

ANÁLISE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DA FLUOXETINA

ANALYSIS OF FLUOXETINE QUALITY CONTROL ANALYTICAL METHODS

Émilly Stefany Barbosa Rodrigues¹
Ingride Santos de Santana²
Laís Galindo Carvalho dos Santos³
Maria Isabel Barreto Santos⁴
Cristiane Metzker Santana de Oliveira⁵

RESUMO: A depressão está atualmente entre as doenças mais prevalentes do planeta, interferindo drasticamente na qualidade de vida dos indivíduos. A fluoxetina vem sendo usada amplamente e por este motivo, metodologias de análise para controle e qualidade vem sendo exploradas, a determinação dos níveis de concentração do fármaco nos fluidos biológicos é de suma importância para o estabelecimento de padrões seguros de concentração e de administração, além de contribuir para o aprofundamento dos estudos sobre a farmacodinâmica do medicamento, o presente estudo é fruto de pesquisa bibliográfica explorativa e posteriormente qualitativa, por meio de um processo de busca das evidências científicas produzidas entre o período de 2012 e 2022, utilizando as plataformas BIREME/LILAC e PUBMED, foram identificados apenas 150 produções que tratam das metodologias de determinação de qualidade voltadas a fluoxetina, sendo elencados apenas 15 artigos que embasam o presente estudo. O estudo resulta na evidência que são as metodologias de separação, as mais adequadas e exploradas no meio acadêmico, sendo mais relevante a cromatografia, possuindo aplicabilidade e eficácia em fluidos biológicos.

1167

Palavras-chave: Fluoxetina. Controle de qualidade. Metodologia. Cromatografia.

ABSTRACT: Depression is currently among the most prevalent diseases on the planet, drastically interfering with the quality of life of individuals. Fluoxetine has been widely used and for this reason, analysis methodologies for control and quality have been explored, the determination of drug concentration levels in biological fluids is of paramount importance for the establishment of safe standards of concentration and administration, in addition to In order to contribute to the deepening of studies on the pharmacodynamics of the drug, the present study is the result of an exploratory and later qualitative bibliographic research, through a process of searching for the scientific evidence produced between the period 2012 and 2022, using the BIREME/ LILAC and PUBMED, only 150 productions were identified that deal with quality determination methodologies aimed at fluoxetine, with only 15 articles being listed that support the present study. The study results in evidence that the separation methodologies are the most appropriate and explored in the academic environment, with chromatography being more relevant, having applicability and effectiveness in biological fluids.

Keywords: Fluoxetine. Quality control. Methodology. chromatography.

¹Graduanda em Farmácia Universidade Salvador-Unifacs

²Graduanda em Farmácia Universidade Salvador-Unifacs

³Graduanda em Farmácia Universidade Salvador-Unifacs

⁴Graduanda em Farmácia Universidade Salvador-Unifacs.

⁵Mestre em Ciência Farmacêutica, pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) Docente na Universidade Salvador (UNIFACS) Universidade Salvador-Unifacs Farmacêutica, pela Universidade Federal da Bahia

INTRODUÇÃO

A depressão está atualmente entre as doenças mais prevalentes do planeta, interferindo drasticamente na qualidade de vida dos indivíduos. Os medicamentos antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina -ISRS, são bastante eficazes com poucos problemas de aceitação e extremamente seguros para uso, sendo integrantes da linha da frente no tratamento antidepressivo. Segundo a agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA em 2006, os medicamentos ISRS, nos quais a fluoxetina se encontra, são definidos como promotores de serotonina na fenda sináptica, dessa forma, podendo justificar seu efeito antidepressivo. (FREGONEZI-NERY ET. AL, 2017).

A fluoxetina vem sendo usada amplamente e por este motivo, metodologias de análise para controle e qualidade vem sendo exploradas, a determinação dos níveis de concentração do fármaco nos fluidos biológicos é de suma importância para o estabelecimento de padrões seguros de concentração e de administração, além de contribuir para o aprofundamento dos estudos sobre a farmacodinâmica do medicamento.

Das diversas formas de determinação do cloridrato de Fluoxetina destacam-se a Espectrofotometria; Eletroforese Capilar e a cromatografia, sendo a última mais indicada para determinação em fluidos biológicos, diante disso, questiona-se a cercadas evidências bibliográficas existentes ou produzidas nos últimos 10 anos que evidenciem os avanços nos estudos acerca dos métodos analíticos de controle e qualidade de fluoxetina?

