



COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS POR
ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO

COMPARISON BETWEEN INDUSTRIALIZED AND MANIPULATED IVERMECTIN LEVELS USING
ABSORPTION SPECTROPHOTOMETRY

Jasmine Garcia Figueiredo¹, Maria Amélia Albergaria Estrela²

Submetido em: 18/05/2021

e25321

Aprovado em: 08/06/2021

RESUMO

A ivermectina é um potente antiparasitário que, por já possuir atividade contra uma ampla quantidade de vírus, teve destaque no ano de 2020 como um medicamento com potencial eficácia para o tratamento da Covid-2019. O trabalho publicado por Caly (2020) alavancou o uso *off-label* de ivermectina pela população por mostrar o resultado do medicamento de um teste feito com células in vitro infectadas com o vírus SARS-CoV-2 isolado. O presente trabalho teve por objetivo quantificar o teor de ivermectina em medicamentos manipulados e industrializados, comparando os resultados com o valor indicado no rótulo. Por não possuir um método já pré-estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, o doseamento foi feito segundo a metodologia adaptada de Costa e Pereira Netto (2019), utilizando o método de espectrofotometria no UV/VIS, que é preconizado pela Agência Reguladora para quantificação de substâncias. Os resultados demonstraram que quatro das seis amostras analisadas não estavam dentro dos parâmetros exigidos pela agência reguladora americana em relação ao teor de princípio ativo. Pretende-se destacar a importância do controle de qualidade dos medicamentos, além de alertar dos possíveis riscos à saúde associados à administração de medicamentos cuja indicação diverge do que consta na bula.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus. Ivermectina. Antiparasitário. Teor. Medicamentos Magistrais.

ABSTRACT

Ivermectin is a potent antiparasitic which has activity against a large amount of viroses and was highlighted in 2020 as a drug with potential effectiveness for the treatment of Covid-2019. The work published by Caly (2020) leveraged the off-label use of ivermectin by the population by showing the drug from a test done with cells in vitro infected with the SARS-CoV-2 virus isolated. The present study aimed to quantify the content of ivermectin in manipulated and industrialized drugs, comparing the results with the value indicated on the label. As it does not have a method already pre-established by the Brazilian Pharmacopoeia, the dosage was performed according to the methodology adapted by Costa and Pereira Netto (2019), using the spectrophotometry method in UV / VIS, which is recommended by the Regulatory Agency for the quantification of substances. The results showed that four of the six analyzed were not within the parameters required by the American regulatory agency in relation to the active ingredient content. It is intended to highlight the importance of quality control of medications in addition to warning of possible health risks associated with the administration of medications which indication differs from what appears in the package insert.

KEYWORDS: Coronavirus. Ivermectin. Antiparasitic. Content. Manipulated Drugs.

¹ Especialização em andamento em Pós-Graduação em Farmacologia Clínica. UNICEPLAC - Centro Universitário -

² Mestrado (2004) e Doutorado (2010) em Química Analítica pela Universidade de Brasília e Especialização (2011) em Vigilância Sanitária pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Professora titular e representante do corpo docente da Comissão Própria de Avaliação do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

1 INTRODUÇÃO

A Covid-2019 é uma doença sistêmica que surgiu em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, que afeta principalmente o trato respiratório inferior se manifestando em humanos em forma de pneumonia. A maioria dos pacientes podem apresentar sintomas leves de tosse seca, dor de garganta e febre. No entanto, alguns podem apresentar complicações fatais como pneumonia grave e síndrome respiratória grave aguda, sendo declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional e classificada como Pandemia, não possuindo até meados de 2020 vacina ou tratamento disponível.¹

Atualmente, mesmo já possuindo profilaxia (vacinas) para a Covid-2019, a imunização ainda não é acessível a toda a população. Além disso, já é esperado que o vírus sofra naturalmente mutações, o que resulta no surgimento das variantes, assim como no SARS-CoV-2.² Li e Clercq³ elucidam como é necessário considerar as estratégias terapêuticas já existentes a fim de prevenir novas infecções. Muitas opções são levadas em consideração para controle e prevenção, como: anticorpos monoclonais, terapias baseadas em peptídeos, terapias de interferon, vacinas, medicamentos com moléculas pequenas, pode se usar agentes antivirais já existentes aprovados ou em desenvolvimento para tratar outros vírus como HIV, hepatite B e A que até mesmo já foram usados como possíveis tratamentos para SARS e MERS anteriormente e podendo ser utilizado como uma alternativa terapêutica para Covid-2019.

