

1 INTRODUÇÃO

A manipulação de medicamentos seguros em farmácias magistrais tem se constituído um desafio para a Vigilância Sanitária. Atualmente, as farmácias magistrais – também conhecidas como farmácias com manipulação ou de manipulação – vêm se destacando no cenário de medicamentos brasileiros. É o ramo da profissão farmacêutica que mais cresceu nos últimos anos e representa uma importante fonte econômica no mercado brasileiro, já que é também um dos segmentos que mais emprega farmacêuticos no Brasil. Segundo Vieira Filho (2003), com o crescimento do mercado, particularmente no ramo das farmácias magistrais, torna-se evidente a necessidade de oferecer produtos seguros e com qualidade.

De acordo com os dados da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), o Brasil já é o maior mercado mundial de farmácias de manipulação. São sete mil estabelecimentos no país, demonstrando um crescimento de 40% entre os anos de 2002 a 2007, cujo faturamento atinge R\$1,3 bilhão por ano, o que representa 9% do mercado de medicamentos (ANFARMAG, 2007).

O aumento do número de farmácias com manipulação no Brasil vem sendo acompanhado também pela ocorrência de problemas na segurança e qualidade técnico-científica dos medicamentos manipulados, em decorrência do processo de manipulação das substâncias, tais como contaminação microbiológica, quantidade excessiva ou insuficiente de princípio ativo, grande heterogeneidade de conteúdo do fármaco em cápsulas de um mesmo frasco, ausência de controle de qualidade adequado na matéria-prima adquirida empregada na produção do medicamento, ausência ou insuficiente treinamento dos técnicos manipuladores. Todos esses aspectos fazem com que seja reaberto o debate, nos últimos anos, sobre a segurança e o papel desse tipo de medicamento no Brasil (CAPRIGLIONE; MENA, 2004; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005).

Entre os anos de 2000 e 2005, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) – laboratório nacional de referência em vigilância sanitária, pertencente à Fundação Oswaldo Cruz – recebeu 131 amostras de medicamentos manipulados, para que fossem feitas análises de seus conteúdos. Nesse período, foram relatados casos de gravidade elevada com relação ao consumo de medicamentos manipulados, causando óbitos, comas, internações

hospitalares, intoxicações, queimaduras, além de provocar efeitos adversos, decorrentes dos desvios de qualidade técnica na produção desses produtos. São relevantes para essa discussão as mortes, em 2003, de quatro crianças que se intoxicaram após o uso de medicamentos manipulados contendo clonidina, bem como as notificadas em São Paulo, associadas a medicamento manipulado contendo levotiroxin. Também ocorreram três óbitos no estado da Bahia, sendo estes causados por medicamentos manipulados contendo a substância clonidina e a lidocaína, além de outras doze pessoas manifestarem mal-estar pelas mesmas causas, em Itagiba-Bahia (PONTES, 2007).

Em 10 de dezembro de 2011, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) investigou oito óbitos registrados na região de Teófilo Otoni, onde foi apontada uma possível relação entre os casos e a ingestão do medicamento Secnidazol 500 mg, produzido por uma farmácia de manipulação. A investigação avaliou a possibilidade de contaminação cruzada por outro medicamento manipulado nessa mesma data, um anti-hipertensivo (SES/MG, 2011).

O relatório final da CPI dos Medicamentos identificou diversas práticas antiéticas e ilegais por parte das farmácias de manipulação no Brasil, a exemplo de produtos manipulados e dispensados ao público com o nome comercial de propriedade da indústria – tal prática caracterizou-se como falsificação – e produtos sem tecnologia especial para a desintegração rápida ou prolongada no organismo. Muitos deles foram manipulados em cápsulas de gelatina, que não oferecia condições de segurança. Além disso, houve relatos de manipulação e produção de associações de substâncias proibidas pela vigilância sanitária; fórmulas "secretas", sem os nomes da substância ativa nas rotulagens e oferta de produtos manipulados como alternativa a produtos comerciais em anúncios de jornais (CPI DOS MEDICAMENTOS, 2000).

O relatório final da 1ª Conferência Nacional de Vigilância Sanitária, ao analisar os desafios para a Vigilância Sanitária, apontou no item 34 de suas propostas a necessidade de “realizar ações efetivas visando ao controle dos medicamentos preparados em farmácias de manipulação” (BRASIL, 2001).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, “a manipulação de medicamentos compreende um conjunto de operações farmacotécnicas com finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano.

Esse processo constitui-se das fases de pesagem, preparação, mistura, embalagem e rotulagem de um medicamento como resultado de uma prescrição de um profissional habilitado” (ANVISA, 2007).

O medicamento manipulado oferece ao usuário vantagens como o preparo de formulações com componentes ativos não comercializados pela indústria farmacêutica, além de formulações individualizadas, quando o usuário apresenta intolerância ao medicamento industrializado. Além dessa vantagem, o medicamento apresenta a possibilidade de alterar a forma farmacêutica, com o intuito de facilitar o uso em populações especiais como crianças e idosos. O preparo de medicamentos pediátricos na forma líquida pode ser realizado com adição de flavorizantes e edulcorantes, visando a uma melhor adesão ao tratamento, ou ainda em formas farmacêuticas alternativas. A manipulação é necessária nos casos de medicamentos de difícil estabilidade os quais necessitam ser preparados e utilizados rapidamente, não sendo, portanto, adequados para a produção em escala industrial. Outras vantagens se referem à possibilidade de associações medicamentosas, pois existem certos estágios patológicos que necessitam de uma terapêutica múltipla e facilidade posológica mediante doses individualizadas, evitando sobras. Existe ainda a possibilidade de resgate de medicamentos que foram descontinuados pelos laboratórios, por não serem economicamente viáveis ou interessantes ao mercado (FERREIRA, 2008; LEAL et al., 2007).

Por outro lado, esse medicamento apresenta desvantagens que são motivo de preocupação, no que se refere ao seu processo de produção e, principalmente, à segurança de seu uso. Alguns processos tecnológicos avançados que garantem a homogeneidade de misturas em meio sólido, bem como vários testes de controle de qualidade do produto final os quais são usados pela indústria farmacêutica, não são viáveis em escala reduzida personalizada de produção, como nas farmácias magistrais.

A adequação dos equipamentos e instrumentos, a utilização de insumos que atendam aos critérios de qualidade exigidos na legislação vigente, a adoção de procedimentos operacionais validados, bem como a habilidade do farmacêutico têm sido apontados como aspectos relevantes. Os medicamentos manipulados não estão sujeitos aos processos de aprovação dos medicamentos industrializados, pois são produzidos em pequena escala, de modo que não seria possível estudá-los em ensaios clínicos para estabelecer sua segurança e eficácia (ANVISA, 2005).

No Brasil, o primeiro regulamento técnico que oficializou o setor magistral foi a Resolução RDC 33, publicada no ano 2000 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em cujo documento instituem-se as boas práticas de manipulação em farmácias. Entretanto, muitas falhas decorrentes do processo de manipulação e com consequências graves foram ocorrendo no País com medicamento manipulado. A própria agência ressaltou, em documento técnico, que a aplicação integral do regulamento técnico levaria à interdição da maioria das farmácias magistrais (ANVISA, 2005).

Como medida de interesse sanitário, após as mortes de crianças que faziam o uso de medicamento com substâncias de baixo índice terapêutico, em que o teor da substância estava cem vezes acima do prescrito pelo médico, a Anvisa publicou a Resolução RE nº 1.621, de 2003 e, posteriormente, a Resolução RE nº 1.638, de 2003, que suspendeu a manipulação de 20 (vinte) medicamentos que continham substâncias de baixo índice terapêutico, com o objetivo de avaliar as notificações de agravos ocorridas naquele período com medicamentos manipulados. Entretanto, em dezembro do mesmo ano, e contrariando as recomendações de sanitaristas, farmacologistas e técnicos da área, foi publicada a Resolução RDC nº 354, revogando as RE 1.621 e RE 1.638, com exigências além daquelas necessárias para a manipulação de produtos farmacêuticos que continham substância de baixo índice terapêutico. A referida resolução introduziu o “termo de consentimento pós-informado”, voltando a permitir a manipulação de medicamentos com essas substâncias, objetivando melhorar as ações de controle e evidenciar a necessidade de programar a legislação referente às farmácias de manipulação (ANVISA, 2003).

Todos esses acontecimentos levaram as autoridades sanitárias, assim como farmacêuticos, médicos e as associações de farmácias magistrais a discutir uma nova regulamentação para o setor, instituindo assim a Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005, objetivando definir categorias de diferentes complexidades para as farmácias, permitindo que estas continuassem suas atividades, desde que restringissem sua atuação à manipulação de substâncias de menor risco (ANVISA, 2005). Então, em 12 de dezembro de 2006, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 214, que dispunha sobre as Boas Práticas de Manipulação para Uso Humano em Farmácias (ANVISA, 2006). Em 08 de outubro de 2007, com algumas modificações, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, publica a Resolução RDC 67, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (ANVISA, 2007). A Resolução RDC 67, alterada pelas RDC 87, de 21 de

novembro de 2008 e a RDC 21 de 20 de maio de 2009, aprova o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias, em vigor (ANVISA, 2008; 2009).

Em face da magnitude da situação, este estudo realizou uma análise da produção científica brasileira sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral no período de 2000 a 2011.

Nessa perspectiva, o estudo buscou responder à seguinte pergunta: O que revela a produção científica brasileira sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral, no período de 2000 a 2011?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a produção científica brasileira sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral, no que se refere aos desvios na qualidade técnico-científica, no período de 2000 a 2011.

2.2. Específicos

- Identificar a produção científica brasileira sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral no período de 2000 a 2011.
- Identificar e descrever os principais resultados dessa produção científica.
- Avaliar a produção científica sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral no Brasil, no que se refere aos desvios na qualidade técnico-científica.

3 ELEMENTOS PARA UM MARCO REFERENCIAL

3.1 Aspectos conceituais

A manipulação de medicamentos constitui-se em um conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e de fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano. Distinguem-se em dois tipos: a) a preparação magistral, que é aquela preparada na farmácia, a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado e que estabeleça, em detalhes, sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar; e b) a preparação oficial, que é aquela preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2007). O medicamento magistral é todo medicamento cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia. É preparado na farmácia, por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta (BRASIL, 2010).

