

# VALIDADE DE MEDICAMENTOS. ÊNFASE EM FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

L. B. LEAL<sup>1</sup>  
M. C. T. SILVA<sup>2</sup>  
D. P. SANTANA<sup>3</sup>

1. Farmacêutica, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.
2. Graduanda do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.
3. Doutor em Tecnologia dos Medicamentos, docente do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Av. Prof. Arthur de Sá, s/n; 50740-520, Recife, PE, Brasil.

Autor responsável: L. B. Leal. E-mail: leilaleal2@yahoo.com.br

Antes da década de 1960, exceto pela insulina e antibióticos, a maioria das embalagens comerciais de produtos farmacêuticos não apresentava prazo de validade. Era comum encontrar produtos farmacêuticos nas seções de dispensação de farmácias que tinham 20 ou 30 anos. Isto mudou, gradualmente, durante a década de 1970, de maneira que, em 28 de setembro de 1978, as regulamentações sobre as boas práticas de fabricação exigiram prazo de validade de quase todos os produtos farmacêuticos fabricados e distribuídos às farmácias (THOMPSON, 2006).

O prazo de validade de medicamentos, de acordo com a definição, significa a data limite para utilização de um produto. Identifica o tempo durante o qual o medicamento deve cumprir as exigências da monografia farmacopeica, desde que guardados sob as condições de armazenagens prescritas (THOMPSON, 2006; RDC nº 33/00). Embora possa ser arbitrário determinar um prazo de validade para produtos farmacêuticos elaborados pela indústria farmacêutica e fracionados para a dispensação, há um problema ainda maior em determinar os prazos de validade para produtos manipulados (THOMPSON, 2006).

Assim, de modo geral, o prazo de validade dos medicamentos está relacionada a cinco aspectos básicos (THOMPSON, 2006; ANSEL, 2000):

- Armazenamento do medicamento: A embalagem usada deve garantir a integridade e estabilidade do(s) fármaco(s);
- Forma-farmacêutica utilizada: Trata-se do tipo de preparação onde está introduzido o princípio ativo, seja ela sólida, semi-sólida ou líquida;
- Interação entre os constituintes da formulação – Interação droga-droga e/ ou droga-excipiente;
- Natureza dos ingredientes: Podem ser intrinsecamente mais ou menos estáveis do ponto de vista químico;

- Procedimentos de manipulação: A variação dos procedimentos de manipulação e dos equipamentos usados podem afetar a estabilidade do produto final. As propriedades físicas de uniformidade do produto e taxa de sedimentação de suspensões é um bom exemplo disto;

Neste caso, pode-se dizer que a validade do medicamento (no caso do medicamento industrializado) é aquela descrita na caixa do produto, ou no blister da forma farmacêutica sólida.

Após a aquisição de um medicamento, é importante observar a bula e respeitar as condições de conservação descritas pelo fabricante do medicamento. Por exemplo, Se este produto deve ser conservado entre 2 e 30°C, protegido da luz.

Se um medicamento pode ser degradado em presença da luz, normalmente, ele é envasado em um recipiente que o protege da luz, como recipiente de vidro âmbar, utilizado para acondicionar um xarope, ou em blister opaco, no caso de comprimidos e cápsulas, por exemplo.

No caso específico do medicamento manipulado, eles devem ser utilizados apenas durante o período de tratamento prescrito pelo médico. Eles são chamados de medicamentos extemporâneos, ou seja, devem ser feitos para o paciente utilizar durante um tempo específico e que é normalmente pequeno (RDC nº 33/00).

Estes medicamentos, via de regra, não podem apresentar a mesma validade do medicamento industrializado já que não apresentam estudos que comprovem sua conservação e estabilidade, visto que via de regra, não existe uma padronização com relação ao excipiente ou veículo utilizado entre as farmácias, ou o que é mais importante, não existem estudos relativos à estabilidade de uma série de drogas associadas como é o caso dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas onde são associados relaxantes musculares, analgésicos, anti-

inflamatórios, anti-artríticos, antimaláricos, entre outros (BATISTUZZO, 2002). Nestes casos, existe toda uma preocupação relacionada ao efeito terapêutico destes medicamentos, além da dificuldade de determinar, o seu prazo de validade real.

Quando se compra medicamentos industrializados e normalmente não se utiliza todo o conteúdo, é comum, encontrar, em casa, sobras de medicamentos oriundos de tratamentos anteriores. Daí, é necessário tomar alguns cuidados:

- Manter os medicamentos fora do alcance de crianças;
- Manter os medicamentos em local fresco, longe do sol e calor, caso não exista recomendação do fabricante sobre seu armazenamento.

