

# Investigação de desvios de qualidade em comprimidos de tiamina (vitamina B1) devido à suspeita de ineficácia terapêutica no tratamento de condições neuropsiquiátricas

## Investigation of quality deviation in thiamine (vitamin B1) tablets due to suspect of therapeutic inefficacy in the treatment of neuropsychiatric conditions

Jaqueline Kalleian Eserian\* 

Márcia Lombardo 

### RESUMO

**Introdução:** A suplementação com tiamina em pacientes dependentes de álcool é uma das condutas médicas mais importantes no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e na profilaxia e tratamento de complicações neurológicas mais sérias, sendo também utilizada como adjuvante em quadros neurológicos em pacientes geriátricos. A Vigilância Sanitária de um município de São Paulo solicitou análise de lotes de comprimidos de cloridrato de tiamina devido a queixas técnicas de suspeita de ineficácia terapêutica no tratamento de condições neuropsiquiátricas distintas. **Objetivo:** Verificar se as suspeitas de ineficácia terapêutica da tiamina estavam relacionadas à qualidade dos medicamentos. **Método:** Foram realizadas análises fiscais contemplando ensaios de aspecto, variação de peso, identificação e teor de cloridrato de tiamina, uniformidade de doses unitárias e dissolução. **Resultados:** Não foram encontrados desvios de qualidade nos medicamentos, uma vez que todos os ensaios realizados apresentaram resultados satisfatórios. **Conclusões:** A administração de medicamentos de qualidade é indispensável para a obtenção dos efeitos clínicos esperados. Outros fatores não relacionados à qualidade dos medicamentos, como a adesão dos pacientes ao tratamento e prejuízo da absorção por via oral, podem estar relacionados às queixas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tiamina; Análise Fiscal de Produtos; Controle de Qualidade; Alcoolismo; Doenças do Sistema Nervoso

### ABSTRACT

**Introduction:** Thiamine supplementation for alcohol-dependent patients is one of the most important strategies for treating alcohol withdrawal syndrome and preventing and treating more serious neurological related complications. Also, it is used as adjuvant treatment for neurological conditions in geriatric patients. A municipal sanitary surveillance service from São Paulo requested the analysis of batches of thiamine hydrochloride tablets after complaints of therapeutic inefficacy during treatment of distinct neuropsychiatric conditions. **Objective:** To check if the thiamine therapeutic inefficacy complaints were associated to the medications' quality. **Method:** Fiscal analyses were performed including aspect, weight variation, identification and potency of thiamine hydrochloride, uniformity of unitary doses and dissolution. **Results:** There was no quality deviation in the medications, as all performed assays presented satisfactory results. **Conclusions:** The administration of quality medications is essential for obtaining expected clinical effects. Other factors not associated to the medication quality such as patients' adherence to the treatment and poor oral absorption might be associated to the complaints.

Centro de Medicamentos,  
Cosméticos e Saneantes, Instituto  
Adolfo Lutz (IAL), São Paulo,  
SP, Brasil

\* E-mail: [jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br](mailto:jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br)

Recebido: 04 dez 2018  
Aprovado: 11 fev 2019

**KEYWORDS:** Thiamine; Fiscal Analysis of Products; Quality Control; Alcoholism; Nervous System Diseases



## INTRODUÇÃO

Vitaminas são substâncias essenciais para o funcionamento do organismo humano, contribuindo para seu crescimento e desenvolvimento normais e apresentando um papel importante na manutenção da saúde<sup>1</sup>. As vitaminas podem ser obtidas por meio da alimentação ou de suplementação. Enquanto a deficiência de algumas vitaminas é relacionada ao aparecimento de patologias, altas doses de vitaminas podem ser prejudiciais, devendo ser evitadas<sup>2</sup>.

A tiamina (vitamina B1) é uma das vitaminas mais afetadas pela ingestão de álcool. Quadros de consumo excessivo de álcool estão diretamente associados à falta de tiamina no organismo. A suplementação com tiamina em pacientes dependentes de álcool é uma das condutas médicas mais importantes no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e na profilaxia e tratamento de complicações neurológicas mais sérias, como a síndrome de Wernick-Korsakoff (SWK)<sup>3</sup>.

Alguns estudos sugerem que a tiamina poderia ter efeitos benéficos no tratamento da doença de Alzheimer, uma vez que oferece melhorias na progressão da demência na SWK. Tal hipótese considera que a tiamina teria uma atividade anticolinesterase, o que seria benéfico para pacientes com doença de Alzheimer, já que a memória e certas funções intelectuais são mediadas pela acetilcolina<sup>4</sup>.

A Vigilância Sanitária de um município do estado de São Paulo (SP) solicitou ao Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN/SP) a realização da análise fiscal de dois lotes de comprimidos de cloridrato de tiamina 300 mg distribuídos na rede pública municipal devido à suspeita de ineficácia terapêutica em momentos distintos.