Produto não estéril é aquele em que é admitida, conceitualmente, a presença de carga microbiana, embora limitada, tendo em vista as características de sua utilização. Como exemplo estão os produtos cosméticos e os farmacêuticos tópicos e orais os quais, em condições ordinárias de uso, terão contato com áreas portadoras de flora microbiana natural, constituída de saprófitas, em número por vezes elevado. A atenção no controle desses produtos assegura que a carga microbiana presente no produto – seja no aspecto qualitativo, seja no quantitativo – não comprometa a sua qualidade final ou a segurança do paciente. E o produto estéril é aquele livre de organismos vivos, isto é, a total ausência de micro-organismos viáveis capazes de reprodução (PINTO et al., 2003).

A farmácia é o estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica (BRASIL, 2007).

As farmácias com manipulação são anteriores à própria indústria farmacêutica; entretanto, com a implantação e o crescimento desta, a manipulação de medicamentos em farmácias

diminuiu consideravelmente. A sua decadência foi um processo gradual que aconteceu ao longo das décadas de 1930 a 1950, tornando-se quase inexistentes a partir de 1960. Somente nos anos de 1980 é que se iniciou um movimento para que houvesse o resgate da farmácia, com significativo aumento do número de farmácias em todo o País e, conseqüentemente, do farmacêutico, juntando as modernas farmacotécnicas aplicadas à arte de criar medicamentos individualizados (SZATKOWSKI; OLIVEIRA, 2004).

Os processos que geralmente ocorrem em farmácias com manipulação envolvem o recebimento da prescrição, aquisição, recebimento e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem, pesagem, preparação, mistura, lavagem de utensílios, embalagem, rotulagem, controle de qualidade e dispensação de medicamento. Tal processo deve assegurar, por meio de procedimentos escritos e registros, a qualidade físico-química e microbiológica de todos os produtos, diluídos, adicionados, misturados ou, de alguma maneira, manuseados antes da sua dispensação, sendo imprescindível o acompanhamento e o controle de todo o processo de manipulação, de modo a garantir ao paciente um produto seguro e com menores riscos.

3.2 O Conceito de Risco

O conceito de risco está relacionado com a teoria das probabilidades, que implica a consideração de previsibilidade de determinadas situações ou eventos, por meio do conhecimento ou possibilidade do conhecimento dos parâmetros de uma distribuição de probabilidades de acontecimentos futuros, o que ocorre por intermédio da computação das expectativas matemáticas (DOUGLAS, 1987; FREITAS, 2008).

As práticas da Vigilância Sanitária são estabelecidas com base no conceito de risco como possibilidade, perigo potencial ou ameaça de dano ou agravo, sem que haja, de fato, dados quantitativos, mas sim indícios, baseados na racionalidade e nos conhecimentos científicos disponíveis. Assim, o risco sanitário pode ser definido como a “propriedade que tem uma atividade, serviço ou substância, de produzir efeitos nocivos ou prejudiciais à saúde humana” (ANVISA, 2007).

De acordo com Costa (2003; 2004), tendo em vista que o risco é inerente ao objeto, não se pode eliminá-lo sem eliminar o objeto. Pode-se apenas minimizá-lo. Por apresentarem riscos próprios da sua natureza, as tecnologias devem ser utilizadas na observância do princípio

bioético do maior benefício e menor malefício (COSTA, 2004). No caso dos medicamentos, que são produtos tecnicamente elaborados, além dos riscos a que estão sujeitos durante todo o processo de preparação, distribuição, armazenamento e dispensação, são produtos que, se não forem usados corretamente, podem ocasionar danos irreversíveis ao usuário (COSTA 2003; 2004).

Ademais, os medicamentos manipulados carregam consigo um risco associado à formulação, que é a incerteza sobre a biodisponibilidade e estabilidade destes. A produção e o uso de medicamentos, incluindo seus componentes, implicam sempre algum grau de risco. Para os produtos manipulados, pode-se considerar risco em todo o ciclo de vida do produto, desde a sua elaboração até sua administração durante o período estipulados na prescrição (BRAGA, 2009). Assim, um medicamento pode ser mais seguro quando, na sua análise, há menor risco potencial no uso.

A qualidade do medicamento manipulado é questionada dentro e fora do Brasil. Segundo Rumel e colaboradores (2006), a busca por medicamentos a preços acessíveis, pelo consumidor, envolve a troca do medicamento industrializado pelo manipulado. Importante ressaltar que o Regulamento Sanitário em vigor, a Resolução RDC 67/2007, proíbe a farmácia de realizar a dispensação de medicamento manipulado em substituição ao medicamento industrializado, seja ele de referência, genérico ou similar. Em muitos países, o objetivo das farmácias magistrais é o de complementar ao da indústria farmacêutica, pois as farmácias somente manipulam medicamentos quando não existe formulação industrializada e em concentrações ou formas farmacêuticas adequadas aos pacientes. Rumel (2006) acrescenta: “É impossível garantir o mesmo controle de qualidade de uma indústria moderna para um medicamento manipulado. O uso do medicamento manipulado deveria ser exceção justificada clínica ou farmacotecnicamente”. Acerca desse assunto, Braga (2009) complementa:

Os medicamentos manipulados são destinados a um indivíduo e por essa razão eles são considerados uma importante ferramenta terapêutica. Entretanto de acordo com a literatura, a ausência de comprovação científica quanto à segurança e eficácia clínica destes medicamentos faz com que os profissionais de saúde assumam um risco toda vez que um medicamento é dispensado.

3.3 Qualidade na avaliação de saúde

A avaliação em saúde se concentra, fundamentalmente, em realizar um julgamento de valor sobre uma intervenção, por meio de um dispositivo capaz de fornecer informações cientificamente válidas e socialmente legítimas sobre ela ou qualquer um dos seus componentes para a ação. Esse julgamento pode ser o resultado da aplicação de critérios e normas, como na avaliação normativa, ou pode ser elaborado a partir de um procedimento científico (CONTANDRIOPOULOS, 2011).

Cabe destacar que o termo “qualidade” é atributo de uma intervenção (tecnologia, produto ou serviço) com grande polissemia, adquirindo vários significados, tanto na linguagem técnico-científica quanto na linguagem comum. A qualidade é vista, com frequência, como o aspecto central a ser considerado para a avaliação em saúde. A qualidade seria, portanto, o produto de dois fatores: o cuidado técnico e o cuidado interpessoal (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A., 1994).

O Ministério da Saúde definiu “qualidade em saúde” como o grau de atendimento a padrões de qualidade estabelecidos diante das normas e dos protocolos que organizam as ações e práticas, bem como aos conhecimentos técnicos e científicos atuais, respeitando valores culturalmente aceitos (BRASIL, 2005). A abrangência do termo “qualidade” impõe que a sua definição resulte, frequentemente, de uma composição a partir de outras características do objeto a ser avaliado. Para Vuori (1982), a qualidade dos serviços de saúde seria constituída pela efetividade, eficiência, adequação e qualidade técnico-científica.

A proposta de classificação das abordagens possíveis para a avaliação em saúde mais utilizada atualmente foi desenvolvida por Donabedian, em 1980, que concebeu a tríade "estrutura, processo e resultado", a partir do referencial teórico sistêmico. Para esse autor, particularmente preocupado com a aferição da qualidade do cuidado médico, a "estrutura" corresponderia aos elementos estáveis, quais sejam: os recursos materiais, humanos e organizacionais. O “processo” estaria relacionado às atividades práticas propriamente ditas, relacionadas a tudo aquilo que é desenvolvido na relação profissional-usuário, considerando ainda que esse seja o caminho mais direto do exame da qualidade do cuidado. Já os “resultados” seriam as mudanças verificadas no estado de saúde dos indivíduos (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A., 1994).

Também considerou como “resultados” as mudanças relacionadas com conhecimentos e comportamentos, bem como a satisfação do usuário, em decorrência do cuidado prestado. Donabedian destaca que os resultados possuiriam a característica de refletir os efeitos de todos os insumos do cuidado, podendo, pois, servir de indicador para a avaliação indireta da qualidade, tanto da estrutura quanto do processo. Ressalta ainda a importância da “estrutura” para o desenvolvimento dos processos e seus consequentes resultados, na medida em que outros aspectos organizacionais e aqueles relacionados com os recursos materiais influenciam o processo. Em síntese, a melhor estratégia para a avaliação da qualidade requer a seleção de um conjunto de indicadores representativos das três abordagens (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A, 1994).

Para Donabedian a qualidade envolve sete pilares: a eficácia – ou seja, em que medida as práticas desenvolvidas tenham potencialmente produzido resultados satisfatórios; a efetividade – devem ser capazes de modificar a realidade alcançando os objetivos propostos; a eficiência – as práticas devem produzir resultados a custos aceitáveis socialmente; a aceitabilidade – devem estar em conformidade com os anseios e as expectativas dos usuários; a acessibilidade – devem estar acessíveis a todos os usuários e a legitimidade – devem contar com o apoio da população alvo. A qualidade de uma intervenção em saúde é um atributo do processo da tríade, pois se trata, no exercício profissional, da aplicação apropriada dos instrumentos materiais e não materiais relativos àquele processo de trabalho (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A, 1994).

Vuori, em 1991, por sua vez, pontua que a qualidade técnico-científica do cuidado de saúde resulta da aplicação do conhecimento científico médico disponível e das tecnologias dispensadas no cuidado com o paciente (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A, 1994).

A qualidade técnico-científica inclui a adequação do diagnóstico a processos terapêuticos, ou seja, está voltada à análise do processo, englobando as atividades e procedimentos necessários empregados pelos profissionais de saúde para transformar recursos em resultados apropriados. Portanto, um medicamento sem as características técnicas apropriadas apresenta baixa qualidade técnico-científica, o que resulta em um provável risco elevado no seu uso ou em menor segurança. A qualidade técnica em saúde é definida como a aplicação do conhecimento

disponível, e também da tecnologia, na realização de uma dada intervenção em saúde (SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A., 1994).

O termo “segurança” está geralmente associado à ideia de proteção, confiança, livre de dano, perigo, incerteza, ameaça ou risco (HOUAISS, 2009). Quanto à segurança sanitária, esse é um conceito ainda em formação, tendo em vista o tripé desenvolvimento tecnológico-riscos-conhecimento. Diz respeito a uma estimativa na relação risco-benefício aceitável (COSTA, 2009).