É justamente neste sentido que reside uma das vantagens da Farmácia Magistral, no que concerne a preparação do medicamento na quantidade exata do tratamento (FERREIRA, 2000). Neste mesmo contexto está a importância do fracionamento de medicamentos industrializados (Resolução RDC nº 135/05).

Mas quando se trata de prazo de validade de medicamentos, é preciso levar em consideração também a validade destes após a abertura. Assim sendo, até quando utilizar um medicamento depois de aberto? Pode-se então partir da forma farmacêutica do medicamento para responder esta pergunta.

Os prazos de validade para produtos tópicos normalmente não é tão crítico como os de formas farmacêuticas para uso interno, pois os produtos externos não serão ingeridos e porque a terapia tópica normalmente é menos precisa e menos crítica (THOMPSON, 2006).

1 – Medicamentos semi-sólidos (pomada, creme, etc) – observar principalmente as características do produto. Conforme o armazenamento do medicamento, ele pode apresentar principalmente alteração na coloração e/ou consistência. Caso isto ocorra, desprezar o medicamento. Caso contrário, utilizar durante a validade descrita pelo fabricante. Se for produto oftálmico ou para aplicação tópica, próximo da área dos olhos, depois de aberto, usar apenas durante o tratamento descrito pelo médico, desprezando o restante do produto (FERREIRA, 2000).

2 – Medicamentos líquidos, é preciso fazer várias considerações, dependendo da forma farmacêutica.

• **Xaropes** – o açúcar presente no xarope age como um conservante, por isso, esta forma farmacêutica tende a ser mais estável que uma solução. Deve-se então avaliar as características da preparação como: presença de precipitados depositados no fundo do recipiente; modificação na cor e/ou cheiro da preparação; e principalmente, a presença de turvação ou presença de espumas no xarope. Nestes casos, o medicamento deve ser desprezado. Se não há alteração, utilizar durante a validade descrita na caixa do produto (ANSEL, 2000; FERREIRA, 2000; Resolução RDC nº 135/05).

• **Solução oral** – É uma preparação de fácil degradação. Por ser uma forma farmacêutica que contém muita

água, propicia também a contaminação microbiana. Assim sendo, estes medicamentos devem ser utilizados apenas durante o período de tratamento prescrito. Em se tratando de soluções orais manipuladas, a validade do medicamento é normalmente de 14 dias, a partir da data de sua preparação. Caso não seja utilizada até este período, a preparação deve ser desprezada (FERREIRA, 2000).

• **Solução otológica** – Normalmente são medicamentos encontrados em frasco conta-gotas, tendo deste modo um menor contato com o oxigênio. São líquidos viscosos, sendo mais difícil ocorrer degradação microbiana dos ativos incorporados. Por isso, se bem conservados, esses medicamentos estão em condições de utilização durante a validade descrita no recipiente do medicamento. É preciso, no entanto, muita atenção na utilização de soluções otológicas guardadas em casa pois, por serem medicamentos pouco utilizados, (exceto no caso de pacientes que tem problemas auditivos constantes), numa outra necessidade de uso, eles já podem estar fora do prazo de validade (ANSEL, 2000; FERREIRA, 2000; Resolução RDC nº 135/05).

• **Suspensão oral extemporânea** – são medicamentos vendidos normalmente como partículas finas (pós) em recipientes âmbar, que no momento da utilização, deve-se colocar água até uma marca determinada e agitar vigorosamente por cerca de 1 minuto. No momento de ser administrada, deve-se agitar a preparação para que a dosagem seja correta. Após reconstituição do volume, agitar. Este medicamento tem um prazo de validade normalmente de 14 dias se conservado segundo a orientação do fabricante, como pode ser observado para a suspensão oral de amoxicilina (NEOQUÍMICA, 2006).

Atenção: Este período não é padronizado. A suspensão oral de azitromicina, por exemplo, tem um prazo de validade após reconstituição do volume de no máximo 5 dias (SCHERING, 2006).

• **Colírios** – São preparações destinadas a serem aplicadas nos olhos. Os olhos estão entre as regiões mais sensíveis que existem no nosso corpo, daí a preocupação na administração de medicamentos. Estes medicamentos são produtos estéreis e nunca devem ser manipulados extemporaneamente, a menos que possam ser tornados estéreis, incluindo o uso de recipientes esterilizados (THOMPSON, 2006). Mesmo para um fármaco estável, formulado como medicamento estéril, prazos de validade mais curtos são recomendados para estas formas farmacêuticas, devido ao perigo de contaminação pelo paciente, durante o uso, bem como devido às sérias consequências decorrentes do modo de uso (Pharmacopeial Fórum, 1998; FORD, 1985). Assim, é necessário todo o cuidado no momento da aplicação do medicamento, para que não haja contaminação dos olhos através do bico do recipiente do colírio. Devido aos fatos citados, desprezar o medicamento logo após o prazo de validade do mesmo.