A primeira queixa técnica ocorreu em um Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS-AD III). A ficha de notificação da queixa descrevia: “suspeita de ineficácia da tiamina por observação de piora neurológica em pacientes com síndrome de abstinência alcoólica”.

Já a segunda queixa técnica teve origem em um Ambulatório de Especialidades, sendo que a ficha de notificação da queixa descrevia “suspeita de ineficácia de tiamina por observação de piora neurológica” em uma paciente idosa, sem maior detalhamento do caso.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento do abuso de álcool tem como referência os CAPS-AD. No referido município, os CAPS, juntamente às Unidades Básicas de Saúde (UBS), são a entrada para o atendimento de pacientes na área de Saúde Mental. Já os Ambulatórios de Especialidades são estabelecimentos de saúde municipais que oferecem tratamento médico especializado.

Notificações de queixas técnicas devem ser avaliadas levando em conta o risco sanitário associado, a fim de se planejar ações que

visem sua investigação, como inspeção, coleta, análise fiscal ou até mesmo a adoção de medidas preventivas<sup>5,6</sup>.

Desvios na qualidade de medicamentos podem acarretar em ineficácia terapêutica devido a alterações no produto, que vão desde informações confusas no rótulo ou bula a alterações de parâmetros físico-químicos, biológicos ou em propriedades organolépticas<sup>5,6</sup>.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi verificar, em função das suspeitas de ineficácia terapêutica da tiamina, a qualidade dos medicamentos, por meio da realização de ensaios farmacêuticos.

## MÉTODO

### Amostras

Dois lotes de comprimidos de cloridrato de tiamina 300 mg distribuídos na rede pública de saúde municipal referentes às queixas técnicas de ineficácia terapêutica, coletados pela Vigilância Sanitária.

### Reagentes

Ácido clorídrico, ácido heptano sulfônico e trietilamina (Vetec/ Sigma-Aldrich, Duque de Caxias, Brasil), metanol grau HPLC e ácido fosfórico (Merck, Darmstadt, Alemanha), água ultrapura e destilada (Elgastat Maxima Veolia, Paris, França) e padrão secundário de cloridrato de tiamina.

### Ensaio realizado

#### *Aspecto do produto*

Realizado por inspeção visual com relação à presença de lacre na embalagem e observação de não conformidades nos comprimidos, como rachaduras, partículas estranhas, esfarelamento ou alteração de cor.

#### *Varição de peso dos comprimidos*

Foram avaliados 20 comprimidos quanto ao peso unitário utilizando-se balança analítica (Mettler Toledo AL204, Greifensee, Suíça), e o peso médio foi calculado. Pode ser tolerada uma variação de até  $\pm 5\%$  em relação ao peso médio para até duas unidades, mas nenhuma unidade fora de seu dobro<sup>7</sup>.

#### *Identificação e teor de cloridrato de tiamina*

Realizados por amostragem representativa dos lotes e analisados em cromatógrafo líquido de alta eficiência equipado com detector de ultravioleta (HPLC-UV) (Waters, Milford, EUA). A fase móvel foi composta por uma mistura com pH 3,2 de ácido heptano sulfônico, metanol e trietilamina. Foi utilizada uma coluna C18, 25 x 4 mm, 5  $\mu$ m (Macherey-Nagel, Duren,



Alemanha), fluxo de 0,8 mL/min, volume de injeção de 60 µL,  $\lambda = 246$  nm e temperatura ambiente<sup>7</sup>.

A identificação de cloridrato de tiamina é realizada por meio da comparação do tempo de retenção dos picos das amostras e do padrão nos cromatogramas obtidos, enquanto que o teor é realizado pela quantificação das amostras ante o padrão de concentração conhecida. Valores entre 92,5% e 107,5% da quantidade declarada no rótulo foram considerados satisfatórios<sup>7</sup>.

#### Uniformidade de doses unitárias

Visa verificar a homogeneidade de princípio ativo entre as doses. Foi realizada por variação de peso em dez comprimidos. Considera-se satisfatória uma variação de até 15% (valor de aceitação-VA)<sup>7</sup>.

#### Dissolução de cloridrato de tiamina

O ensaio de dissolução de comprimidos possibilita avaliar a quantidade de fármaco dissolvida para auxiliar na previsão de seu desempenho *in vivo*.