Na procura por um medicamento com potencial eficácia para o tratamento da Covid-2019, a ivermectina conseguiu se destacar por já possuir atividade contra uma ampla quantidade de vírus. O trabalho publicado por Caly, Druce, Catton, Jans, Wagstaff⁴ alavancou o uso *off-label* de ivermectina pela população por mostrar o resultado de um teste feito com células in vitro infectadas com o vírus SARS-CoV-2 isolado.

O aumento do número de medicamentos manipulados resulta numa preocupação com a qualidade desses produtos. O controle de qualidade é uma ferramenta indispensável na qualidade do medicamento; pois apresenta um alto custo, necessidade de adequação de área física, aquisição de equipamentos e treinamento contínuo de pessoas. Estas características dificultam a execução do controle de qualidade nas farmácias de manipulação, que em muitos casos não dispõem de recursos suficientes para execução, o que leva a um questionamento a respeito da qualidade dos produtos manipulados quando comparados ao das grandes indústrias.⁵

Todos os medicamentos devem ser produzidos, segundo as recomendações da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, e os manipulados devem seguir as técnicas para garantir a concentração correta de insumo e homogeneização do fármaco com excipientes.⁶

Devido à grande demanda por ivermectina, o presente trabalho buscou quantificar o teor desse fármaco em medicamentos manipulados e industrializados, por meio de espectrofotometria de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

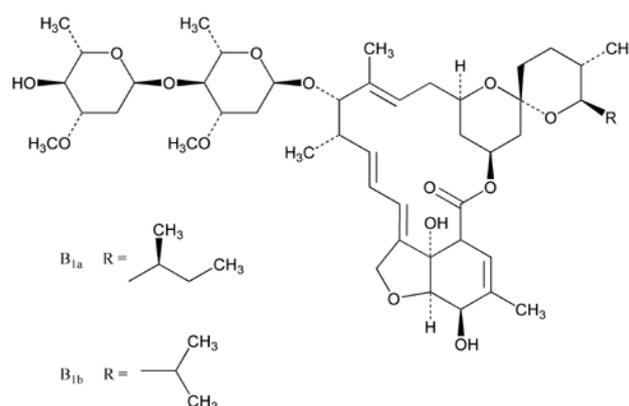
absorção, método descrito na literatura, já que a substância não possui um método próprio estabelecido pela Farmacopeia Brasileira de quantificação para controle de qualidade. Os resultados obtidos serão comparados, industrial e manipulado, além da comparação com o valor indicado no rótulo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O novo coronavírus, primeiramente chamado de 2019 n-CoV e posteriormente chamando pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo nome oficial de Covid-2019, foi identificado primeiramente em Whuan, China, em um mercado de frutos do mar, e surgiu pela terceira vez em várias décadas cruzando espécies e infectando populações humanas.⁷ Pertencente à família dos vírus causadores de doenças respiratórias, podendo causar pneumonia grave, está intimamente relacionado a síndrome respiratória grave aguda (SARS) e a síndrome respiratória do oriente médio (MERS), responsáveis pelos dois surtos anteriores.⁸

Devido a sua alta taxa de transmissão, em 10 de fevereiro de 2020, a Covid-2019, já estava presente em 25 países e quatro continentes com mais de 40.000 casos confirmados e com risco de mortalidade de aproximadamente 2%.³ Em 11 de março de 2020 foi decretado pela OMS o estado de pandemia, e em 20 de maio de 2021 a Covid-2019 computava cerca de 164.523.894 casos confirmados, 3.412.032 mortes e 1.407.945.776 doses de vacinas administradas.⁹