Nessa perspectiva, a avaliação da qualidade técnica na manipulação de medicamento em farmácia magistral poderia ser definida como a emissão de um julgamento de valor sobre a aplicação apropriada do conhecimento científico e da tecnologia disponível na produção de medicamentos manipulados com base em padrões previamente estabelecidos.

3.4 Vigilância Sanitária

Conforme a Lei Federal 8.080, de 19 de setembro de 1990 – a Lei Orgânica da Saúde –, a Vigilância Sanitária está assim definida:

Conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde abrangendo o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo e controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

A Vigilância Sanitária tem por finalidade a proteção dos meios de vida, ou seja, a proteção dos meios de satisfação de necessidades fundamentais, constituindo assim um componente específico do sistema de serviços de saúde. Integra a atenção à saúde, representando um segmento estratégico para vários ramos do setor produtivo, situando-se no âmbito da intervenção nas relações sociais produção-consumo, tendo sua dinâmica vinculada ao desenvolvimento científico e tecnológico e a um conjunto de processos que perpassam pelo Estado, o mercado e a sociedade (COSTA, 2009).

As ações desenvolvidas pela Vigilância Sanitária são de responsabilidade das três esferas de governo as quais são compartilhadas conforme as definições legais das competências entre os níveis de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). Ao exercer o controle sanitário, a Vigilância Sanitária define limites e normas a serem seguidos pelos setores da sociedade que desenvolvam atividades objeto dessa intervenção. A Vigilância Sanitária deve utilizar instrumentos capazes de reduzir os riscos e intervir nos problemas de saúde.

Em 27 de janeiro de 1999, o Congresso Nacional promulgou a Lei n. 9.782/1999, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que é uma autarquia federal ligada ao Ministério da Saúde, sendo esse órgão responsável pelo controle sanitário no Brasil, com a seguinte finalidade:

Promover a prestação da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (BRASIL, 1999).

Segundo Costa (2009), as ações de vigilância sanitária são ações de saúde dirigidas ao controle de riscos reais e potenciais, de natureza preventiva, cujo controle é exercido sobre pessoas, substâncias, atividades, produtos e serviços. A vigilância sanitária, para exercer suas ações, utiliza instrumentos legais, como leis e normas técnicas, visando assegurar a promoção, proteção, acompanhando a evolução da ciência e da tecnologia.

As ações sanitárias nas farmácias magistrais se baseiam nas inspeções para verificação do cumprimento das boas práticas de manipulação de medicamentos, realizadas pelos órgãos de vigilâncias sanitárias dos estados e municípios, de acordo com as disposições do Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias. A Resolução RDC 67 – documento que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL, 2007), alterada pelas RDC 87, de 2008 e a RDC 21, de 2009 – aprova o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias, cujo aparato legal fixa o seguinte:

[...] os requisitos mínimos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle de qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição,

manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações e de outros produtos de interesse da saúde, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção de seu uso seguro e racional. (BRASIL, 2007).

3.5 Laboratório de Saúde Pública

O Laboratório de Saúde Pública é parte integrante da estrutura da Vigilância Sanitária, sendo um instrumento importante para a produção de informações, pois permite analisar o produto e os efeitos de seu uso por indivíduos ou grupos de indivíduos. É também um componente importante para uma vigilância sanitária ativa, sendo de fundamental importância para a finalização das ações de caráter fiscalizador da Vigilância Sanitária e para o cumprimento da legislação que estabelece a obrigatoriedade de análises fiscais periódicas nos produtos presentes no mercado. É um importante mecanismo para a execução das ações, não apenas no controle sanitário de produtos, mas também para a avaliação dos seus efeitos na saúde das pessoas ou grupos de população (COSTA, 2009).

Os primeiros laboratórios de apoio às fiscalizações surgiram no final do século passado, refletindo apenas a verificação da qualidade e integridade de produtos. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) é o laboratório central de referência no País e tem a função de dar o suporte laboratorial às ações de Vigilância Sanitária em todo o território nacional, bem como coordenar a rede estadual de laboratórios de saúde pública, esta que se encontra subordinada tecnicamente à Anvisa e administrativamente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

As análises laboratoriais são ações preventivas importantes, para que seja avaliada a qualidade dos produtos e para elucidar suspeitas de desvios de qualidade, esclarecer dúvidas, estabelecer relações de causalidade, bem como identificar os agentes causadores de danos à saúde (COSTA, 2009).

4 MÉTODO

Para essa abordagem temática, procedeu-se a um estudo descritivo, do tipo revisão de literatura, uma vez que se buscou verificar como o tema manipulação de medicamento não estéreis em Farmácia Magistral está sendo tratado por pesquisadores no País, tendo como fontes textos presentes em artigos, dissertações de mestrado e teses de doutorado.

Como procedimento metodológico foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *on-line* LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Scholar, SciElo (Scientific Electronic Library Online) e no banco de teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), utilizando-se os seguintes descritores: risco, farmácia, boas práticas de manipulação, preparações farmacêuticas, revisão.

A delimitação em torno dos estudos sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral deve-se ao fato de que os medicamentos não estéreis representam a maior parcela dos medicamentos manipulados no Brasil, em relação aos medicamentos estéreis. Não foram incluídos neste estudo a manipulação de preparações homeopáticas, pois, devido às particularidades na sua constituição, manipulação e princípios de ação, seria difícil estabelecer uma causa entre o desvio de qualidade e um dano à saúde, bem como os manipulados na farmácia hospitalar, por ser esta uma atividade com característica bastante específica.

Dos 96 estudos encontrados, foram excluídos os estudos que trataram da manipulação de produtos homeopáticos (05); volume de utilização de medicamentos manipulados (07); preço de medicamentos manipulados (02); quantidade de substância psicotrópica manipulada (05); gerenciamento do negócio-farmácia de manipulação (07); desenvolvimento e validação de metodologia para matéria-prima (10); insumos vegetais (04); manipulação de cosméticos (04); verificação de cumprimento da RDC 33/2000 - legislação revogada (04); manipulação na farmácia hospitalar (05) e; propaganda de medicamentos (01).

Foram relacionados os estudos que abordaram e analisaram os desvios de qualidade técnico-científica decorrentes do processo de manipulação de medicamentos não estéreis em Farmácia Magistral e que apresentaram metodologia e resultados. Os estudos e/ou resumos foram lidos e foram incluídos apenas os estudos empíricos. Do total das buscas realizadas, 42 estudos

foram selecionados, os quais foram posteriormente lidos na íntegra e separados em quadros específicos, para análise em profundidade.

Foram consideradas como variáveis para a análise dos estudos:

1. Ano de publicação;
2. Tema da produção: (a) manipulação de medicamentos sujeitos a controle especial, (b) manipulação de substância de baixo índice terapêutico, (c) manipulação de anti-hipertensivos, (d) manipulação de anti-inflamatórios, (e) manipulação de medicamentos forma farmacêutica sólida com substâncias diversas (f) manipulação de substâncias semi-sólidas e líquidas, (g) avaliação na gestão de sistemas da garantia da qualidade, (h) avaliação da água purificada utilizada na manipulação, (i) rotulagem de medicamentos manipulados, (j) identificação de risco sanitário na manipulação de medicamentos.
3. Tipo de publicação: (a) artigo, (b) dissertação de mestrado, (c) tese de doutorado;
4. Método utilizado no estudo: (a) quantitativo, (b) qualitativo, (c) quali-quantitativo;
5. Desenho do estudo: (a) laboratorial, (b) pesquisa documental;
6. Teste realizado nas amostras: (a) peso, (b) peso médio, (c) uniformidade de conteúdo, (d) identificação de substância ativa, (e) teor de princípio ativo, (f) dissolução, (g) desintegração, (h) estabilidade, (i) aspecto, (j) descrição, (l) caracteres organolépticos, (m) pH, (n) pureza microbiológica, (o) rotulagem;
7. Resultados encontrados nos estudos: (a) satisfatório, quando a amostra analisada era aprovada em todos os testes realizados; (b) satisfatório com restrição, quando a amostra era reprovada em pelo menos um teste; (c) insatisfatório, quando reprovadas em todos os testes.
8. Quantidade de amostras analisadas em cada estudo;
9. Número de farmácias envolvidas em cada estudo;
10. Forma farmacêutica analisada: (a) cápsula, (b) pomada, (c) gel, (d) creme, (e) sachê;
11. Motivo da análise: (a) agravo, (b) ineficácia terapêutica, (c) análise de rotina, (d) outros.
12. Região dos estudos selecionados: (a) norte, (b) nordeste, (c) centro-oeste, (d) sudeste, (d) sul.

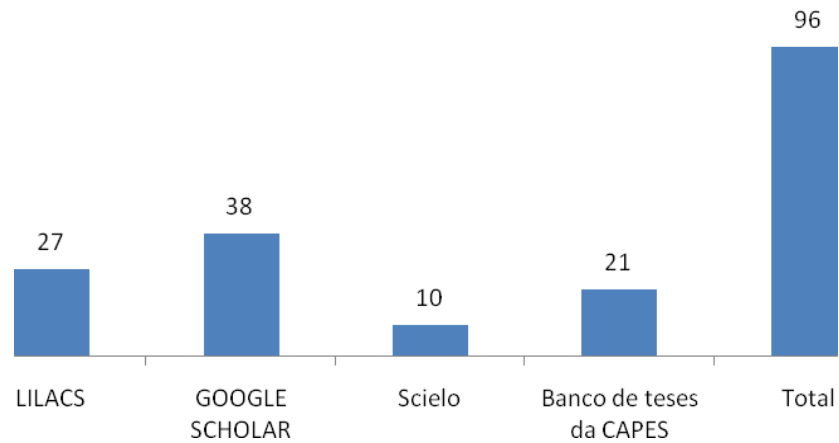
Cabe destacar que, com referência ao tema dos estudos, a substância sujeita a controle especial é aquela que pode determinar dependência física ou psíquica. A farmácia, para manipular essa substância, deve possuir, além de outros documentos para sua regularização perante a Vigilância Sanitária, a Autorização Especial (AE) concedida pela Anvisa. A substância de baixo índice terapêutico é a que apresenta estreita margem de segurança, cuja dose terapêutica (a que produz o efeito desejado) é próxima da tóxica (a que causa efeitos indesejáveis). A manipulação dessas substâncias somente poderá ser realizada na forma diluída, e os excipientes deverão ser padronizados. A forma farmacêutica semi-sólida é quase sempre para uso dermatológico ou tópico. É desenvolvida para exercer ação local, quando aplicada na pele ou membrana mucosa, embora também possa ser empregada para administração transdérmica de fármaco, objetivando uma ação sistêmica. Apresenta também a propriedade de adesão à superfície de aplicação durante um período razoável de tempo antes de ser removida. Compreendem as formas como cremes, pomadas, géis e outras atualmente menos prescritas, como os ceratos, unguentos e cataplasma. De acordo com a legislação, todo medicamento manipulado deve apresentar em seu rótulo: o nome do prescritor e do paciente; número da formulação no livro de registro de receituário; data da manipulação, prazo de validade; componentes da formulação indicados em conformidade com a denominação comum brasileira e suas respectivas quantidades; número de unidades; peso ou volume, posologia, identificação do estabelecimento; CNPJ; endereço completo e; nome do farmacêutico responsável técnico com seu respectivo número de inscrição no Conselho de Classe. O medicamento deve conter também informações importantes quanto à sua conservação, como, por exemplo, a legenda “manter sob refrigeração”.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da produção científica brasileira sobre o tema

Foram identificados inicialmente 96 títulos. Os números de estudos encontrados por base de dados estão apresentados na Figura 1. Foram selecionados e analisados 42 estudos, conforme apresentado na Figura 1a.