A pesquisa se justifica pela necessidade constante da atualização do conhecimento existente sobre tais substâncias, alinhando-as com as mais recentes concepções sobre o tema, mediante a este, foi desenvolvida pesquisa bibliográfica de caráter exploratório, que deu origem a um estudo de revisão sistemática da literatura produzida nos últimos 10 anos.

Neste ínterim, foi desenvolvido o processo de busca das evidências científicas produzidas entre o período de 2012 e 2022, utilizando as plataformas BIREME/LILAC e PUBMED, não havendo retorno maior que 10 produções somadas para o período, a plataforma Google Acadêmico foi utilizada, com os termos “métodos analíticos de controle e qualidade de fluoxetina”, retornando um total de 831 resultados, mediante a atenta leitura dos enunciados e resumos, foram identificados apenas 150 produções de diversas instituições que tratam das metodologias voltadas a fluoxetina, todavia, estas não se limitam a artigos de evidência científica, seguindo para a segunda revisão dos resultados obtidos, caracterizada pela separação dos resultados apenas 50 das produções tratavam-se

de artigos científicos, com a leitura atenta dos conteúdos foi observada a relevância e atribuição dos aspectos qualitativos de cada um, sendo elencados apenas 15 artigos que embasam o presente estudo.

1. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Apresentar com base na literatura as mais recentes atualizações em âmbito nacional e internacional, sobre os métodos analíticos de controle e qualidade de fluoxetina

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar o uso da fluoxetina;
- Elencar e caracterizar as metodologias de análise existentes
- Apresentar a metodologia mais utilizada e considerada adequada com base nas evidências elencadas.

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa é fruto de uma revisão sistemática da literatura disponível sobre o tema, sendo classificada como uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório, de forma sucinta, este tipo de pesquisa pode ser definida por GIL (2008) de forma simplificada, como o tipo de pesquisa que utiliza por base livros e artigos científicos, com o intuito de explorar uma situação ou fenômeno. Neste caso foi estabelecido como problema principal desta pesquisa, qual a metodologia de análise e controle da qualidade de fluoxetina tem se apresentado mais eficaz ou mais utilizada para determinação de níveis de concentração e padronização de dosagens para uso seguro?

Desta forma, diante da proposição do tema a ser explorado, iniciou-se a busca por evidências bibliográficas presentes em artigos e outras produções acadêmicas entre os anos de 2012 a 2022, objetivando elencar o conhecimento obtido sobre o tema nos últimos 10 anos, utilizando os seguintes termos “métodos de análise e controle de qualidade da fluoxetina”; “controle de fluoxetina” e “métodos

de controle e qualidade da fluoxetina”, além da farmacopeia brasileira mais recente. Para todas as pesquisas realizadas nos bancos de dados, os resultados foram submetidos a leitura atenta de seus enunciados, realizando a seleção inicial dos estudos, seguido da leitura atenta dos resumos e posteriormente com a leitura das produções integralmente, descartando as leituras que não se adequavam aos objetivos da pesquisa.

As pesquisas foram conduzidas nas plataformas BIREME/LILAC'S, PUBMED e Google Acadêmico. A plataforma BIREME/LILAC's retornou ao todo 125 resultados, todavia apenas 3 foram selecionados para embasar a pesquisa; a plataforma PUBMED não retornou nenhum resultado para o período ou termos utilizados; a plataforma Google Acadêmico, dada sua abrangência retornou mais de

3.000 resultados, todavia, a aplicação dos três níveis de teste citados para a seleção, restando apenas 12 artigos que compuseram a fundamentação teórica e forneceram os dados necessários para a presente pesquisa.

Mediante a leitura atenta das evidências científicas selecionadas, observou-se a apresentação do uso relevante de 3 metodologias de análise da fluoxetina, sendo 2 de separação como a cromatografia e eletroforese capilar e 1 metodologia de análise espectroscópica, foi identificada a presença de 7 produções que apresentam experimentos realizados contendo dados e evidências para subsidiar a análise da eficácia das metodologias pesquisadas, conforme o quadro a seguir apresenta em síntese as principais evidências encontradas na revisão da literatura analisada.

Quadro 1 – Síntese de evidências encontradas em levantamento bibliográfico.