Figura 1 – Fórmula estrutural da Ivermectina



Fonte: Farmacopeia Americana.¹⁰

A ivermectina é um derivado semissintético da avermectina constituída por uma mistura de homólogos (B1a e B1b)¹¹, consiste em um pó esbranquiçado, inodoro com alta lipossolubilidade e pouca solubilidade em solução aquosa.¹² É um antiparasitário muito usado pela medicina veterinária devido ao seu amplo espectro, alta eficácia e ampla margem de segurança; sua primeira formulação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

destinada ao homem foi em 1987 pela Merk Laboratórios, com dados suficientes para uso contra oncocercose e desde então é usada como tratamento para filariose, ascaridíase, escabiose e pediculose; considerado um medicamento excepcionalmente potente com dosagens eficazes em níveis mais baixos quando comparado a outros medicamentos.¹³

Com o mecanismo de ação de imobilizar parasitas, induzindo a paralisia tônica da musculatura por meio da ativação de canais de Cl⁻.¹² A ivermectina possui meia-vida plasmática de 22 a 28 horas, com metabolização hepática, e dosagem recomendada de acordo com a patologia a ser tratada. Para filariose, ascaridíase, escabiose e pediculose é usada uma dosagem de aproximadamente 200mcg por cada kg de peso corporal. Já para oncocercose, a dosagem recomendada é de aproximadamente 150 mcg/kg, não devendo ser administrada em crianças com menos de 15kg.¹⁴

De acordo com um trabalho publicado por Caly, Druce, Catton, Jans, Wagstaff³, um teste feito para testar a atividade antiviral da ivermectina em células in vitro infectadas com o vírus isolado SARS-CoV-2, mostrou que em 24h houve uma redução de 93% do RNA viral presente nas amostras tratadas com ivermectina, e após 48h esse efeito aumentou para uma redução de cerca de 5000 vezes do RNA viral, resultando na perda efetiva de praticamente todo o material genético.

Após a publicação do estudo que apresenta os resultados do teste in vitro³, alguns países da América Latina, como Bolívia, Peru e principalmente o Brasil, autorizaram o uso da ivermectina como um tratamento da Covid-2019. Agências reguladoras como: *Food and Drug Administration* (FDA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas* (DIGIMED), após a divulgação, ficaram preocupadas com o uso em larga escala do medicamento pela população.¹⁵

As farmácias magistrais tiveram uma rápida expansão, o aumento da quantidade de medicamento manipulados dispensados no Brasil resultou em uma apreensão com relação a qualidade desses produtos.⁵ Baracat, Montanher, Kubacki, Martinez, Zonta, Duarte et al.¹⁶ afirmam que os pacientes podem correr riscos caso os requisitos mínimos de segurança, qualidade e eficácia não sejam cumpridas. Os desvios de qualidade mais comuns estão relacionados a quantidade de princípio ativo, falta de análise da matéria prima e até mesmo problemas no processo de homogeneização dos excipientes. Esses desvios podem levar a variação na uniformidade do conteúdo final, influenciando nos parâmetros farmacotécnicos das formas farmacêuticas.

As vantagens dos medicamentos manipulados se baseiam na possibilidade de uma posologia personalizada ao paciente, manipulação de associações medicamentosas, substituição de algum componente da formulação, adequações de preparações para o uso pediátrico e manutenção de medicamentos que saem de fabricação por laboratórios, com preços mais acessíveis aos medicamentos industrializados.¹⁷

Dentre os instrumentos regulatórios e técnicos que asseguram que os medicamentos sejam produzidos de acordo com os padrões de qualidade previamente estabelecidos temos as boas práticas de fabricação (BPF), com o objetivo de minimizar riscos envolvidos na fabricação do



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

medicamento que possam prejudicar sua qualidade, eficácia e segurança.¹⁸ As BPF são normatizadas pelas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), normas da ANVISA com requisitos mínimos para fabricação de medicamentos em farmácias magistrais, RDC nº 67/2007, e para medicamentos fabricados em escala industrial, RDC nº 17/2010.