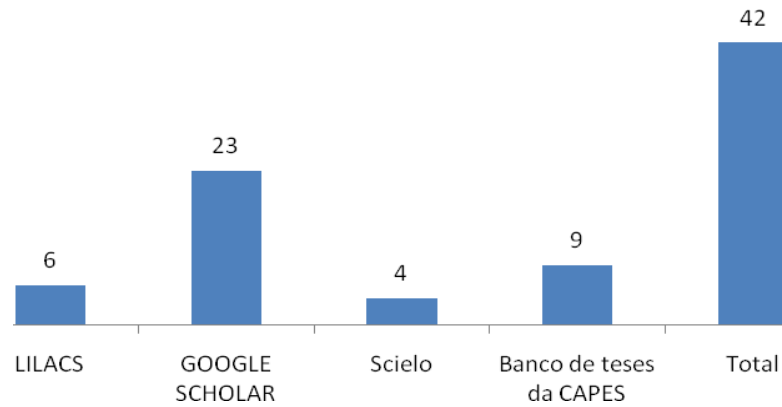
Figura 1. Número de estudos nacionais encontrados nas bases de dados sobre manipulação de medicamentos não-estéreis em farmácia magistral(n=96) de 2000 a 2011.



Fonte: Elaboração própria (2012).

Observa-se a baixa publicação em bases de dados indexadas (LILACS e SciELO), equivalendo a apenas 10 estudos dos 42 selecionados (23,8%). A maioria dos estudos sobre o tema está fora da indexação.

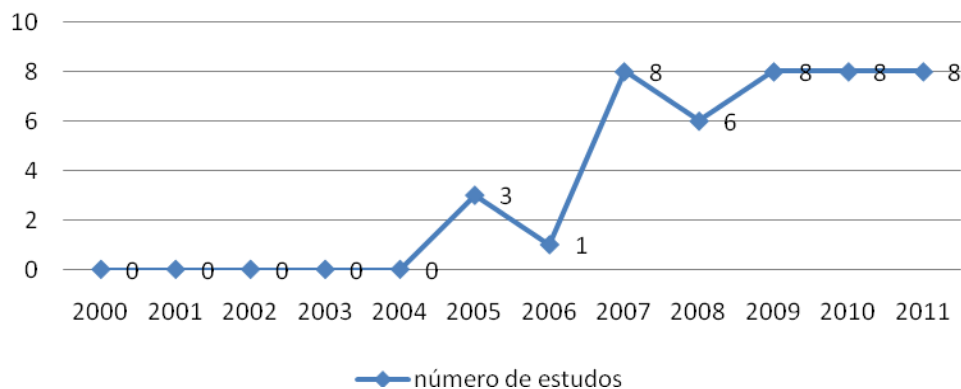
Figura 1a. Número de estudos nacionais selecionados nas bases de dados sobre manipulação de medicamentos não-estéreis (n= 42) de 2000 e 2011.



Fonte: Elaboração própria (2012).

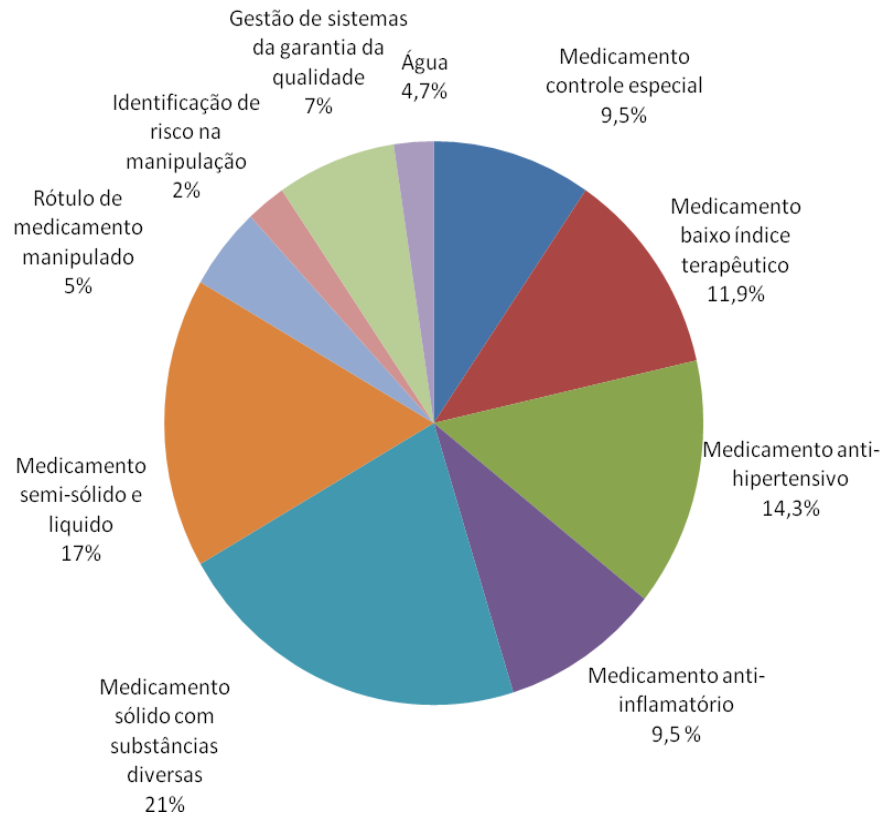
Observa-se que, a partir de 2007, a produção científica sobre o tema apresenta um crescimento, com expansão entre os anos de 2009 a 2011 (Figura 2). O tema mais estudado foi a manipulação de substâncias na forma farmacêutica sólida com substâncias diversas (21,4%), seguido pelas substâncias semi-sólidas e líquidas (16,7%). Um grupo de estudos analisou a manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico (11,9%) e outro, anti-hipertensivos (14,3%). Foi encontrado apenas 01 estudo sobre a rotulagem de medicamentos manipulados e 01 sobre identificação de risco na manipulação de medicamentos (Figura 3). Os artigos foram dominantes (75%), seguidos de dissertações de mestrado (20%) e teses de doutorado (5%) (Figura 4).

Figura 2. Produção científica sobre o tema manipulação de medicamentos não estéreis em farmácias magistrais entre 2000 e 2011.



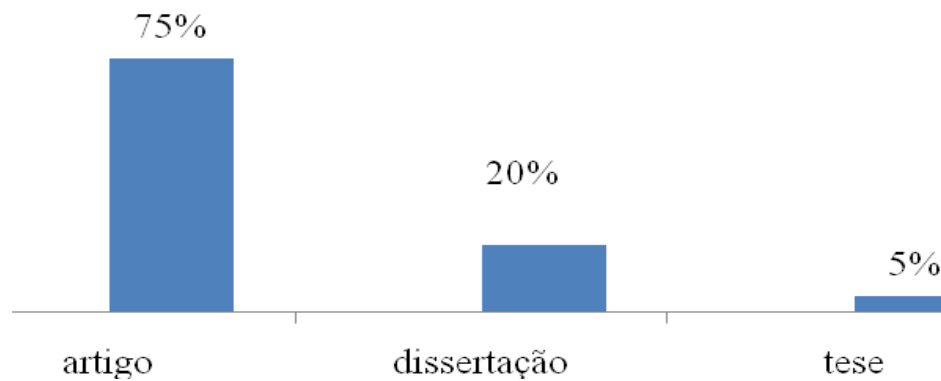
Fonte: Elaboração própria (2012).

Figura 3. Tipos identificados na literatura nacional sobre a manipulação de medicamentos não estéreis em Farmácia Magistral, no período de 2000 a 2011. (n=42).



Fonte: Elaboração própria (2012).

Figura 4. Tipo de publicação sobre manipulação de medicamentos não-estéreis em farmácia magistral de 2000 a 2011.

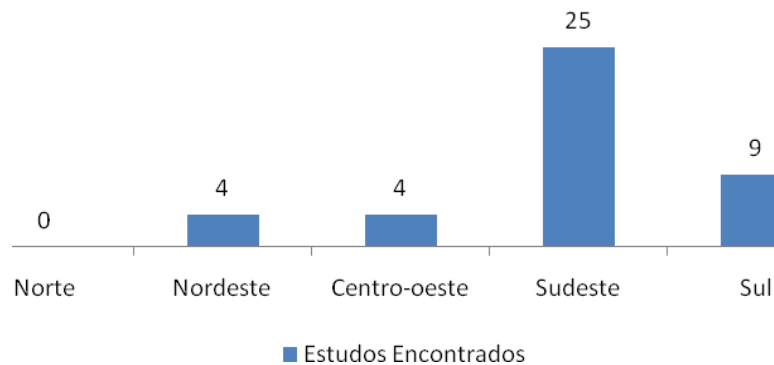


Fonte: Elaboração própria (2012).

A metodologia adotada foi, majoritariamente, a quantitativa (87,5%), seguida do método quali-quantitativo, que esteve presente apenas em 03 estudos (7,5%), e o qualitativo em 02 estudos (5%).