Autores(Ano)	Método de análise	Realizou Experimento?	Eficácia em Fluido Biológico
CARLINI ET. AL.(2012)	Espectrofotometria	Não	Não
MARTINI(2013)	Espectrofotometria	Sim	Não
RICACHENEVSKY ET. AL.(2015)	Espectrofotometria	Sim	Não
FREGONEZI-NERY ET. AL.(2017)	Cromatografia	Não	Sim
SIMÕES(2013)	Cromatografia	Não	Sim
TÚMEO; GABRIEL; WAGNER(2019)	Cromatografia	Sim	Sim

NAZÁRIO(2013)	Cromatografia	Não	Sim
CATAI(2012)	Eletroforese Capilar	Sim	Não
CATAI ET. AL.(2013)	Eletroforese Capilar	Não	Não
CASTRO(2014)	Cromatografia	Não	Sim
MULLER(2018)	Cromatografia	Sim	Sim
SILVA ET. AL.(2015)	Eletroforese Capilar, Cromatografia e Espectrofotometria	Não	Sim/Não
MOURA; MOITA(2012)	Eletroforese Capilar	Sim	Sim
JOROSKI(2017)	Eletroforese Capilar	Não	Não
WAGNER(2015)	Cromatografia e Espectrofotometria	Sim	Sim/Não

3.RESULTADO E DISCUSSÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA em 2006, os medicamentos ISRS, nos quais a Fluoxetina se encontra, são definidos como promotores de Serotonina na fenda sináptica, dessa forma, podendo justificar seu efeito antidepressivo. O cloridrato de Fluoxetina por sua vez, auxilia na seguridade e na tolerância de antidepressivos, representando uma melhora significativa. (CARLINI ET AL, 2012).

Surgindo como resultado de pesquisas para encontrar substâncias tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos no ano de 1972 nos Estados Unidos. Afluoxetina, mesmo sendo vista como um protótipo dos ISRS, vem sendo usada amplamente em diversos seguimentos desde 1984, não apenas no tratamento de depressão, havendo diversos estudos que apresentam o uso do fármaco no tratamento de doenças psíquicas e até no tratamento da obesidade, por este motivo, metodologias de análise para controle e qualidade, vem sendo desenvolvidas e estudadas para auxiliar no estabelecimento de padrões específicos para o uso da substância em cada uma das possibilidades de administração.

A determinação dos níveis de concentração do fármaco nos fluidos biológicos é de suma importância para estabelecimento de quantidades seguras de concentração e de administração, além de contribuir para o aprofundamento dos estudos sobre a farmacodinâmica do medicamento (RICACHENEVSKY ET AL, 2015). A demais pela expansão dos estudos sobre as indicações do uso da

fluoxetina, a necessidade de estabelecer procedimentos adequados de controle e análise se torna mais imperiosa.

A seguir de acordo, com a literatura será realizada uma breve revisão dos principais procedimentos de aferição e análise da concentração de fluoxetina, com o intuito de apresentar vantagens e desvantagens com base nos referenciais analisados.

4. ESPECTROFOTOMETRIA

A espectrofotometria é um método de análise, da taxa de absorção da luz em uma solução através da intensidade de um feixe de luz ao atravessar uma amostra da solução. Assumindo por princípio básico, que cada composto pode absorver ou transmitir luz em uma determinada amplitude de comprimento de onda, podendo ser utilizada para medir a quantidade de uma substância química conhecida, sendo amplamente utilizada em diversas áreas. (MARTINI, 2013).

Cleber Ricachenevsky Et. Al. (2015), conduziu estudos com base na literatura de RAGGI Et. Al. (1998), para determinar a concentração de fluoxetina em uma solução de comprimidos da medicação, sendo utilizados vários níveis de concentração como expostos na tabela 1, Segundo Ricachenevsky Et. Al. (2015) a obtenção da “curva analítica foi obtida em triplicada, fixando-se a excitação em 230nm e a emissão em 290nm. O intervalo de concentração avaliado foi de 50 a 500mg mL⁻¹.” (RICACHENEVSKY ET. AL; 2015, p. 2). Os estudos apresentam que quanto maior for a concentração de fluoxetina na solução, o comprimento da onda será menor, podendo ser observada a mesma situação no espectro de fluorescência.

Segundo o mesmo autor em estudo realizado com a mesma técnica de análise e concentração, o mesmo conclui que a metodologia de espectrofotometria, pode ser utilizada com efetividade em concentrações alcalinas, não possuindo grande eficiência em fluidos biológicos.

Tabela 1 – Volumes necessários e concentrações (C) de cloridrato de fluoxetina, utilizadas para a construção da curva analítica

C (ng/mL)	Volumes (solução/metanol)
50	0,1ml/1,9ml
100	0,2ml/1,8ml
250	0,5ml/1,5ml
400	0,8ml/1,2ml
500	1,0ml/1,0ml

Fonte: (RICACHENEVSKY ET. AL; 2015, P. 2).