Atualmente com tantas especulações a respeito e debates sobre o assunto, os estudos sobre a ivermectina ainda carecem de comprovação científica de eficácia, segurança e eficiência para tratamento da Covid-2019. O fato de o medicamento apresentar atividade *in vitro* não quer dizer que seja bem-sucedida *in vivo*. Reações dermatológicas, gástricas, neuromusculares e cardiovasculares estão relacionadas aos efeitos colaterais da ivermectina, e o seu uso em pacientes com patologias neurológicas, musculares e miocárdicas devem ser analisadas com cautela.¹⁹

Um estudo realizado por Costa e Pereira Netto¹⁰ em função da grande demanda de produtos à base de ivermectina, buscou desenvolver um método rápido para controle de qualidade capaz de quantificar ivermectina em formulações farmacêutico-veterinárias disponíveis no mercado. Um dos métodos testados pelos pesquisadores foi a espectrofotometria de absorção no UV, técnica escolhida devido a maior facilidade de operação, menor custo, maior produtividade e menor geração de resíduos.

Os espectrofotômetros são espectrômetros que permitem a medida da razão entre as potências de dois feixes, uma exigência para medir a absorbância.²⁰ Segundo Rocha, Teixeira²¹, a espectrofotometria na região UV-VIS, do espectro eletromagnético, é uma das técnicas analíticas mais empregadas, e com grande número de aplicações desenvolvidas. Essa técnica é fundada na lei de Lambert-Beer, que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido, líquido ou gasoso; nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Foram analisados comprimidos de 6mg de ivermectina de 3 marcas de indústrias farmacêuticas diferentes e cápsulas de 6 mg ivermectina de 3 farmácias magistrais diferentes. As amostras foram adquiridas em drogarias e farmácias magistrais locais, e armazenadas de acordo com as recomendações do fabricante, em local seco e arejado, até serem analisadas no laboratório de química e bioquímica do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Gama.

A determinação de ivermectina foi realizada por espectrofotometria de absorção pelo método da adição padrão, método adaptado de Costa, Pereira Netto¹⁰.

Determinação espectrofotométrica de ivermectina em medicamentos pelo método da adição padrão

Ivermectina foi adquirida da Sigma (pureza $\geq 98\%$). Metanol PA grau analítico foi adquirido da Audaz Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

Os medicamentos (comprimidos ou cápsulas) foram diluídos 100 vezes: foram escolhidos aleatoriamente, pesados e triturados (comprimidos). O pó obtido foi diluído com metanol em um balão volumétrico de 10,00 mL; uma alíquota de 500 µL dessa solução foi transferida para outro balão volumétrico de 5,00 mL e completado com metanol. Esse procedimento foi feito em triplicata, ou seja, para cada marca de medicamento analisado foram escolhidos três comprimidos (ou três cápsulas).

Alíquotas de 0, 300, 600 e 900 µL de solução padrão de Ivermectina 100 mg/L foram adicionadas a 1 mL (1000 µL) das soluções de medicamentos previamente diluídas. Os volumes das soluções foram completados a 10,00 mL, a fim de obter acréscimos de respectivamente, 30,0; 60,0 e 90,0% da concentração esperada de Ivermectina na solução final.

As absorbâncias foram obtidas em espectrofotômetro (Bel UV-M51 UV-Visível) e cubetas de quartzo em comprimento de onda de 246 nm. A partir das curvas de adição padrão determinaram-se as concentrações de ivermectina nos medicamentos manipulados e industriais.

Os resultados obtidos foram comparados com a descrição dada na embalagem, além da comparação entre os medicamentos industriais e os manipulados.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A dosagem do teor de ivermectina em medicamentos não possui um método oficial preconizado pela Farmacopeia Brasileira. No presente trabalho os teores de ivermectina foram obtidos, segundo metodologia adaptada de Costa, Pereira Netto¹⁰, utilizando o método de espectrofotometria no UV/VIS, que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira para quantificação de substâncias.

Todos os cálculos foram realizados em planilhas do Microsoft Office Excel e os resultados das análises são demonstrados no Quadro 1:

Quadro 1 – Resultados obtidos da massa e do teor de ivermectina em cápsulas e comprimidos por meio de espectrofotometria.

Amostra	Massa de ivermectina em 1 cápsula ou comprimido (mg) (média)	Estimativa do desvio padrão (s)	Teor em relação à quantidade declarada no rótulo (%) (média)	Estimativa do desvio padrão (s)
I 1	6,169	0,083	102,81	1,38
I 2	6,812	0,085	113,52	3,65
I 3	5,889	0,100	98,15	2,07
M 1	10,557	1,722	175,95	28,69
M 2	5,042	0,709	84,04	11,82
M 3	4,675	0,070	77,92	1,17

Fonte: Do autor, 2021.