Foram avaliados seis comprimidos em aparelho dissolutor (Erweka DT 12R, Heusenstamm, Alemanha), utilizando-se água como meio de dissolução (900 mL), pás, rotação de 50 rpm e temperatura de 37°C por 45 min. A quantidade de cloridrato de tiamina foi avaliada por espectroscopia no UV (HP/Agilent, Santa Clara, EUA),  $\lambda = 246$  nm, utilizando-se água como branco. Considera-se satisfatória no mínimo 80% (Q + 5%) da quantidade de cloridrato de tiamina dissolvida<sup>7</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preservação da ação farmacológica, além de um perfil toxicológico seguro, é esperada após a administração de um medicamento. Ações que visem a avaliação da qualidade de medicamentos associados a suspeitas de ineficácia terapêutica são parte do escopo da vigilância sanitária<sup>6,8</sup>, realizando-se em parceria com os laboratórios oficiais a fim de se elucidar as ocorrências.

Os comprimidos estavam acondicionados em embalagem original do fabricante e não apresentaram nenhuma não conformidade. As amostras apresentaram identificação positiva para cloridrato de tiamina. A Tabela contém os resultados dos ensaios realizados nas amostras.

A Figura apresenta o cromatograma referente ao ensaio de identificação/teor de cloridrato de tiamina (A) e o espectro de absorção no UV obtido no ensaio de dissolução (B).

O tratamento de condições neuropsiquiátricas associadas à hipovitaminose deve ter por objetivo restabelecer o mais brevemente os níveis de vitamina, levando a um menor risco de agravos no sistema nervoso central.

Pacientes com dependência alcoólica apresentam alterações nutricionais nas mais diversas gravidades. Quando ocorre, então, abstinência alcoólica, as necessidades nutricionais aumentam, sendo que maiores quantidades de nutrientes são requeridas<sup>9</sup>.

A abstinência alcoólica é uma condição grave que apresenta risco para a vida do paciente, e a reposição de tiamina deve ser prioritária e instituída rapidamente, visando a restauração de seus níveis adequadamente<sup>9</sup>.

A suplementação com tiamina é uma intervenção essencial no tratamento e prevenção da progressão dos sintomas relacionados à sua deficiência em pacientes dependentes de álcool, sendo também utilizada como adjuvante em quadros neurológicos em pacientes geriátricos.

A investigação de queixas de ineficácia terapêutica deve levar em consideração a qualidade do medicamento, já que a suspeita de desvio de qualidade do mesmo pode justamente ser a causa da ineficácia observada<sup>6,10</sup>.

No presente estudo, não foram encontrados desvios de qualidade nos medicamentos, uma vez que todos os ensaios realizados apresentaram resultados satisfatórios.

Considera-se que a realização de ensaios de biodisponibilidade poderia vir a contribuir para uma investigação mais aprofundada dos casos, a partir da avaliação da velocidade e extensão da absorção da tiamina.

Tabela. Resultados dos ensaios realizados nos lotes de comprimidos de cloridrato de tiamina.

Ensaio	Local da queixa técnica		Valor de referência <sup>7</sup>	Resultado
	CAPS-AD	Ambulatório de especialidades		
Varição de peso <sup>a</sup>	-2,1% e +3,0%	-4,6% e +4,5%	< ± 5,0%	Satisfatório
Teor de cloridrato de tiamina	96,2%	95,2%	92,5%-107,5%	Satisfatório
Uniformidade de doses unitárias <sup>b</sup>	6,1%	8,8%	< 15,0%	Satisfatório
Dissolução	99,5%; 98,3%; 98,5%; 100,4%; 99,0% e 101,2%	90,9%; 91,2%; 82,6%; 95,5%; 92,0% e 88,3%	> 80,0%	Satisfatório

CAPS-AD: Centro de Atenção Psicossocial - Álcool e Drogas.

<sup>a</sup> em relação ao peso médio, expresso em variação mínima e máxima.

<sup>b</sup> expresso em valor de aceitação-VA.

