

ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: UMA REVISÃO CRÍTICA À LUZ DA NOVA LEGISLAÇÃO

João Victor Salles¹
Moisés Santos Moreira¹
Renato Júnior Moreira de Sousa¹
Waldinéia Dulce dos Reis Soares¹
Ana Laura Reis Soares²
Ludimila Sampaio Cupertino Passos³
Adriano Carlos Soares⁴

professoradrianosoares@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

PALAVRAS-CHAVE: controle de qualidade; degradação; estabilidade; RDC 964/25.

1 INTRODUÇÃO

A estabilidade de medicamentos é fundamental para garantir a eficácia terapêutica, a segurança do paciente e a qualidade dos produtos farmacêuticos. Refere-se à capacidade de um fármaco manter suas propriedades físico-químicas, microbiológicas e terapêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade, sem perda de potência ou formação de substâncias tóxicas. Essa característica é decisiva para assegurar que o medicamento atue de forma previsível, desde sua fabricação até a dispensação. Com o crescimento da indústria farmacêutica e o avanço das exigências sanitárias, os estudos de estabilidade tornaram-se mais rigorosos e padronizados. No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 964/2025 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu critérios técnicos para estudos de estabilidade, alinhando-se ao guia internacional ICH Q1A(R2), do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Esse alinhamento harmoniza as práticas nacionais aos padrões globais, promovendo maior confiabilidade nos dados. Segundo a Fiocruz (2024), aproximadamente 18% das notificações de problemas com medicamentos no SUS estão relacionadas à instabilidade química ou falhas de conservação, o que reforça a importância de controle rigoroso em todas as etapas da cadeia produtiva. Neste contexto, este artigo tem como objetivo apresentar, de forma clara e embasada, os principais fatores extrínsecos, intrínsecos e regulatórios que influenciam a estabilidade dos medicamentos, além de discutir as exigências técnicas estabelecidas pela RDC nº 964/2025 e pelo guia ICH Q1A(R2). A pergunta norteadora que orienta este trabalho

¹ Acadêmicos (as) do curso de Farmácia do Centro Universitário Vértice - Univértix.

² Acadêmicos (as) do curso de Odontologia do Centro Universitário Vértice - Univértix.

³ Farmacêutica Generalista, Mestrado em Ciências Biológica pela Univale; Pós-Graduação em Docência do Ensino Superior na Unileste; Pós-Graduação em Farmácia Clínica - Prescrição farmacológica e não farmacológica pela Universidade de Vila Velha; Graduação em Farmácia Industrial pela Universidade de Alfenas.

⁴ Farmacêutico Bioquímico (UFOP); Cirurgião Dentista (UNIVÉRTIX); Doutor em Bioquímica Aplicada (Biotecnologia) (UFV); Professor dos cursos de Farmácia, Psicologia, Enfermagem, Biomedicina, Medicina e Odontologia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

é: quais são os fatores críticos que afetam a estabilidade dos medicamentos e como a legislação brasileira atual os aborda? A relevância deste estudo reside em ampliar o entendimento de estudantes, profissionais da saúde e envolvidos na cadeia farmacêutica sobre os desafios técnico-regulatórios que impactam diretamente a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, que permite reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis, identificando padrões, lacunas e contribuições para a prática científica (Liao; Lam; Chen, 2021). A busca foi realizada no Google Acadêmico, em periódicos científicos e repositórios institucionais, utilizando os descritores “estabilidade de medicamentos”, “degradação de fármacos”, “RDC 964” e “ICH Q1A”, em português e inglês, com o operador booleano “AND”. Foram identificadas 27 fontes, das quais foram selecionadas 13 publicações entre artigos revisados por pares, documentos técnicos e material especializado, publicadas entre 2008 e 2025. Os critérios de inclusão envolveram relevância temática, texto completo disponível e rigor metodológico. Os dados foram organizados por tipo de fator (extrínseco, intrínseco e regulatório) e analisados de forma descritiva. Esse trabalho foi realizado em julho de 2025.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estabilidade de medicamentos é afetada por fatores extrínsecos e intrínsecos. Entre os extrínsecos, a umidade exerce papel central na hidrólise de compostos instáveis como ésteres e amidas. No caso da aspirina, a exposição à umidade acelera sua conversão em ácido salicílico e ácido acético, comprometendo sua eficácia terapêutica, como demonstrado por LI; ZHAN; TAO (2008), que observaram perda de potência sob alta umidade. DAHANAYAKA; MUNISINGHE; ABEYTUNGA (2010) relataram que excipientes como a lactose podem agravar essa degradação por favorecer reações de hidrólise. A luz, especialmente a radiação UV, desencadeia fotodegradação. Substâncias fotossensíveis como a riboflavina sofrem quebra estrutural da cadeia isoaloxazina, gerando compostos inativos como lumichrome (SHERAZ *et al.*, 2014), o que justifica o uso de frascos âmbar ou opacos. A temperatura elevada acelera reações químicas e pode induzir transformações físicas como fusão de formas sólidas. BHANGARE *et al.* (2022) afirmam que o aumento da temperatura impacta diretamente a cinética de degradação, sendo essencial nos testes acelerados. Por isso, recomenda-se armazenamento em câmaras climatizadas e estudos sob diferentes temperaturas, conforme os guias internacionais. A oxidação de compostos fenólicos ou aminas, induzida pelo oxigênio, pode ser reduzida com antioxidantes como BHT e quelantes como EDTA, que sequestram íons metálicos catalisadores. BHANGARE *et al.* (2022) reforçam a necessidade de validação contínua desses aditivos. Entre os fatores intrínsecos, o pH é determinante. SHERAZ *et al.* (2014) observam que pequenas variações favorecem hidrólise ou racemização de princípios ativos. No caso do naproxeno, a estabilidade é maior em pH levemente ácido a neutro, sendo comum o uso de tampões para controle. Interações entre insumos ativos e excipientes também são críticas. A reação de Maillard entre lactose e aminofilina, por exemplo, pode gerar subprodutos tóxicos. ORIQUI *et al.* (2022) ressaltam a importância de testes prévios de compatibilidade físico-química como parte dos estudos de pré-formulação. O