ATENÇÃO: Verificar na bula dos colírios no tópico Informações ao paciente ou Cuidados de Armazenamento, a

existência ou não de condições de armazenamento e dados sobre a validade do produto, como pode ser observado no colírio Xalatan®, mostrado abaixo (PFAZER, 2006):

“Este medicamento deve ser guardado sob refrigeração (2 à 8°C) e ao abrigo da luz. Após abertura do frasco, o produto deve ser conservado à temperatura ambiente (no máximo 25°C) por até 10 semanas”.

Neste caso, na bula colírio Xalatan®, está descrito exatamente o prazo de validade deste medicamento após abertura, que é 10 semanas.

3 – Medicamentos sólidos (comprimido ou cápsula) – neste caso, estes medicamento estão em blisters, bem fechados, não entrando em contato com o ambiente. O procedimento é retirar o medicamento e observar as suas características como modificações na consistência, na cor ou no odor. Caso tenha ocorrido alguma das modificações citadas, o medicamento deve ser desprezado, independente de sua validade. Caso o medicamento não apresente nenhuma destas alterações, utilizar durante a validade descrita pelo fabricante. Com relação ao medicamento manipulado, que é dispensado via de regra em potes plásticos lacrados, deve ser considerado o prazo de validade descrito no rótulo do produto independente de estar aberto ou não.

De acordo com a USP capítulo 1161, ao dispensar um medicamento estável, encapsulado ou pó seco, em um recipiente hermético, com instruções apropriadas de armazenagem, a regra de seis meses -25% será adequada para a maioria das circunstâncias (THOMPSON, 2006). Se um recipiente hermético não pode ser usado, é necessária uma abordagem mais conservadora. Dispensar um número limitado de unidades e atribuir um prazo de validade de duas vezes a quantidade de tempo que o paciente levaria para usar a prescrição, considerando que a medicação seja usada corretamente, é outra maneira de colocar a validade do medicamento sólido manipulado (THOMPSON, 2006).

No entanto, devido à falta de literatura relacionada à estabilidade de fármacos, como determinar o prazo de validade destes medicamentos? A grande maioria dos medicamentos sólidos manipulados são de fármacos associados e assim, é relativamente comum ocorrer o escurecimento destas preparações, demonstrando que houve uma reação entre os ativos ou entre ativos e excipientes pois, mesmo sendo o excipiente considerado inerte, ele pode reagir com alguns fármacos, chegando a modificar sua biodisponibilidade. Biodisponibilidade significa a medição da velocidade e quantidade total da droga que chega a circulação a partir de uma forma farmacêutica administrada (REMINGTON, 1995)

Em estudos realizados por nossa Equipe de trabalho, utilizando a análise Térmica para verificação de interações entre os fármacos Ciclobenzaprina (C), potente relaxante muscular que atua no sistema nervoso central a nível cerebral, Prednisona (P), glicocorticóide com propriedades antiinflamatórias e imunossupressivas, Meloxicam (M), um

potente antiinflamatório mono-esteroidal, derivado dos oxicanos e seletivo para isoenzima COX-2 e a Diacereína (D), utilizada no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite, verificou-se que a ciclobenzaprina como fármaco isolado demonstrou uma degradação após aquecimento de apenas 5,68%. No entanto, quando associada a prednisona, a diacereína e ao meloxicam ela degradou aproximadamente 68,59%, 57,38% e 53,09%, demonstrando que existe a formação de misturas eutéticas entre estes fármacos de forma a aumentar ainda mais a possível instabilidade da preparação quando estes medicamentos estão associados (VASCONELLOS, 2006). Assim sendo, associações de ativos em uma mesma forma farmacêutica que é uma das vantagens da Farmácia Magistral, pode se tornar uma desvantagem quando não existe segurança na sua manipulação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000. Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20015&word=>. Acesso em: 17/09/2006.
- AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estabelece os critérios que devem ser obtidos para o fracionamento de medicamentos. Resolução RDC nº 135, DE 18 DE MAIO DE 2005. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de setembro de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 16/09/2006.
- ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN, Loyd V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- FERREIRA, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.
- FORD, J.L, Brown MW, Hunt PB. A note on the contamination of eye-drops following use by hospital out-patients. J. Clin. Hosp. Pharm (10) 203-209, 1985.
- Pharmacopeial Fórum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1998; 24:43-56.
- REMINGTON, J.P. Farmácia, ed. 17, Buenos Aires: Panamericana, 1995, v. 2.
- THOMPSON Judith, E. A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 37-45.
- VASCONELLOS, P. B. Estudo Termoanalítico e Cromatográfico de fármacos anti-reumáticos freqüentemente manipulados pelo setor magistral. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006. Tese de Mestrado.