4.1 ELETROFORESE CAPILAR

A eletroforese capilar, é uma técnica relativamente nova que vem ganhando espaço nos laboratórios, para determinar a presença de adulterantes em formulações, sendo considerada uma das metodologias de analíticas que apresenta alto poder de separação e resolução, rápido tempo de análise, baixo consumo de reagentes e de amostras tornando a técnica mais atrativa para investigações. (CATAI, 2012.) Com base nos estudos desenvolvidos pela mesma pesquisadora em 2012, a mesma descreve em detalhes o processo e as separações obtidas:

As separações foram obtidas empregando capilares de sílica fundida com diâmetro interno de 75 μ m e comprimento de 45 cm (40 cm até o detector), recobertos com camada de poliimida (Eberline Instruments). Antes de cada análise o capilar era submetido a lavagem com solução de NaOH 0,1 mol/L (100 psi, 0,6 minutos), água (100 psi, 1,2 minutos) e a solução tampão de operação (100 psi, 0,5 minutos). As amostras eram introduzidas no capilar por injeção hidrodinâmica (0,8 psi, durante 5 segundos). A avaliação da enantioseparação dos fármacos estudados foi feita através do fator de separação, α , calculado pela razão entre os tempos de migração de cada enantiômero.(CATAI,2012, p. 13).

A metodologia de eletroforese, entretanto apresenta, segundo estudos recentes, pouca eficácia na separação de substâncias presentes em fluidos biológicos como o sangue, impossibilitando que seja constatado, em valores exatos a volumetria da concentração de substâncias presentes nos fluidos, segundo os estudos de Marlene Fregonezi-Nery ET. AL. (2017).

1173

4.2 CROMATOGRAFIA

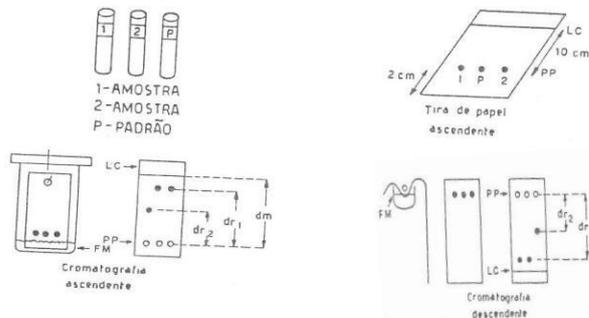
De acordo com a farmacopeia brasileira, a cromatografia consiste em:

Consiste no sistema cromatográfico em que a separação dos componentes de uma mistura ocorre através da migração diferencial sobre uma fase estacionária composta por uma fina camada de adsorvente aplicado sobre um suporte plano, o qual pode ser constituído de diversos materiais tais como vidro, alumínio ou poliéster. A fase móvel por sua vez é constituída por diversas misturas de solventes e permanece no interior de um recipiente ou cuba de material transparente e inerte, geralmente vidro, permanecendo vedada, onde se deposita a cromatoplaça em posição vertical sob uma atmosfera saturada da fase móvel. (ANVISA, 2019, p.145).

Segundo CATAI(2012), dentre as técnicas de separação de substâncias as metodologias de cromatografia se destacam pelo seu alto poder de separação e sua melhor adaptabilidade aos fluidos biológicos, sendo amplamente difundida no meio científico, por sua simplicidade e variabilidade de aplicações, como Cromatografia Líquida de Alta Eficiência(HPLC) considerada a mais sensível e satisfatória em seus resultados, podendo ser identificadas substâncias não voláteis, termicamente lábeis ou altamente polares,

possibilitando a identificação e quantificação de substância em uma formulação, a figura 1 apresenta uma reprodução de dois tipos de cromatografia utilizados em experimentos com fluoxetina.

Figura 1 – Reprodução de tipos de cromatografia, segundo a farmacopeia brasileira.



Fonte: ANVSA, 2019.

4.3 ANÁLISE GERAL DAS EVIDÊNCIAS EM LITERATURA

Evidencia-se na análise das produções selecionadas entre o período de 2012 a 2022, fica evidente a expansão dos estudos sobre a metodologia de cromatografia e suas variações em diferentes formas, bem como o uso da fluoxetina em diversas situações como emagrecimento e tratamento de acidentes vasculares cerebrais – AVC's e etc.

Não sendo encontrados muitos estudos sobre as demais metodologias voltadas a sua utilização em fluidos biológicos, sendo mais utilizadas na verificação de adulterações nas formulações existentes e comprimidos, em principal foi observado com base nas evidências que 8 das produções possuem como foco a exploração da metodologia de Cromatografia, apresentando esta eficácia em todas as análises realizadas em fluido biológico, além disso, a metodologia é aplicável a diversos fármacos possuindo versatilidade e etapas simplificadas para o resultado.