Tendo como base as regiões do País, observa-se que a região sudeste, com 25 estudos, foi a que mais produziu estudos sobre desvios na qualidade técnica na manipulação de medicamentos em farmácia magistral no entre o período de 2000 a 2011, seguido da região sul, com 09 estudos. As regiões nordeste e centro-oeste produziram cada uma 04 estudos (Figura 5).

Figura 5. Número de estudos encontrados nas bases de dados selecionadas por regiões do país sobre manipulação de medicamentos não-estéreis no período entre 2000 e 2011.



Fonte: Elaboração própria (2012).

Observa-se que 37 estudos realizaram testes laboratoriais. Os mais comuns foram para o teor de substância ativa (n=25, 59,5%); peso médio (n=19, 45,2%); uniformidade de conteúdo (n=18, 42,8%) e; teste de dissolução (n=13, 30,9%). Vale ressaltar que era possível, em um mesmo estudo, que as amostras fossem submetidas a mais de um teste laboratorial. Para o presente estudo, foi considerado como resultado satisfatório, quando a amostra analisada era aprovada em todos os testes realizados. O resultado satisfatório com restrição ocorria quando a amostra era reprovada em pelo menos 01 teste e insatisfatório, quando reprovadas em todos os testes. Nos estudos selecionados, o resultado satisfatório com restrição obteve maior percentual (n=32, 76,2%). A forma farmacêutica mais utilizada como amostra para realização das análises laboratoriais foi a forma de cápsulas (72,5%), seguida de creme (12,5%). A

maioria das amostras teve como motivo para análise da qualidade (n=32, 84,3%); a menos comum foi a análise de rotina para monitoramento (n=1, 2,6%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características da produção científica brasileira sobre manipulação de medicamentos não estéreis em Farmácia Magistral (n= 42) de 2000 a 2011.

VARIÁVEL	n	%
Desenho do estudo		
Laboratorial	37	88,1
Pesquisa documental	5	11,9
Testes realizados¹		
Peso	2	4,7
Peso médio	19	45,2
Uniformidade	18	42,8
Identificação	11	26,1
Teor	25	59,5
Teste dissolução	13	30,9
Teste desintegração	3	7,1
Teste estabilidade	3	7,1
Aspecto	6	14,2
Descrição	1	2,4
Caracteres organolépticos	2	4,7
pH	5	11,5
Análise microbiológica	3	7,1
Condutividade elétrica	1	2,4
Resíduos por evaporação	1	2,4
Amônia	1	2,4
Cloreto	1	2,4
Cálcio	1	2,4
Sulfato	1	2,4
Metais pesados	1	2,4
Dióxido de carbono	1	2,4
Substâncias oxidáveis	1	2,4
Rotulagem	4	9,5
Resultados das análises nos estudos		
Satisfatório	4	9,6
Satisfatório com restrição	32	76,2
Insatisfatório	6	14,2
Forma farmacêutica analisada		
Cápsula	29	72,5
Pomada	1	2,5
Gel	1	2,5
Creme	5	12,5
Motivo da análise		
Agravo	2	5,3
Ineficiência terapêutica	3	7,8
Análise de rotina	1	2,6
Outros (avaliação da qualidade)	32	84,3

Fonte: Elaboração própria (2012).

¹ Em um mesmo estudo, era possível realizara mais de um teste laboratorial.

5.2. Análise por grupo de estudos

Foram encontrados 04 estudos que abordaram a qualidade dos medicamentos manipulados com substância sujeitas ao controle especial (Quadro 1). As amostras coletadas, na sua maioria, encontravam-se na forma farmacêutica sólida, em forma de cápsula. Foram submetidas aos testes de peso médio, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo e identificação do princípio ativo. No teste de peso médio, em 02 estudos as amostras foram aprovadas. Nos demais, as amostras foram reprovadas, sugerindo erro na pesagem, mistura e ineficiência na técnica de enchimento das cápsulas. No teste de teor de substância ativa, todos os produtos estavam fora das especificações previstas na legislação, com quantidade maior ou menor que o desejável da substância ativa, sugerindo erro na pesagem no início do processo de preparação das cápsulas. No teste uniformidade de conteúdo, somente 01 estudo apresentou amostras dentro das especificações. Nos demais, as amostras foram reprovadas, sugerindo problemas no processo de mistura da substância ativa com o excipiente. O teste de identificação da substância ativa foi realizado em 02 estudos: em 01 estudo, as amostras analisadas foram aprovadas; o segundo apontou dois desvios de qualidade na amostra, demonstrando que ocorreu a troca de substância ativa, bem como a quantidade dessa substância era menor que a recomendada.

A pesquisa apontou que 05 estudos abordaram a qualidade dos medicamentos manipulados com substância de baixo índice terapêutico (Quadro 2). As amostras coletadas nesse estudo foram na forma de cápsula e sachê, sendo submetidas à análise de peso médio, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo, identificação do princípio ativo, perfil de desintegração, perfil de dissolução. Em 01 estudo, as amostras foram reprovadas no teste de peso médio, sugerindo erro na pesagem, mistura e ineficiência na técnica de enchimento das cápsulas. No teste de teor de substância ativa realizado nos 05 estudos, os produtos estavam fora das especificações previstas na legislação, com quantidade elevada, com teor abaixo do declarado ou sem a devida declaração, sugerindo erro na pesagem da substância ativa, como também na rotulagem. No teste uniformidade de conteúdo, 02 estudos apresentaram amostras fora das especificações, sendo reprovadas, sugerindo problemas no processo de mistura da substância ativa com o excipiente. Os testes de identificação em todos os 05 estudos apresentaram resultados satisfatórios. Dentre estes, 02 estudos buscaram validar metodologia para o controle de qualidade de matérias-primas e cápsulas com substâncias de baixo índice terapêutico. Assim, foram desenvolvidos métodos analíticos para o doseamento da matéria-

prima, por meio da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cumprindo os propósitos de linearidade, seletividade, precisão, exatidão, robustez, limites de detecção e quantificação. Para as cápsulas, o método desenvolvido foi por espectrofotometria de absorção na região ultravioleta (UV), estando cumpridos os propósitos para os parâmetros descritos.

Foram encontrados 06 estudos que trataram da avaliação da qualidade de medicamentos anti-hipertensivos. (Quadro 3). Desse total, 03 estudos buscaram comparar a “qualidade” dos medicamentos preparados magistralmente, em relação aos preparados na indústria farmacêutica, quer seja medicamento de referência, quer seja genérico, quer seja similar. Os resultados apontaram que, em relação aos ensaios de peso médio, as amostras foram aprovadas. Somente em 01 estudo, as amostras foram reprovadas para esse teste, sugerindo erro na pesagem da matéria-prima. No teor de substância ativa, as amostras apresentaram teores maior ou menor em relação ao produto industrializado ou às especificações farmacopeicas, sendo aprovadas em 03 estudos. Quanto à uniformidade de conteúdo, em 02 estudos não foram atendidas as especificações. No teste de identificação de princípio ativo, somente em 01 estudo a amostra foi aprovada. Nos estudos em que as amostras foram submetidas ao teste de dissolução, estas foram reprovadas, sugerindo problemas na natureza e concentração dos excipientes utilizados nas formulações, apontando dificuldade para encontrar um excipiente adequado para alguns anti-hipertensivos, podendo ocasionar a ingestão desses produtos com a dosagem inadequada.

Foram localizados 04 estudos que trataram da avaliação da qualidade de medicamentos manipulados anti-inflamatórios (Quadro 4). Em metade dos estudos foi realizada uma comparação da qualidade dos medicamentos manipulados, em relação à especialidade farmacêutica, tanto nos medicamentos de referência quanto nos genéricos e similares. Nos ensaios de identificação de substância ativa, perfil de dissolução, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo e determinação do peso médio, a maioria cumpriu com as especificações farmacopeicas exigidas. Entretanto, foram apresentados resultados insatisfatórios para os testes de teor de princípio ativo e perfil de dissolução, indicando a necessidade de maior atenção nas operações farmacêuticas durante a manipulação. Chamou a atenção que em algumas amostras foram identificadas a adição de outras substâncias não declaradas no rótulo do produto, indicando uma falsificação do produto manipulado, além da ausência de outras informações necessárias, como o local de fabricação e a presença de indicações terapêuticas. Apenas 01 estudo avaliou especificamente o processo de

homogeneização das substâncias, por meio da utilização de misturador manual e misturador mecânico, obtendo-se resultados também satisfatórios nas análises qualitativas e quantitativas, quando utilizado o misturador mecânico.

Do universo dos estudos pesquisados, 09 trataram da avaliação da qualidade dos medicamentos manipulados com substâncias de diversas características (Quadro 5). As substâncias investigadas pertencem à classe dos antibióticos, antifúngicos, psoralenos, antiulcerosos e para o tratamento de doenças reumatológicas, dislipidemia e dermatite atópica. Os estudos também realizaram testes nas matérias-primas utilizadas nas preparações farmacêuticas. A maioria das matérias-primas foi aprovada nos testes a que foram submetidas. Em apenas 01 dos estudos, a matéria-prima foi reprovada, pois apresentou teor abaixo do declarado. Em 08 estudos, a forma farmacêutica utilizada nas preparações foi em forma de cápsulas e em 01 estudo foi na forma de sachê. As amostras foram submetidas à análise de peso, peso médio, perfil de dissolução, identificação do fármaco, teor de princípio ativo, teste de uniformidade de conteúdo, teste de desintegração, estabilidade térmica e de longa duração. Em quatro estudos, as amostras foram aprovadas para as análises de peso médio, teor, uniformidade, dissolução e estabilidade. Em 05 estudos, as amostras foram reprovadas para o teste de uniformidade de conteúdo, teor, peso médio, identificação, dissolução. Na análise de desintegração, as amostras foram reprovadas em 06 estudos. Os estudos apontaram pontos críticos no processo de manipulação durante o recebimento, armazenagem e expedição de matérias-primas, pesagem, mistura dos pós e encapsulamento. Em 01 estudo foi realizada a comparação dos ensaios realizados nos medicamento manipulados com produtos industrializados e 03 estudos buscaram validar a metodologia, fazendo uso da cromatografia CLAE, para a determinação do teor de princípio ativo em formulações manipuladas.

