou brasileira, concentração do componente, tipo de uso (interno), posologia, identificação da farmácia contendo nome, endereço e CNPJ, identificação do farmacêutico e número do registro deste no CRF.

Nenhuma das farmácias solicitou prescrição médica nem o nome do médico prescritor, sendo assim, essa informação não constava no rótulo, mesmo sendo um item obrigatório pela RDC 67/2007. A identificação do peso também se apresentou.

Informações sobre o armazenamento do medicamento não se apresentaram na embalagem da farmácia B, fator este, que é de suma importância para garantir a qualidade do produto após ser entregue ao paciente. Outro ponto que não consta é a identificação do manipulador, pois o uso das iniciais, rubrica ou assinatura dos manipuladores deve ser acrescido ao rótulo presente na embalagem do produto (BRASIL, 2007).

Peso médio, Desvio padrão e Coeficiente de Variação

O resultado do peso médio, DPR e DP encontrados nas três amostras encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Peso médio, DPR e DP das cápsulas manipuladas de Aciclovir 200mg.

FARMÁCIA	PESO MÉDIO (mg/cáps)	VARIAÇÃO PERMITIDA (%)	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	DPR (%)	DP (%)
A	347,0	7,5%	320,9	373,0	1,5300	0,005322
B	292,3	10%	263,07	321,53	3,1522	0,009214
C	387,0	7,5%	357,9	416,0	0,9672	0,003743

O resultado do peso médio foi satisfatório para as três farmácias, as quais os resultados de peso médio estão dentro do valor permitido.

Segundo o Formulário Nacional (2012), o DPR não deve ser superior a 4%. Desta maneira podemos observar que ambas as farmácias estão dentro do valor de referência, apesar da farmácia B estar com um resultado superior em comparação com a farmácia A e C.

Desintegração

Alguns medicamentos precisam de revestimento para conseguir chegar ao intestino delgado, uma das principais vias de absorção, sem alterações quando passam pelo estômago, devido ao seu pH ácido. O aciclovir quando manipulado em cápsulas, não necessita desse revestimento, pois ele não é alterado no estômago (FERREIRA, 2001).

Nesta análise, o tempo máximo de desintegração permitido, segundo a Farmacopeia Brasileira (1988), é de 45 minutos, em água, depois de ligado a aparelho, podendo restar fragmentos gelatinosos da cápsula, que são insolúveis.

Tabela 2. Tempo de desintegração das cápsulas de Aciclovir 200mg

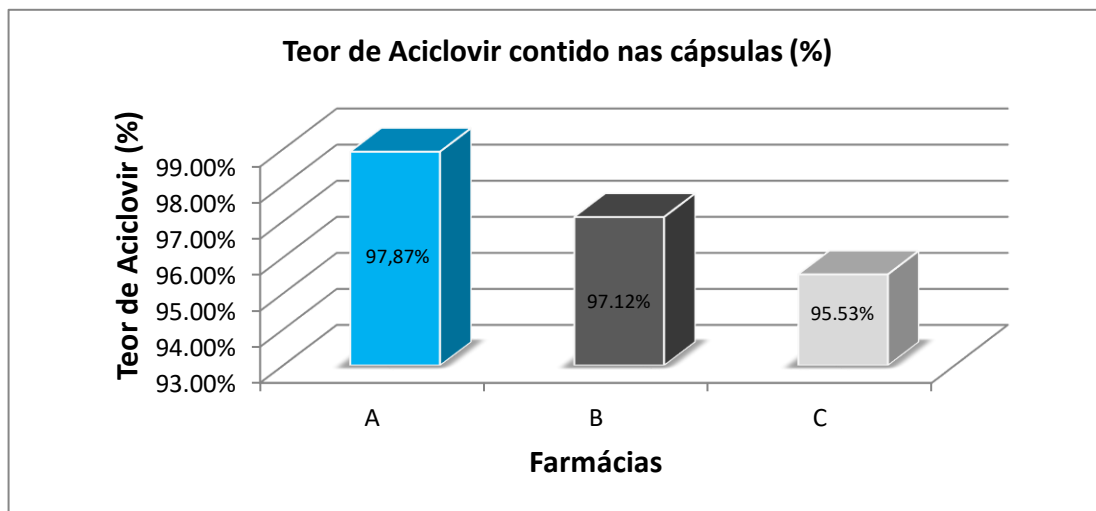
FARMÁCIA	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO
A	3m04s
B	3m01s
C	3m16s

Avaliando os resultados, todas as amostras se encontram abaixo do tempo máximo permitido, isso torna as amostras aprovadas quanto à desintegração. Não houve comparação desta análise com o medicamento referência (Zovirax), pois o mesmo se encontra na forma farmacêutica de comprimido.

Doseamento

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o teor de aciclovir contido na forma farmacêutica deve ter no mínimo 95% e, no máximo 105% da quantidade declarada no rótulo (no caso, 200mg). A figura 1 apresenta os resultados obtidos no doseamento do aciclovir por espectrofotometria na região do ultravioleta.