polimorfismo, ou a presença de diferentes formas cristalinas de um fármaco, também impacta a estabilidade. BONIN; PUSIOL; ANDREA (2016) demonstraram que a carbamazepina apresenta diferentes perfis de solubilidade e estabilidade térmica conforme a forma polimórfica, influenciando diretamente a biodisponibilidade. Técnicas como calorimetria exploratória diferencial (DSC) tornam-se essenciais para garantir a uniformidade entre os lotes. No aspecto regulatório, a RDC nº 964/2025 da ANVISA representa um marco. Essa norma harmonizou as exigências brasileiras com os critérios do guia ICH Q1A(R2), estabelecendo limites para impurezas, validação de métodos analíticos e exigência de balanço de massa superior a 95%. Técnicas como HPLC, UPLC-UV, DSC e termogravimetria (TG) foram incorporadas aos protocolos oficiais, promovendo maior rigor e segurança na avaliação da estabilidade dos medicamentos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estabilidade de medicamentos é fundamental para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente. Fatores como umidade, luz, temperatura, pH e interações com excipientes influenciam diretamente a degradação dos fármacos, exigindo controle rigoroso desde a formulação até o armazenamento. A adoção de métodos analíticos precisos e o cumprimento das normas regulatórias atuais contribuem para a padronização dos estudos e a qualidade dos produtos. Investir em tecnologias protetoras e estratégias preventivas é essencial para assegurar que os medicamentos mantenham sua integridade durante todo o prazo de validade.

REFERÊNCIAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 964, de 5 de abril de 2025**. Estabelece diretrizes para estudos de estabilidade de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 22 jun. 2025.

BHANGARE, Dhiraj; RAJPUT, Niraj; JADAV, Tarang; SAHU, Amit Kumar; TEKADE, Rakesh Kumar. Systematic strategies for degradation kinetic study of pharmaceuticals: an issue of utmost importance. **Journal of Analytical Science and Technology**, [s.l.], v. 13, art. 7, 2022. Disponível em: <https://jast-journal.springeropen.com/articles/10.1186/s40543-022-00317-6>. Acesso em: 22 jul. 2025.

BONIN, C. J.; PUSIOL, D. J.; ANDREA, A. NQR frequencies of anhydrous carbamazepine polymorphic phases. **Scientia Cum Industria**, Caxias do Sul, v. 4, n. 3, p. 161–166, 2016. Disponível em: <https://www.scientiacumindustria.com.br/article/view/112>. Acesso em: 22 jul. 2025.

DAFRATEC. **Estabilidade de soluções: estratégias para controle de umidade e luz**. São Paulo: Dafratec, 2024. Site. Disponível em: <https://www.dafratec.com.br>. Acesso em: 22 jun. 2025.

DAHANAYAKA, D. L. D. A. N.; MUNISINGHE, A.; ABEYTUNGA, D. T. U. Study of the deterioration of aspirin in the presence of various excipients. **University of Colombo**, 2010. Disponível em: <https://cmb.ac.lk/wp-content/uploads/STUDY-OF->

[THE-DETERIORATION-OF-ASPIRIN-IN-THE-PRESENCE-OF-VARIOUS-EXCIPIENTS.pdf](#). Acesso em: 22 jul. 2025.

FIOCRUZ – FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Boletim de farmacovigilância: notificações de falhas terapêuticas no SUS – 2023/2024**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2024. Disponível em: <https://www.fiocruz.br>. Acesso em: 22 jul. 2025.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. ICH Harmonised Guideline Q1A(R2): **Stability Testing of New Drug Substances and Products**. Genebra, Suíça: ICH, 2025. Site. Disponível em: <https://www.ich.org>. Acesso em: 22 jun. 2025.

LIAO, Shu-Yi; LAM, Olive Yiu; CHEN, Peter Zhi. Integrative review: from problem identification to synthesis. **Nursing Clinics of North America**, [s./], v. 56, n. 3, p. 325–338, 2021.

DOI: 10.1016/j.cnur.2021.05.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330637/>. Acesso em: 16 jul. 2025.

LI, Lin-Li; ZHAN, Xian-Cheng; TAO, Jian-Lin. Evaluation of the stability of aspirin in solid state by the programmed humidifying and non-isothermal experiments. **Archives of Pharmacal Research**, [s./] v. 31, p. 381–389, 2008. DOI: 10.1007/s12272-001-1168-7. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORIQUI, Elisa Maria; FERREIRA, Carla Beatriz; ARRUDA, Mariana Leite; COSTA, João Henrique. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas aos estudos de estabilidade de produtos químicos e farmacêuticos. **Química Nova**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 680–690, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/KR94Br7H99ZSrxkXpcrQLMk>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SHERAZ, Muhammad Ali; KAZI, Sadia Hafeez; AHMED, Sofia; ANWAR, Zubair; IQBAL, Ahmad. Photo, thermal and chemical degradation of riboflavin. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Stuttgart, v. 10, p. 1999–2012, 2014. DOI: 10.3762/bjoc.10.208. Acesso em: 22 jul. 2025.