O Quadro 1 mostra os resultados da análise obtidas a partir das curvas de adição padrão para as diferentes marcas dos medicamentos industriais designados I1, I2 e I3, e para os manipulados M1,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

M2 e M3; onde as quantidades foram comparadas com a quantidade declarada no rótulo do medicamento. Todas as curvas de adição padrão apresentaram bons valores de coeficiente de determinação ($R > 0,9928$), com exceção da amostra I1, que apresentou um coeficiente de determinação ($R = 0,8899$).

A Farmacopeia Internacional²² define o mínimo de 95% e o máximo de 102% de ivermectina em relação a substância anidra. Já para os comprimidos, a Farmacopeia Americana¹⁰ estabelece valores de no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade de ivermectina declarada no rótulo, adotando o mesmo parâmetro para cápsulas.

De acordo com resultados obtidos (Quadro 1), entre as três marcas de medicamentos industrializados analisados, duas (I1 e I3) demonstraram estar dentro dos parâmetros estabelecidos pela agência reguladora americana, considerando a estimativa do desvio padrão (s). Já uma amostra (I2) apresentou teor de princípio ativo acima do limite máximo exigido pela Farmacopeia Americana. Em relação às três amostras de medicamentos magistrais analisados, todas demonstraram não conformidade no que diz respeito aos limites máximos e mínimos estabelecidos pela Farmacopeia Internacional. Sendo que, duas (M2 e M3) apresentaram teor abaixo da concentração mínima exigida, e uma (M1), apresentou teor acima do limite máximo recomendado.

O teor é o dado usado para identificar se o paciente está administrando a dose correta do medicamento. A administração de medicamento com concentração superior ao declarado pela fórmula pode causar intoxicação do paciente; e por outro lado, um medicamento com teor de princípio ativo inferior à da concentração especificada pode resultar em uma falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico.²³

O teste t foi aplicado em um nível de confiança de 95% nos resultados obtidos experimentalmente em relação ao indicado no rótulo. Das seis amostras analisadas, três (M1, M3 e I2) apresentaram diferença significativa entre o valor obtido experimentalmente e o valor declarado no rótulo do medicamento, para 95% de confiança. O teste estatístico (teste T) também foi aplicado para comparar a massa média das amostras industriais com as magistrais demonstrando um valor de t calculado menor que o de t tabelado, evidenciando que não houve diferença significativa entre os resultados.

É importante ressaltar que a micropipeta foi devidamente calibrada, e por ser um material utilizado na rotina do laboratório para ensino e pesquisa, foi reservada apenas para realização dos experimentos. O procedimento foi feito em triplicata e apresentou erro médio de $\pm 2,05 \mu\text{L}$, dentro do limite de tolerância do instrumento (0,10 a 15 μL).²⁰

Na quantificação feita por Costa, Pereira Netto¹¹ de ivermectina em medicamentos injetáveis de uso veterinário, por espectrofotometria UV-Vis, com o método de adição padrão. A análise demonstrou coeficientes de variação menores que 1%, e concentrações concordantes e próximas ao valor esperado, sendo necessário, segundo os autores, somente um método capaz de separar ou isolar o princípio ativo, que interferiam na determinação do analito.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

Lourenço, Silva, Yamamoto, Pinto²⁴ determinaram metronidazol (antibiótico e antiparasitário) usando a espectrofotometria e cromatografia, com a solução injetável; o método se demonstrou específico e seletivo para quantificação, apresentando uma linearidade adequada, com bons valores de coeficiente de determinação. As absorbâncias foram proporcionais às concentrações das soluções padrão e na análise estatística (teste t) aplicada não houve diferença significativa entre os resultados por espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Borba, Riekesm Pereira, Stulzer²⁵, buscaram validar o método analítico de quantificação por espectrofotometria de absorção com caverdilol (betabloqueador de terceira geração), comparando com o método de CLAE. Os resultados do doseamento mostraram que as técnicas analisadas no trabalho apresentaram resultados muito próximos, demonstrando que ambos os métodos são exatos na quantificação do caverdilol. Para verificar a exatidão do método analítico, foi utilizado método de adição padrão e aplicado o teste estatístico t demonstrando não haver diferença significativa entre os resultados obtidos; evidenciando que o método espectrofotométrico é equivalente aos demais, tão preciso e exato tanto na forma de matéria prima quanto na forma de comprimidos.