A Eletroforese Capilar, é o segundo procedimento mais utilizado, sendo semelhante a metodologia de Cromatografia atuando na separação das substâncias presentes em uma preparação concentrada, todavia não apresentando eficácia em fluido biológico em mais de um estudo dentre os analisados.

Por fim a Espectrofotometria, foi a metodologia de análise que menos apresenta estudos no período não sendo aplicável a fluidos biológicos, em nenhuma de suas variações de aplicação, além de necessitar de processos de pré-análise e aparelhagens mais complexas que as demais metodologias, todavia a metodologia também apresenta uma versatilidade maior, podendo ser realizada em diversas situações e soluções possibilitando resultados mais

precisos.

CONCLUSÃO

Com base nas análises dos referenciais teóricos elencados, foi possível observar que as metodologias de análise e controle da fluoxetina tem se aprimorado nos últimos 10 anos, bem como as indicações de uso do fármaco, ressalta-se que aplicabilidade das metodologias em fluidos biológicos, merece maior atenção, visto que os estudos apresentam a necessidade evidente de aferir e definir níveis adequados de concentração do medicamento, evitando potenciais efeitos colaterais mais graves, como a dependência do medicamento.

Por fim, fica evidente que a metodologia mais adequada, utilizada e explorada segundo as evidências científicas, são as metodologias de separação, sendo mais relevante a cromatografia, possuindo aplicabilidade e eficácia em fluidos biológicos.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6^a ed., 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 166, Brasília, 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-1.pdf/@@download/file/VOLUME%201%20-%20FB6.pdf>>. Acesso em: 01 Set. 2022.

1175

CATAI, Ana Paula Formenton. Avaliação das técnicas de microextração e eletroforese capilar em meio não aquoso (NACE) para determinação de antidepressivos em amostras de plasma para fins de monitorização terapêutica, Tese (Doutorado em Química) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2012. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59138/tde-12032012-083032/en.php>>. Acesso em: 01 Set. 2022.

CATAI, Ana Paula F. et al. Avaliação da extração sortiva da barra de agitação e microextração por sorvente embalado para determinação de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina em amostra de plasma por eletroforese capilar não aquosa. Revista da Sociedade Brasileira de Química, v. 24, n. 10, 2013, pp. 1635-1641. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbchs/a/QWNNPTW7TjNLCSxvsTWJW5Q/abstract/?lang=en#ModalArticles>>. Acesso em: 01 de Set. 2022.

FREGONEZI-NERY, Marlene Maria. Et. Al. Validação de métodos para determinação de fluoxetina em cápsulas, Rev. Quim. Nova, N^o 7, V. 31, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/fZDLPtnQmtbXFzTcH5jPjSP/?lang=pt>>. Acesso em: 01 Set. 2022.

NAZÁRIO, Carlos Eduardo Domingues. Desenvolvimento e caracterização de materiais baseados em sílica com aplicabilidade em extração em fase sólida e cromatografia líquida de ultra alta eficiência. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, University of São Paulo, 2013. Disponível em: <[10.11606/T.75.2013.tde-23042013-104509](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/101606/T.75.2013.tde-23042013-104509)>. Acesso em: 04 Set. 2022.

RICACHENEVSKY, Cleber. Et. Al. Dosagem Experimental De Cloridrato De Fluoxetina Utilizando Espectroscopia De Fluorescência, XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação, Universidade do Vale do Paraíba, 2016. Disponível em:<<https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistatecnologiaetendenciasarticle/view/2303>>. Acesso em: 02 Set. 2022.

RICACHENEVSKY, Cleber. Et. Al. Determinação De Cloridrato De Fluoxetina Em Medicamentos Por Espectroscopia Vibracional No Infravermelho Com Transformada De Fourier, Revista Tecnologia e Tendências, ano 11, nº 1, jan./jun, NovoHamburgo, 2020. Disponível em:<<https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistatecnologiaetendenciasarticle/view/2302>>. Acesso em: 02 Set. 2022.

SIMÕES, Bianca R. L. Quantificação de carbamazepina, fluoxetina e seus metabólitos principais em leite materno por injeção direta de amostra utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. Tese de Mestrado, Instituto de Química de São Carlos, University of São Paulo, 2013. Disponível em:<<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/6277/5332.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 04 Set. 2022.

TUMEO, F. C.; GABRIEL, M. M.; WAGNER, R. PREPARO DE PADRÃO SECUNDÁRIO DE FLUOXETINA. Cadernos da Escola de Saúde, v. 18, n. 1, p. 67- 80, 9 maio 2019. Disponível em:<<https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/3850>>. Acesso em: 05 Set. 2022.