

Erro na manipulação de cápsulas de alprazolam

Error in pharmaceutical compounding of alprazolam capsules

RIALA6/1145

Luz Marina TRUJILLO^{1*}, Mônica A. BATISTIC-LONGATTO¹, Maria Ângela P. ZORZETTO¹, Sueli O. FRANCIOSI¹

*Endereço para correspondência : Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355, CEP: 01246-902- 5º andar, Seção de Química Farmacêutica, Cerqueira César, São Paulo/Brasil. E-mail: ltruji@ial.sp.gov.br

¹ Serviço de Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central, São Paulo, SP/Brasil.

Recebido: 27/07/2007 – Aceito para publicação: 28/12/2007.

RESUMO

O aumento do consumo de medicamentos manipulados pela população brasileira demandou uma maior ação por parte do laboratório oficial na avaliação da conformidade desses produtos que, em grande parte, são constituídos por fármacos com propriedades ansiolíticas. No presente trabalho, é relatado um grave erro de manipulação em cápsulas de alprazolam, o qual foi trocado pelo clordiazepóxido, ambos pertencentes à classe terapêutica das benzodiazepinas. Alerta-se para a importância do controle de qualidade do processo de manipulação de fármacos.

Palavras-chave. alprazolam, benzodiazepina, medicamento manipulado.

ABSTRACT

The increase of pharmaceutical drugs formulations consumption by Brazilian population demanded a greater action from the official laboratory to verify the conformity of these products, as the majority of them are composed by anxiolytics. This study reports a serious manipulation error in preparing alprazolam capsules formulation, where the chlordiazepoxide was placed instead of alprazolam, being both drugs belonged to therapeutic class of the benzodiazepines. A warning on the importance of manipulation process control of drugs is presented.

Key words. alprazolam, benzodiazepine, pharmaceutical compounded preparation.

INTRODUÇÃO

Com a consolidação de instrumentos legais para a defesa do consumidor, o brasileiro conscientizou-se de seus direitos e passou a buscar um produto com mais segurança e eficácia, mas que, concomitantemente, apresentasse melhor preço. Em relação aos medicamentos, este fato também foi observado, principalmente quanto ao consumo de produtos manipulados. Nos últimos anos, a prescrição destes cresceu consideravelmente, contribuindo para o aumento do número de farmácias de manipulação que passaram a investir na divulgação de suas atividades. Conseqüentemente, o laboratório oficial de controle de qualidade de medicamentos, responsável pelas análises de conformidade, constatou uma maior demanda destes produtos, observando importantes desvios de qualidade.

Muitos medicamentos manipulados com frequência são constituídos por benzodiazepinas, fármacos pertencentes a uma das mais prescritas classes terapêuticas¹. As benzodiazepinas são psicofármacos que agem aumentando a atividade inibitória do GABA (ácido gama-aminobutírico), principal neurotransmissor inibitório do cérebro, produzindo calma ou sonolência. Como as benzodiazepinas possuem apenas uma capacidade limitada para provocar uma depressão profunda, sendo praticamente incapazes de causar depressão respiratória fatal ou colapso cardiovascular, são muito empregadas para o tratamento da ansiedade e assim, classificadas como fármacos ansiolíticos. À medida que se aumenta a dose, a sedação progride para hipnose e, a seguir, para estupor. Os efeitos mais proeminentes são sedação, hipnose, redução da ansiedade, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e atividade anticonvulsivante. Todas as benzodiazepinas têm perfis farmacológicos muito semelhantes, mas diferem quanto à seletividade e farmacocinética, podendo se afirmar que a utilização clínica de cada uma varia de forma considerável^{2,3}.

Durante a manipulação qualquer erro ocorrido pode levar a uma conseqüência séria na saúde do consumidor, corroborando a premissa de que um medicamento manipulado deve ter o controle de qualidade igualmente eficiente ao do industrializado. O objetivo deste relato é descrever o que foi constatado na Seção de Química Farmacêutica na análise de cápsulas manipuladas de alprazolam, uma benzodiazepina, e alertar os responsáveis pela Vigilância Sanitária e a população para a gravidade do problema.

RELATO DO CASO

Em fevereiro de 2007, a Seção de Química Farmacêutica recebeu para análise cápsulas manipuladas contendo o fármaco alprazolam, na dose de 2mg, enviadas pela Vigilância Sanitária de um município do interior de São Paulo, para ensaios de conformidade, já que a queixa do consumidor relatava a ausência de efeito terapêutico.

Mesmo quando uma denúncia de não eficácia está declarada no pedido de análise, o laboratório realiza os ensaios necessários para comprovar a conformidade do produto com a fórmula descrita no rótulo.