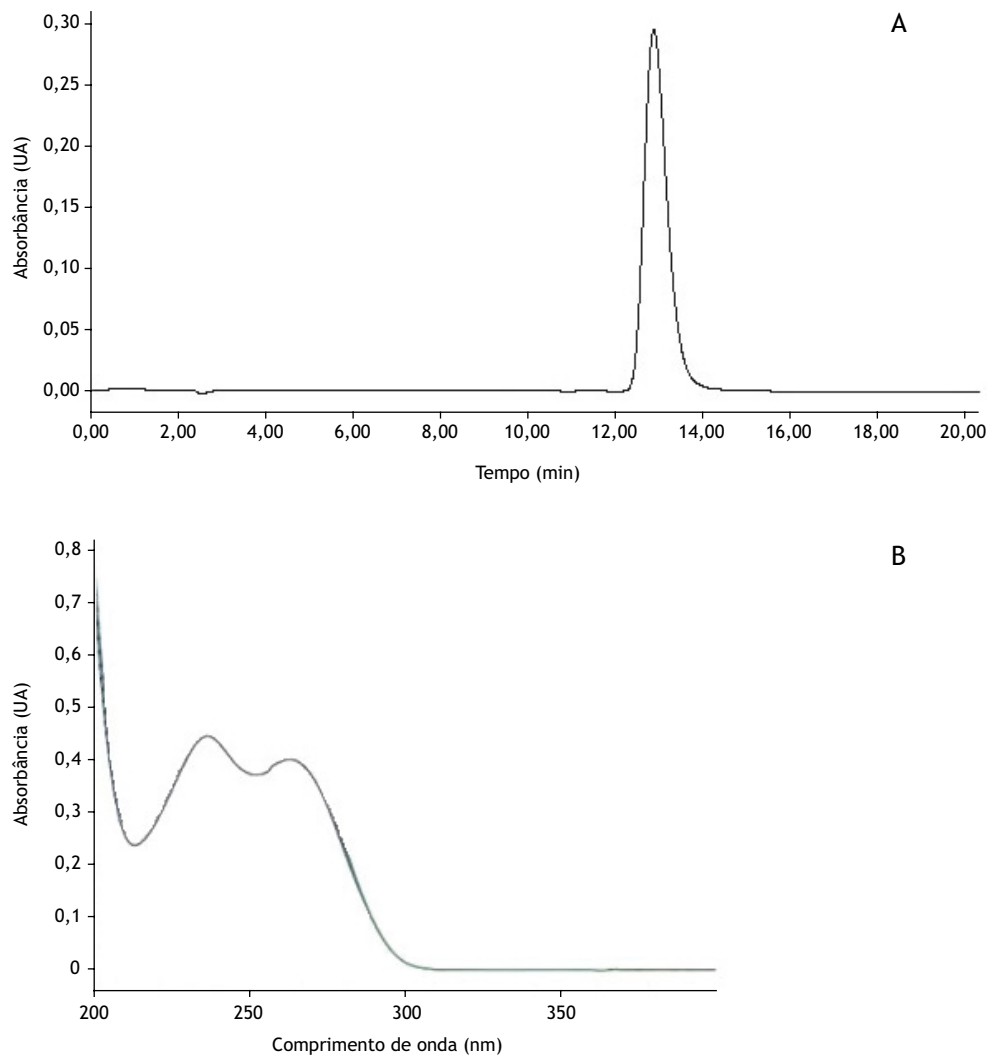


Figura. Cromatograma referente ao ensaio de identifica o/teor do cloridrato de tiamina (A) e espectro de absor o no UV do cloridrato de tiamina (B).

## CONCLUSÕES

A dependência de álcool e quadros neurológicos em idosos são patologias complexas, o que dificulta a elucida o das queixas técnicas. A administra o de medicamentos de qualidade   indispensável para a obten o dos efeitos clínicos esperados.

Outros fatores não relacionados   qualidade dos medicamentos, como a adesão dos pacientes ao tratamento e o prejuízo da absor o por via oral, podem estar relacionados às queixas de suspeita de ineficácia terapêutica da tiamina apresentadas neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Dantas JIA, Pontes CA, Leite GA, Fernandes PLO, Freitas WE, Carvalho CAC. Biossíntese de vitaminas em frutos e hortaliças. *Revista ACSA*. 2012;8(4):22-37. <http://dx.doi.org/10.30969/acsa.v8i4.246>
2. US National Library of Medicine. Vitamins. Washington, DC: MedlinePlus; 2018[acesso 7 fev 2019]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/vitamins.html>
3. Antunes MCBM. Tiamina e álcool: uma revisão da literatura sobre intera oes nutricionais, possíveis complica oes e tratamento. *Revista Uniad*. 2015;(1):1-12.
4. Lemos Júnior HP, Lemos ALA. Vitamina B1. *Diagn Tratamento*. 2010;15(2):69-70.
5. Sistema Nacional de Notifica oes para a Vigilância Sanitária - Notivisa. Formulário para notifica o de queixa técnica de medicamento. Brasília, DF: Anvisa; 2006[acesso 8 fev 2017]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/qt\\_medicamento.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/qt_medicamento.pdf)



6. Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Rev Adm Saude*. 2017;17(67):1-14. <http://dx.doi.org/10.23973/ras.67.28>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Farmacopeia brasileira*. 5a ed. Brasília, DF: Anvisa, 2010.
8. Peixoto MM, Santos Júnior AF, Santos CAA, Caetité Júnior E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma*. 2005;16(13-14):69-73.
9. Maciel CD, Laranjeira R, Lauer H. Nutrição no paciente dependente de álcool: aspectos pertinentes ao clínico. Rio de Janeiro: ABP; 1999[acesso 23 jul 2018]. Disponível em: <https://www.uniad.org.br/images/stories/publicacoes/outros/reposicao%20vitaminica%20%281%29.pdf>
10. Caon S, Feiden IR, Santos MA. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2012;3(1):23-6.

---

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.  
Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).