Figura 1. Teor de Aciclovir contido nas cápsulas por doseamento.



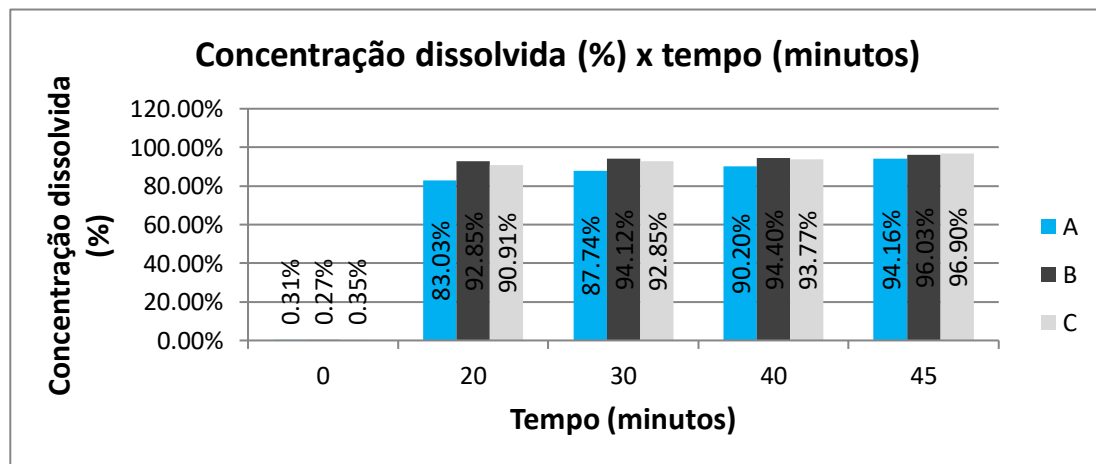
Avaliando os resultados de doseamento do aciclovir, verifica-se que todas as farmácias atingiram resultados satisfatórios comparado com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira.

Carneiro e Santos (2016) também obtiveram resultados positivos em uma pesquisa parecida com essa, onde as cápsulas A e B apresentaram teores de 101,9% e 98,5% respectivamente.

Perfil de Dissolução

A monografia do aciclovir presente na Farmacopeia Brasileira (1988) especifica um limite mínimo de aceitação de 80% de dissolução do fármaco no meio, em um prazo de 45 minutos. A figura 2 demonstra os resultados obtidos na análise de dissolução.

Figura 2. Concentração percentual de aciclovir dissolvida em função do tempo.



O teste de dissolução determina a quantidade de substância ativa dissolvida no meio. Este ensaio está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo (DEFÁVERI, 2012).

Conforme os resultados obtidos, as três farmácias foram consideradas aprovadas no teste de dissolução por apresentarem mais de 80% de fármaco dissolvido no tempo determinado pela literatura (45 minutos). As concentrações do tempo zero não são significativas, porém encontram-se dispostas na figura.

4. CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos nas análises, peso médio, desintegração, dissolução e doseamento, pode-se concluir que as farmácias possuíram resultados satisfatórios, pois todos estão dentro dos valores de referência estabelecidos. Na análise de rótulo, que é bastante simples, irregularidades foram encontradas nas três farmácias, nenhuma das farmácias solicitou prescrição médica nem o nome do médico prescritor, sendo assim, essa informação não constava no rótulo, a farmácia B não disponibilizou no rótulo informações sobre a forma de armazenamento que é de suma importância para garantia da qualidade do medicamento. Com isso conclui-se que, em meio a tantas exigências por parte da ANVISA, ainda são necessárias medidas para garantir o uso das boas práticas de manipulação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RDC N° 67, de 8 de outubro de 2007. Brasília (DF): Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 9 out. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10341012014&pIdAne xo=2311459 [Acesso: 04/05/2019].

BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. RDC 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 9 de outubro de 2007.

DEFÁVERI, M. A. S., LAPORTA, L. V., SANTOS, M. R., SILVEIRA, R. L., ALVES, M. P., RUBIM, A. M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

NEVILLE, B et al. *Patologia oral & maxilofacial*. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2009. 798 p.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JUNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JUNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma*, v.16, n.13-14, p. 69–73, 2005.

PORTELLA, A. V. T.; SOUZA, L. C. B.; GOMES, J. M. A. Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. *Rev Dor*. V. 4, n. 3, p. 210-215, 2013.

SCHOLZ, A. C., GARBINATO, L. R., GEBARA, K. S. Controle de qualidade de cápsulas de aciclovir produzidas nas farmácias. *Ver. Conselho Federal de Farmácia*, v. 21, n. 9/10 (2009).

STANBERRY, L. R., CUNNINGHAM, A. L., MINDEL, A., SCOTT, L. L., SPRUANCE, S. L., AOKI, F. Y. et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 2000; 30:549-66.