Foram encontrados 07 estudos que trataram da avaliação da qualidade de medicamentos manipulados na forma farmacêutica semi-sólidas e líquidas (Quadro 6). Em 05 estudos foram abordados a manipulação de medicamentos na forma de cremes e um estudo na forma de gel e líquidos. As amostras foram submetidas à análise de estabilidade, doseamento e determinação do pH, características organolépticas (cor e odor), embalagem, aspecto físico, análise microbiológica, rotulagem e caracteres organolépticos. Os produtos analisados estavam em conformidade com as especificações para as análises de estabilidade em 03 estudos; caracteres organolépticos, doseamento e pH em um estudo. Houve reprovações para as

análises de teor, determinação de pH, análise microbiológica e cor. Os estudos apontaram que há relevantes dimensões a serem incorporadas no processo de manipulação de substâncias semi-sólidas como as diferentes técnicas de manipulação, os produtos empregados, o tipo do antioxidante empregado, tipo de embalagem primária, a informações na rotulagem, a forma de conservação que podem interferir significativamente na estabilidade do produto. As amostras manipuladas, que foram submetidas à análise em comparação ao produto equivalente industrializado, apresentaram variações superior e inferior à concentração do princípio ativo.

Dos estudos selecionados, 03 abordaram o tema gestão na garantia da qualidade realizada nas Farmácias Magistrais (Quadro 7), nos quais foi apontado que as farmácias realizam os ensaios físicos e as análises microbiológicas que não fornecem as informações necessárias para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos manipulados. Foi apontada a necessidade de utilização de indicadores para melhor controle dos fatores que surgem durante o processo de preparação do medicamento.

Foram localizados 02 estudos que avaliaram a qualidade técnica da água utilizada na manipulação de medicamentos (Quadro 8). Nestes, foram utilizados para análise: a água purificada obtida por destilação, troca iônica e osmose reversa obtidas do sistema de tratamento e do barrilete de armazenamento. As amostras foram submetidas à análise para verificação do aspecto, determinação de pH, condutividade elétrica, resíduos por evaporação, amônia, cloreto, cálcio, sulfato, metais pesados, dióxido de carbono, substâncias oxidáveis e as análises microbiológicas, contagem de coliformes totais e termotolerantes, contagem de pseudomonas aeruginosa. A amostra foi reprovada nos testes de determinação de pH, condutividade, pesquisa de impurezas inorgânicas, substâncias oxidáveis e na análise microbiológica, sugerindo a necessidade de maior rigor na produção, principalmente nos cuidados relacionados à manutenção dos equipamentos, nos procedimentos de limpeza e sanitização dos equipamentos, troca periódica de filtros ou regeneração de resinas de troca iônica, como também a limpeza do recipiente de armazenamento da água purificada (barrilete).

Foi localizado apenas 01 estudo que tratou de avaliar a rotulagem de produtos manipulados (YANO et al., 2011). Nele foi avaliada a qualidade da rotulagem de amostras de medicamentos manipulados coletados pela Vigilância Sanitária, acompanhadas de queixas técnicas, como ineficácia terapêutica e suspeita de conter substâncias anorexígenas não

declaradas no rótulo. Os ensaios foram realizados no Laboratório do Núcleo de Ensaio Físicos e Químico em Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz. Foi verificado o teor do componente ativo declarado no rótulo, de acordo com os compêndios oficiais. Como resultado observou-se que não foram encontradas nas amostras analisadas substâncias anorexígenas ou benzodiazepínicas. Entretanto, em relação ao teor do fármaco, foi confirmado o teor abaixo do declarado na rotulagem do produto, sugerindo erros no processo da manipulação do medicamento, o que pode ocasionar possíveis falhas na terapêutica, como agravamento ou ineficiência no tratamento do paciente.

Apenas 01 estudo tratou da identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos não estéreis e do papel das boas práticas de manipulação no controle dos riscos (BRAGA, 2009). Nesse estudo, o risco na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis foi analisado em todos os processos que ocorrem numa farmácia, como no recebimento da prescrição, além de outras inadequações, a saber: prescrição com erros; prescrição de substância proibida; prescrição contendo substância ou medicamento que não pertençam às classes de atividades para as quais a farmácia tem a sua licença de funcionamento; prescrição com alguma incompatibilidade; prescrição com problema de dose e/ou via de administração; avaliação da prescrição realizada pelo farmacêutico, por meio de fontes não confiáveis ou insuficientes; aquisição, recebimento e armazenamento de matérias-primas e matérias de embalagens trocado ou com desvios de qualidade, com prazo de validade expirado; recebimento de matéria-prima sem o laudo de análise do fornecedor ou com o laudo referente a outra matéria-prima; cálculo errado da quantidade das substâncias da formulação; pesagem ou medida correta de material errado; pesagem ou medida errada do material correto, contaminação cruzada; contaminação do produto pelos funcionários; utilização de matéria-prima com prazo de validade expirado; trituração; a não uniformidade de conteúdo durante a mistura dos componentes tendo como consequência a não uniformidade da dose; lavagem de utensílios; utilização de embalagem inapropriada; rotulagem errada do medicamentos (troca ou mistura de rótulos) e; rotulagem com informação insuficiente ou ausente.

Quanto ao controle de qualidade, foram identificados como riscos na amostragem de substância ou produto não representativa do lote: a contaminação das substâncias e do produto acabado durante o controle de qualidade e a análise da substância ou produto, utilizando instrumentos e equipamentos não confiáveis. Quanto à dispensação, os riscos seriam na

entrega de medicamento errado, bem como na entrega do medicamento certo, mas sem orientação ou com orientação de uso incorreta.

Como medidas de controle dos riscos sanitários na farmácia magistral, este estudo sugeriu, considerando-se os riscos identificados no recebimento: a avaliação farmacêutica da prescrição, como a elaboração de procedimentos e registros que sejam capazes de identificar e monitorar os principais erros de prescrição de medicamentos magistrais e officinais. Quanto à aquisição de matéria-prima e material de embalagem, a sugestão seria a qualificação de fornecedores e insumos, como também do serviço de transporte de insumos; o procedimento de compra deve contemplar a quantidade mínima de meses para o vencimento da validade com que pode aceitar o material adquirido e a realização da inspeção de recebimento. Além disso, é necessária a implantação de procedimento operacional padrão de pesagem e medida, no qual estejam estabelecidas as diretrizes e os cuidados para o processo de pesagem e medidas das substâncias, bem como a presença de funcionários devidamente treinados para a execução dessa atividade.

Outros procedimentos devem ser levados em consideração, nas medidas de controle, a saber: limpeza da balança; calibração e verificação da balança; calibração da vidraria, bem como lavagem e secagem desses equipamentos; localização da balança; validação de limpeza. Como medida de controle para a contaminação cruzada de substâncias, aparece a qualificação de instalação, de operação e de desempenho de equipamentos. A utilização de equipamentos de proteção individual e equipamentos de proteção coletiva é uma medida preventiva, a fim de se evitar a contaminação dos funcionários com o produto.

Por fim, é fundamental que se proceda à implantação e à implementação de documentos normativos: programa, procedimento operacional padrão, ordem de manipulação, especificação de matéria-prima e material de embalagem, protocolo de qualificação e validação, plano mestre de validação, registros, relatório de qualificação e validação. Ressalta-se que o treinamento do pessoal envolvido na manipulação, bem como a qualificação e validação de equipamento são ações essenciais para a prevenção ou minimização dos riscos sanitários envolvidos no processo da manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral.

6 DISCUSSÃO

O estudo ora apresentado revelou importantes desvios na qualidade técnico-científica dos medicamentos manipulados não estéreis em farmácia magistral, principalmente na forma farmacêutica sólida (cápsulas), em decorrência do processo de manipulação desses produtos, como a troca da substância ativa, erros na pesagem de substâncias, problemas no processo de diluição e homogeneização dos pós, enchimento das cápsulas, levando à falta de uniformidade na massa das unidades e à falta de padronização de excipientes, bem como à troca, insuficiência ou ausência das informações nos rótulos dos produtos. Os medicamentos nas formas semi-sólida e líquida apontaram problemas na armazenagem, nos níveis de temperatura, no tipo de antioxidante empregado, na determinação de faixa de pH para melhor estabilidade do produto e na embalagem utilizada para conservação, além de observada a falta de informações importantes na rotulagem.

O trabalho apontou também que, nos últimos anos, particularmente a partir de 2007, houve um aumento da publicação científica sobre o tema no Brasil. Contudo, a maioria dos estudos utilizou o método quantitativo, sendo necessários mais estudos com abordagens qualitativas e quali-quantitativas, visando à análise dos desvios de qualidade técnico-científica na manipulação de medicamentos em farmácia magistral.

Desvios na qualidade técnico-científica do medicamento manipulado, decorrente do processo de manipulação desenvolvido nas farmácias magistrais, também têm sido relatados na literatura internacional. Schwam (2011) relatou um caso de erro ocorrido durante a manipulação, em que o medicamento continha 10 vezes a mais da substância ativa em relação ao declarado no rótulo. Em outro artigo é relatado o erro ocorrido na dosagem da substância de ativa por um fármaco, o que resultou em efeitos clínicos indesejáveis em uma criança (FAROGI et al., 2009).

A manipulação de medicamentos em farmácias magistrais tem sido motivo de estudos em outros países, a exemplo dos Estados Unidos que, em 2001, por intermédio do *Food and Drug Administration* (FDA) – agência que regula as empresas de medicamentos, produtos médicos e alimentos –, realizaram uma pesquisa dos fármacos e formas farmacêuticas mais comuns manipuladas em 12 farmácias, localizadas no território americano. Foram verificados que dez dos vinte e nove produtos amostrados (39,5%) estavam fora da especificação, principalmente

quanto à presença de substância ativa. Além disso, diversos casos de contaminação bacteriana de produtos injetáveis manipulados e erros de manipulação, que causaram dano ou morte de pacientes, também foram relatados na literatura (NORDENBERG, 2000; ELEY; BIRNIE, 2006; PEGUES 2006).

Chamou a atenção que, apesar de a maioria dos estudos apontarem em seus títulos o termo “qualidade”, este não era tratado em seus aspectos teóricos e conceituais, ou seja, ao termo “qualidade”, o senso comum tem atribuído vários sentidos implícitos distintos. Observou-se que a qualidade aqui avaliada tem como base o processo da manipulação, pois aborda atividades envolvendo profissionais com análise do ponto de vista técnico, ao que se pode inferir que os referidos estudos têm tratado da qualidade técnico-científica na perspectiva apontada por Vuori (1990), muito próximo, portanto, do conceito de segurança para o medicamento manipulado.