De acordo com a bula da ivermectina, durante o tratamento, podem ocorrer mesmo que raras e consideradas leves, reações adversas como diarreia, náusea, dor abdominal. Mesmo a ivermectina usualmente não atravessando a barreira hematoencefálica devido a sua lipossolubilidade, ainda assim, níveis extremamente baixos podem ser encontrados no cérebro podendo ocorrer reações adversas como: tontura, vertigem, sonolência.¹⁴

No alerta emitido pelo Centro de Informação Sobre Medicamentos (CIM), divulgado pelo Concelho Regional de Farmácia da Bahia (CRF-BA), sobre o risco de neurotoxicidade pela ivermectina no tratamento da Covid-2019, relata que, mesmo o medicamento não atravessando a barreira hematoencefálica em condições normais, pessoas acometidas com o vírus SARS-CoV-2 por se encontrar em um estado de hiperinflamação, tem uma chance maior de aumentar a permeabilidade endotelial, sendo possível o extravasamento de substâncias no SNC, incluindo fármacos presentes no plasma, pela ruptura da integridade da barreira após a resposta inflamatória.¹⁵

Além disto, é possível que altas doses de ivermectina atrelado a um tratamento contínuo, possam levar a casos de hepatotoxicidade devido sua metabolização ser a nível hepático.¹⁴ Muitos fármacos causam elevações assintomáticas de enzimas hepáticas devido a sua farmacodinâmica e metabolização hepática. Por mais que seja rara, a lesão hepática induzida por medicamentos, pode variar sua gravidade desde assintomática até falência do órgão. O tratamento se baseia na interrupção do fármaco e tratamento secundário no caso de possíveis lesões.²⁶

A espectrofotometria de absorção é uma das ferramentas mais úteis para uma análise quantitativa. É um método considerado acessível, de ampla aplicabilidade, fácil utilização e interpretação de resultados, além de oferecer uma boa exatidão.²⁷

Os testes de qualidade são importantes para garantir que os medicamentos sejam produzidos com eficácia comprovada, pois os erros mais comuns acontecem no momento da produção do medicamento, podendo ser associado à pesagem e homogeneização incorreta de princípio ativo.²⁸



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

Contudo, mesmo que o método escolhido para quantificação da ivermectina seja, capaz de apresentar bons resultados, é possível também que ocorram erros sistemáticos na análise como: instrumentais, de método e pessoais. Causados por padrões ou calibrações malfeitas, vidrarias lavadas de forma inadequada ou erros do analista como falta de cuidado, atenção e habilidade.²⁰

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a Farmacopeia Americana, comprimidos (ou cápsulas) de ivermectina devem conter no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da quantidade declarada no rótulo. Das seis amostras analisadas, duas industriais (I1 e I3) estavam dentro dos padrões estabelecidos no quesito teor de princípios ativo em relação à quantidade declarada no rótulo do medicamento, levando em consideração os teores médios obtidos de, respectivamente, 102,81% e 98,15%. Com relação aos testes estatísticos, não houve diferença significativa entre as massas obtidas para os medicamentos industriais e manipulados.

O método de espectrofotometria apresentou uma boa linearidade, com bons valores de coeficiente de determinação ($R > 0,9928$) e teores próximos ao esperado. Os resultados também indicaram que o método escolhido pode ser utilizado para quantificação e controle de qualidade da ivermectina, destacando-se devido à sua rapidez, baixo custo, fácil interpretação e elevada confiabilidade dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*. 2020;76:71-76.
2. Ocorrência de variantes de SARS-CoV-2 nas Américas, 20 de janeiro de 2021. Brasília, D.F.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2021.
3. Li G, Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19:149-150.
4. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;95:202-206.
5. Bonfilio R, Emerick GL, Netto F Júnior R, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2010;34(3):653-664.
6. Carvalho GK, Costa LCG, Alves SF, Nogueira AN. Determinação do teor de fluconazol em cápsulas industriais e magistrais. *Revista Faculdade Montes Belos*. 2014;7(2):47-56.
7. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *The new england journal of medicine*. 2020;382:760-762.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

8. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26:729-734.
9. Coronavirus (COVID-19) Dashboard, [Internet]. Genebra, Suíça: World Health Organization; 2021 [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
10. United States Pharmacopeial. 37^a Ed. Estados Unidos: Maryland; 2014.
11. Costa FM, Pereira AD Netto. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. *Química Nova*. 2012;35(3):616-622.
12. Brunton L, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12^a ed. São Paulo: Artmed; 2012. 1455 p.
13. Canga AG, Pietro AMS, Liébana MJD, Martinez NF, Veja MS, Vieitez JJG. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans - A Mini-review. *The AAPS Journal*. 2008;10(1):42-46.
14. Ivermectina [bula inserida na Internet]. Anápolis: Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda; 2018. [acesso em 2021 maio 20]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=IVERMECTINA>.
15. Alerta nº01/2020-Risco de Neurotoxicidade Causada Pela Ivermectina no Tratamento da Covid-19. [Internet]. Salvador, BA: Concelho Regional de Farmácia; 2020 [acesso em 2021 maio 22] Disponível em: http://www.crf-ba.org.br/site/wp-content/uploads/2020/06/ALERTA-N-01_2020-ivermectina-e-neurotoxicidade.
16. Baracat MM, Montanher CLS, Kubacki AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC, Nery MMF, Gianotto EAS, Georgetti SR, Casagrande R. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de Sinvastatina. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2009;28(3):427-32.
17. Leal AS, Melo FPS, Gomes TCB, Santana AS, Cunha LH, Saiki M. Avaliação da Qualidade da Sinvastatina Comercializada por Farmácias de Manipulação em Belo Horizonte/MG. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2014;2(1):69-74.
18. Vogler M, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha MSS Filho. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2017;5(2):34-41.
19. Farmacêuticos e Uso off label de Ivermectina para tratamento da COVID-19. [Internet]. Cuiabá, MT: Concelho Regional de Farmácia; 2020 [acesso em 2020 nov. 12] Disponível em: http://crfmt.org.br/wp-content/uploads/2020/06/NOTA_IVERMECTINA_22_JUNHO_data.pdf.
20. Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch SR. *Fundamentos de Química Analítica*. 9^a ed. São Paulo: Cengage Learning; 2014. 702, 38, 89p.
21. Rocha FRP, Teixeira LSG. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. *Química Nova*. 2004;27(5):807-812.
22. *International Pharmacopoeia*. World Health Organization. 9^a Ed. Sibéria, Suíça; 2019.
23. Peixoto MM, Santos AF Júnior, Santos CAA, Certité E Júnior. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de santana – BA. *Infarma*, 2005;16(13-14):69-73.
24. Lourenço FR, Silva ACD, Yamamoto RN, Pinto TJA. Validação de método de doseamento e aplicação em estudo de equivalência farmacêutica da solução injetável de metronidazol. *Revista de Ciências Básicas e Aplicadas*. 2010;31(1):47-51.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

COMPARAÇÃO DO TEOR DE IVERMECTINA INDUSTRIALIZADOS E MANIPULADOS
POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO
Jasmine Garcia Figueiredo, Maria Amélia Albergaria Estrela

25. Borba PAA, Riekes MK, Pereira RN, Stulzer HK, Vecchia DD. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de ceverdilol. *Química Nova*. 2013;36(4):582-586.
26. Souza MAC, Guerra LM, Rondina BT, Scalon T, Jorge CC, Paro ND. Lesão hepática e polifarmácia: um relato de caso. *Revista Uningá*. 2020;57(1):047-048.
27. Freitas RF, Soares FD, Fernandes BA, Fernandes NSF, Batista ACA, Eduardo AMLN. Qualidade físico-química de cápsulas de fluoxetina manipuladas em Farmácias de Montes Claros – MG. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2018;16(2):1-8.