A princípio, foram realizados os ensaios de peso-médio e variação de peso, conforme a Farmacopéia Brasileira 4^a ed.⁴, e os ensaios de identificação e teor de alprazolam, de acordo com a Farmacopéia Americana 28⁵ e Moffat⁶. Foram traçados os perfis espectrofotométricos para amostra e padrão de alprazolam, nos meios etanol, etanol-HCl, metanol e metanol-HCl, na concentração de leitura de 4µg/mL, observando-se o comprimento de onda de 220nm. Foi utilizado um espectrofotômetro com detector de ultravioleta de arranjo de diodos (DAD) controlado por um sistema de gerenciamento Chemstation. Como resultado, não foi observado perfil espectrofotométrico semelhante ao do padrão nos quatro meios testados. Considerando-se uma possível interferência dos excipientes, procedeu-se à extração do fármaco com clorofórmio em meio alcalino, segundo Chaves et al.⁷, e mais uma vez não foi observado perfil espectrofotométrico semelhante ao do padrão, nos quatro meios testados, mas já foi possível observar picos de máxima absorção característicos de alguma outra substância. Comparando-se aos gráficos da literatura, primeiramente, pesquisou-se o clonazepam, fármaco com potência semelhante ao alprazolam; a seguir, comparou-se aos dos fármacos prescritos em baixa dose e, finalmente, ao perfil de clordiazepóxido, outro fármaco da classe das benzodiazepinas. Simultaneamente, procedeu-se à cromatografia em camada delgada em comparação com estes mesmos fármacos: clonazepam, midazolam, lorazepam, nitrazepam, bromazepam, diazepam e o clordiazepóxido. O resultado mostrou, após a revelação da placa cromatográfica, segundo Auricchio et al.⁸, uma mancha com Rf semelhante ao padrão de clordiazepóxido.

Uma vez identificado o fármaco por cromatografia em camada delgada e, por meio de diluições sucessivas da amostra, estimando-se a dose manipulada, partiu-se para os ensaios de identificação e teor de clordiazepóxido por análise espectrofotométrica, em meio etanol-HCl, nos comprimentos de onda de 246 e 309nm e na concentração de 10µg/mL. Os resultados obtidos mostraram que a amostra continha 5,08mg de cloridrato de clordiazepóxido por cápsula.

DISCUSSÃO

No tratamento da ansiedade, as doses recomendadas de alprazolam variam de 0,25 a 0,50mg, três vezes ao dia, via oral, aumentando-se a uma dose total de 3,0 a 4,0mg; para o clordiazepóxido, a dose usual varia até 30mg por dia, em doses divididas, via oral, e em condições severas a até 100mg ao dia³.

Os resultados obtidos mostraram que a amostra continha 5,08mg de cloridrato de clordiazepóxido por cápsula, até seis vezes menos a quantidade de fármaco do que o valor

desejável, (30mg), considerando-se a dose diária para tratamento da ansiedade.

Dois importantes desvios da qualidade foram observados: troca de substância ativa e quantidade desta, tanto no que se refere ao declarado no rótulo quanto a um possível acerto de dosagem. Embora o alprazolam e o clordizepóxido sejam fármacos pertencentes à mesma classe terapêutica, a quantidade do fármaco revelada pelos ensaios estava abaixo daquela recomendada para um tratamento de ansiedade semelhante, com dose diária de alprazolam de 2,0mg. Além deste fato, a farmacocinética dos dois fármacos difere muito no que diz respeito, principalmente, aos tempos de $\frac{1}{2}$ vida, e à atividade e tempos de $\frac{1}{2}$ vida dos metabólitos.

Desta forma, o consumidor teve razão em sua queixa, que teve comprometimento sério de seu tratamento, não só pela ausência da ação terapêutica desejada, mas por outros agravos oriundos da descontinuação da dose correta de uma benzodiazepina e da presença de outros metabólitos ativos com alta permanência no organismo.

Deve-se alertar as autoridades fiscalizatórias das farmácias de manipulação e do exercício profissional do farmacêutico para o controle adequado do processo de manipulação, numa atitude responsável, que resulte em medicamentos seguros e eficazes. Os erros durante o processo de manipulação, referentes à pesagem ou troca dos fármacos, devem ser totalmente evitados pelo uso de procedimentos eficientes e rastreáveis.

REFERÊNCIAS

1. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 5: 7-12.
2. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 11ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2005, 1847 p.
3. Sweetman SC. *The Martindale the complete drug reference*, 34th ed., London: The Pharmaceutical Press; 2005, 3187 p.
4. *Farmacopéia Brasileira*, 4ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 1988.
5. *The United States Pharmacopeia*, 28th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.; 2005, 3187 p.
6. Moffat AC, editor. *Clarke's isolation and identification of drugs*, 2nd ed., London: The Pharmaceutical Press; 1986, 1223 p.
7. Chaves MA, Akatuka AS, Trujillo LM. Dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenoltaleína: determinação em formulações para emagrecimento. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1994; 54(1): 36-43.
8. Auricchio MT, Batistic MA, Markman BEO. Detecção de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações "naturais" empregadas em regimes de emagrecimento. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1991; 51 (1/2): 105-10.