A maioria dos estudos selecionados demonstrou preocupação em abordar temas relacionados à avaliação da qualidade técnica na manipulação de medicamentos não estéreis na forma farmacêutica sólida contendo substâncias diversas, o que foi realizado por meio de métodos quantitativos com utilização de testes laboratoriais, sem análise de casos específicos de uso de medicamentos com danos aos indivíduos.

A produção científica reforçou que as amostras, em sua maioria, não eram aprovadas na totalidade dos ensaios aos quais foram submetidas, pois eram aprovadas em alguns testes e em outros não. Isso demonstra que as limitações tecnológicas de estrutura e de processo na preparação desses produtos têm sido apontadas como fatores limitantes para a obtenção de um produto seguro. Os erros apresentados nos medicamentos manipulados estavam relacionados a fatores ocorridos durante o processo da manipulação, como a falta de homogeneidade em formulações com substâncias de baixo índice terapêutico, bem como os erros oriundos dos laboratórios das farmácias, a exemplo da contaminação cruzada, seja em sólidos orais, seja em soluções orais. Além disso, os problemas na manipulação foram ocasionados em decorrência das seguintes falhas: falta de instalações e equipamentos controlados por rigorosos procedimentos e registros; falta de um sistema inteiramente fechado para manipulação (fluxo de ar limpo); falta de procedimento operacional padrão; excesso de quantidade das substâncias prescritas ou até mesmo algumas que não constavam na prescrição original (PONTES, 2007).

O regulamento sanitário para farmácia magistrais – refere-se, conforme já visto, à Resolução RDC67/2007 e suas alterações – determina que estas devem dispor de um sistema de garantia da qualidade baseado em uma extensa documentação, mas somente isso não se traduzirá em um processo de manipulação seguro. Observa-se a necessidade de focar uma das principais causas de desvios de qualidade técnico-científica no processo de manipulação, ou seja, a estrutura, que envolve a imprecisão dos equipamentos e do método com a consequente incapacidade de gerar produtos reprodutíveis, além de escassos instrumentos eficientes de avaliação da capacidade dos estabelecimentos de operar processos padronizados e controlados.

Vale salientar que no regulamento sanitário em vigor somente são exigidos para as matérias-primas, respeitando-se suas características físicas: análises de caracteres organolépticos, solubilidade, pH, peso, volume, ponto de fusão, densidade e avaliação do laudo do fornecedor/fabricante. Para as preparações farmacêuticas e oficinais sólidas são exigidos: descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Para as formas semi-sólidas, a exigência recai apenas sobre descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável) e peso. Para as formas líquidas não estéreis são exigidos: descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase.

Observa-se que as análises de teor, uniformidade de conteúdo, potência (quando aplicável) e identificação não são exigidas para serem realizadas pelas farmácias. Essa exigência é apenas para o monitoramento que somente ocorre bimestramente para os produtos do grupo I (medicamentos a partir de insumos ou matérias-primas, inclusive vegetal) e trimestralmente para os produtos do grupo 2 (substâncias de baixo índice terapêutico) e grupo 3 (antibióticos, hormônios e citostáticos) (BRASIL, 2007). Portanto, evidencia-se a ausência de um processo de detecção dos desvios de qualidade técnico-científica a cada ordem de manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral. Por isso faz-se necessário um maior controle de toda a atividade de manipulação, como forma de minimizar os riscos envolvidos nesse importante processo.

Segundo Braga (2009), os processos envolvidos na manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral apresentam riscos os quais podem ser minimizados por meio de algumas medidas de controle que, em sua maioria, estão presentes no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação em Farmácia. Entretanto, esse regulamento ainda

não contempla todas as ações necessárias para a redução dos desvios na qualidade técnico-científica envolvidos na manipulação e que causam impacto na qualidade dos produtos, como a validação de alguns procedimentos e processos, além da necessidade de revisão de requisitos do regulamento em vigor que precisam de uma nova redação, para facilitar a compreensão como forma de prevenir erros de interpretação e de aplicação da norma.

7 CONCLUSÃO

A partir da imersão na temática da qual se desdobrou o presente estudo, foi possível perceber que o tema desvios de qualidade técnico-científica na manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral – objeto desta investigação – obteve um crescimento nos últimos anos, contudo ainda é pouco estudado, devido às características próprias desse segmento.

O estudo permitiu conhecer que as farmácias magistrais apresentam importantes limitações, sendo necessário, por isso mesmo, que todo o processo de manipulação seja monitorado e que as medidas de controle presentes na legislação em vigor sejam implantadas e implementadas, visando à minimização dos desvios de qualidade, a fim de que sejam produzidos medicamentos seguros e eficazes.

Este estudo apontou problemas relevantes no processo de manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral, a partir das evidências dos 42 (quarenta e dois) estudos nacionais os quais contribuíram na fundamentação das análises. Nesse sentido sugere:

- O estabelecimento de um programa de monitoramento de produtos magistrais por parte das vigilâncias sanitárias, por meio das coletas de amostras para análise fiscais;
- A revisão da legislação com estabelecimento de exigência quanto à validação de alguns procedimentos realizados na farmácia magistral os quais interferem diretamente na manipulação: validação de processos de mistura, validação de limpeza dos equipamentos, vidrarias, utensílios;
- A padronização de excipientes para algumas formulações, de modo a garantir estabilidade, segurança e eficácia ao produto manipulado;
- A realização de estudos empíricos em profundidade que investiguem os aspectos da estrutura e do processo que podem estar provocando a manutenção dos desvios de qualidade técnico-científica aqui apontados.

Como limite, este estudo se baseou na descrição apenas de investigações que trataram dos desvios de qualidade técnico-científica na manipulação de medicamentos não estéreis em farmácia magistral na produção científica brasileira. Serão necessários, portanto, estudos futuros que façam análise comparativa com estudos internacionais.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Medicamento na dose certa. 2005. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/noticias/2005/070105_2_4htm. Acesso em 10/09/2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Subsídios para discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v.39, n.4p. 691-694,2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v39n4/25547.pdf>. Acesso em 10/09/2011.

_____. Plano Diretor de Vigilância Sanitária, Brasília, ANVISA, 2007, 56p.

ALMEIDA, M. L. C. **As estratégias mitigadoras do impacto da RDC 67/07 da ANVISA para as farmácias de manipulação**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal Fluminense. 2009.

ANDRADE, F. R. O. et al. Análise Microbiológica de matérias-primas e formulações farmacêuticas. Artigo. **Revista Eletrônica de Farmácia** Suplemento Vol 2 (2), 9-12, 2005

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS. Em busca da personalização. **Revista ANFARMAG**, São Paulo, v. 12, n. 61, p. 28-33, jun./jul.2006.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS. **Portal Anfarmag**, 2007. Disponível www.anfarmag.org.br. Acesso em 11/09/2011.

BARACAT, M.M.; MONTANHER, C. L. S. KUBACKI, A. C.; MARTINEZ, R. M. ZONTA, G.A.N.; DUARTE, J. C.; NERY, M.M.F. GIANOTTO, E.A.S.; GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R. **Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de Sinvastatina**. Artigo / Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacêutica Bonaerense)/ 28 (3): 427-32 (2009).

BERNARDES, M. L. P. et al. **Desenvolvimento e Controle de Qualidade de cápsulas contendo captopril 25 mg.** Artigo. Interbio v.4 n.1 2010.

BRAGA, G.K. **Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não-estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2009.

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**- DOU de 20/09/1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999** – DOU- Seção 1 de 27/01/1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RDC nº 354 de 18 de Dezembro de 2003**. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Diário Oficial da União, Brasília, seção 1, p. 56-67, 22 de dezembro de 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007**. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácia e seus Anexos. Diário Oficial da União, Brasília, no 195, seção 1, p.29-58, 9 de outubro de 2007

CÂMARA DE DEPUTADOS. **CPI dos Medicamentos** – Relatório Final. Brasília. 2000.

CAPRIGLIONE, L; MENA, F. **Expansão eleva risco de remédio manipulado**. Folha de São Paulo. São Paulo, 17 out. 2004. Cotidiano, Caderno (C1 e C3).

CONFERÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária (2001: Brasília. DF) **1ª Conferência Nacional de Vigilância Sanitária**. Relatório Final. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2001. 159p.

COSTA E. A. Vigilância Sanitária: proteção e defesa da Saúde. In: ROUQUARIOL M.Z., ALMEIDA FILHO, N. Organizadores. **Epidemiologia e Saúde**. São Paulo: Editora Medsi; 2003.p. 57-87.

COSTA, E.A. **Vigilância**: proteção e defesa da Saúde. São Paulo – Hucitec – Sobravime, 2004.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária. Desvendando o enigma. In: FREITAS, C.M. **Riscos e processos decisórios**: implicações para a vigilância sanitária. Salvador – Bahia, 2008, p. 107 - 124.

COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: temas para debate**/ autores: Ediná Alves Costa (organizadora), Fernando Aith, Laurindo Dias Minhoto... [et al.]. - Salvador: EDUFBA, 2009. 240 p.

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácia de manipulação de Santa Catarina. Artigo/ **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**.; 32(1):263-268 2011

ELEY, J. G; BIRNIE C. **Retention of compounded skill among pharmacy students**. Am J. Pharm Ed. Enverit. 2006.

ENÉAS, P. C. R. **Oxcarbamazepina**: Desenvolvimento e validação de métodos analíticos de controle de qualidade. Aplicação em formulações magistrais. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia – UFMG. 2008.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora, 2008.

FAROGLI, M. et al. **Toxicity from a clonidine suspension**. Nova Veneno México e Drug Information Center e Universidade do Novo México Faculdade de Farmácia, Albuquerque, NM, EUA. J. Med. Toxicol 2009 set,5(3): 1 30-3.

FOIS, R.A. **Compounded medicines and “off- label” prescribing Australian Family Physician**, v. 39.2007.

FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, et al. Posição em relação à Consulta Pública da ANVISA nº 31/2005, sobre o Regulamento das Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. 2005. Disponível em:
<http://www.abrasco.org.br/gts/manifesto%20manipulados%20final%2009_09_2005.pdf>.

FIRMINO, et al. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiá – SP. Artigo. **Revista Multidisciplinar da Saúde** – Ano III – Nº 05 – 2011.

FRASSON, A.P.Z.; CANSSI, C.M. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona a 2% manipulados no município de Ijuí/RS. Artigo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 29, n.2, p. 195-199,2008

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; TREVISAN, M.A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. Artigo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** v. 12, n.3. Ribeirão Preto. maio/junho.2004.

GIANOTTO, E.A.S.; MACHADO, H. T.; MIGLIORANZA, B.; NERY, M. M. F. Qualidade da cápsula de Cloridrato de fluoxetina manipulada em farmácia. Artigo. **Latin American Journal of Pharmacy.**, vol 27, n. 5. 2008.

GONÇALVES, H. L. **Avaliação do risco sanitário de formulações magistrais contendo piroxicam como fármaco da Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica: Avaliação do perfil de dissolução.** Dissertação (Mestrado Profissionalizante). Fundação Oswaldo Cruz. 2011.

GOTARDELO, D. R. **Avaliação do custo e equivalência farmacêutica de hidroclorotiazida em formulações industrializadas e magistrais.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Farmacologia. Mestrado Profissional. Universidade Federal do Ceará. 2006.

HOUAISS, A. **Dicionário eletrônico da língua portuguesa.** 2009. Versão 3.0.

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, O Instituto–Atividades, Disponível em: <<http://www.incqs.fiocruz.br/interna.htm>>.

LEAL, L. B. et al. **Desenvolvimento de teste de dissolução para o meloxicam utilizando o Planejamento fatorial:** estudo comparativo de produtos industrializados X produtos magistrais. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n 2, p.160-163, 2008.

LEAL, L. B.; SILVA, M. C. T.; SANTANA, D. P. Preços x qualidade, segurança de medicamentos em farmácias magistrais. Brasília. **Revista Pharmácia Brasileira.** Ano X, n. 57, janeiro/fevereiro. 2007, p. 28-31 (encarte).

MAGNELLI, R.F.; MARKMAN, B.E.O.; KOSCHTSCHAK, M. R. W.; WU, E. M.; OLIVEIRA, D. M.; OLIVEIRA, E. S. Problemas recorrentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico. Artigo. **Boletim Epidemiológico Paulista.** 2010.

MARCATTO, A.P.; LAMIM, R.; BLOCK, L.C.; BRESOLIN, T.M.B. Análise da cápsula de captopril manipuladas em farmácias. Artigo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 26, n.3, p. 221-225, 2005.

MARKMAN, B.E. O.; ROSA, P.C. P; KOSCHTSCHAK, M.R.W. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais..Artigo/ **Revista de Saúde Pública.**2010;44(6):1055-62

MARKMAN, B. E. O.; KOSCHTSCHAK, M. R. W.; UESSUGUI, O.; MAGNELLI, R. F.; WU, E. M. Identificação de antifúngicos azólicos em produtos manipulados por CLAE-UV. Artigo/ **Boletim Epidemiológico Paulista.** 2009; 6(63).

- MARKMAN, B. E. O.; KOSCHTSCHAK, M. R. W.; AURICCHIO, M. T. Otimização e validação de método farmacopeico para verificar possíveis desvios de qualidade de matérias primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoidianos. Artigo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. vol.66 no.3 São Paulo 2007.
- MARQUES-MARINHO, F.D. ; VIANNA-SOARES, C. D. ; CARMO, V.A.S.; CAMPOS, L.M.M. Avaliação da Qualidade de Pantoprazol Cápsulas Manipuladas Gastro-Resistentes. Artigo. **Latin American Journal of Pharmacy** (formerly Acta Farmacêutica Bonaerense/ 28 (6): 899-906 (2009).
- MARIA, E. K.; SANTINHO, A. J. P.; Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Estudo in vitro. Artigo. **Revista Eletrônica de Farmácia**, vol. 2, 31-36, 2008.
- MARTIN, Juliana Maria Habith et al. Avaliação da concentração específica do peróxido de carbamida a 16% produzido em farmácias de manipulação. Artigo. **Brazilian Oral Research**. 2007, vol.21, n.4.
- MENEGHINI, L. Z.; ADAMS, A. I.H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p. 67-70, 2007.
- MORENO, A. H. et al.. Avaliação da qualidade da água purificada em farmácias magistrais da região de São José do Rio Preto, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences. 2011.
- NICOLETTI, M.A.; COSTA, E.P., COSME K.Z. Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões. Artigo. **Revista Saúde** - Universidade de São Paulo/ 3 (1) 2009.
- NORDENGERG, T. Pharmacy Compounded Customizing prescription drugs. FDA consumer magazine. July–august2000. Disponível em: <http://www.fda.gov/fdac/features/2000/400_compounded.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.
- OKUYAMA, S. S. K. **Proposta de padronização para o preparo de medicamentos na farmácia magistral: formas farmacêuticas semi-sólidas e líquidas**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Tecnologia em Saúde. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2010.
- PASA, C.R.; Nemes, A.P.M; STUHRK, C.C.; AMARAL, M.S.; KASSAB, N.M. Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados por farmácias de Campo Grande-MS. Artigo. **Revista Brasileira de Farmácia**. 89: 322-326, 2008.
- PEGUES, D. A. Improving and enforcing compounding pharmacy practices to protect patients, Clin Infect, dis, **Editorial Commentary**, v., 43, p. 838 – 840, 2006.
- PINHEIRO, G. M. **Determinação e Avaliação de Indicadores da Qualidade na Farmácia Magistral**: Preparação de Cápsulas Gelatinosas Duras. Dissertação (Mestrado). Universidade do Rio de Janeiro. Ciências Farmacêuticas. 2008.

PINHO, J. J. R. G.; BELLOZI, L. A.; SOUSA, O. V.; YAMAMOTO, C. H.; ALVES, M. S. Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina. Artigo. **HU Revista**. Juiz de Fora. 2011.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M. T. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. Segunda Edição. p. 81 e 107..Atheneu Editora São Paulo, 2003.

PONTES, F.A. **Medicamentos manipulados**: avaliação dos processos e dos laudos de análise das amostras recebidas pelo Laboratório Central Noel Lutels (2003-2004). PPGVS/INCQS. FIOCRUZ. 2007.

RETTORE, E.; MOSTARDEIRO, C. P.; KRATZ, C. P. Avaliação da qualidade de cápsulas de Fluoxetina manipuladas em Farmácia do Município de Santo Ângelo – RS. Artigo. **Revista Contexto & Saúde** . Ijuí, 2007.

RODRIGUES, R. H. R. M. **Avaliação do Controle de Qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de VISA no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. Dissertação (Mestrado) Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, 2010.

ROSA, M.; FLORESs, F.C.; BECK, R.C.R.; ADAMS, A.I.H.; SILVA, C.B. Influência do processo de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de Ibuprofeno. Artigo. **Revista Saúde** (Santa Maria) Vol. 36, n. 2, jul./ dez. 2010.

RUMEL D, Nishioka SA, Santos A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista Saúde Publica**. 2006; 40(5):921-7.

SANTOS, J.M.; AGUIAR, J.L.; REIS, E.O. **Medicamentos Manipulados**: um tema motivador para o ensino de ciências e a formação da cidadania. Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAIS. SES/Mg investiga suspeita de 08 óbitos por intoxicação medicamentosa. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/noticias_e_eventos/ses-mg-investiga-suspeita-de-07-obitos>. Acesso em: 03 set. 2012.

SCHWAM E. **Severe accidental of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error**. Emergency Care Center, Sturdy Memorial Hospital, Attleboro, Massachusetts 02703, USA. **J Emerg Med**. 2011 Jul;41(1):51-4.

SHIMABUKU, P. S. ET AL. Avaliação da Qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília-SP. Artigo. **Revista Colloquium Vitae** .1(1): 30-37. DOI: 10.5747/cv.2009.v01.n1.v005. 2009.

SILVA, R.F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos**: uma contribuição para aplicação em farmácia de manipulação. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.

SILVA, L.B. L. **Estudo de Fármacos e Medicamentos Manipulados em Farmácias Magistrais Utilizados no Tratamento de Doenças Reumatológicas**. Tese (Doutorado). Universidade de Pernambuco- Ciências Farmacêuticas/2007.

SILVA, L. M. V. & FORMIGLI, V. L. A. Health Evaluation: Problemas and Perspectives. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, 10(1): 80-91, Jan/Mar, 1994

SOLON, L. G. S.; OLIVEIRA, A.I.M.; GUERRA, G. C. B.; SOARES, L. A. L.; ARAÚJO, A. A. Determinação de carbamazepina em formulações farmacêuticas. Artigo. **Artigo/Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences/**. 2010.

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S.. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente. Parte I. Artigo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e aplicada Journal of Basic Applied Pharmaceutical**, 30(3):257-261 2009.

SZATKOWSKI, L. T. D; OLIVEIRA, C. L. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, v. 16, n. 1-2, p. 77-80, 2004.

TESCAROLLO, I. L.; ALMEIDA, R. L. B.; CARNEIRO, E.F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. Artigo. **Revista Eletrônica de Farmácia**, vol 08, n. 04, 2011.

TRUJILLO, L. M. .; BATISTIC-LONGATT, M. A. ZORZETTO, M..A.P.; FRANCIOSI, S.O.. Erros na manipulação de cápsulas de alprazolam. Artigo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. 2007.

VIEIRA FILHO, G. **Gestão da qualidade total**: uma abordagem prática. Campinas: Alínea, 2003.

YANO, H.M. et al. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. Informe técnico. Núcleo de Ensaios Físicos e Químico em Medicamentos. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim Epidemiológico Paulista** - SP, 2011.

YANO, H.M.; AURICCHIO, M. T. DIGITOXINA: superdosagem em medicamento manipulado. Artigo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. 2005.

YANO, H.M.; GUARDIA, R.C.A.; FARIAS, F.F.; SANTOS, A.P. AURICCHIO, M.T. Identificação de corticoides e piroxicam por cromatografia em camada delgada comparativa em medicamentos manipulados falsificados. Artigo. **Boletim Epidemiológico Paulista**. 2011;8(95):4-13.

ZARBITELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A.L.. Controle de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim. Artigo. **Revista Brasileira Farmacêutica** v.19, nº 1/2,17-23 2007.

APÊNDICES

