



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

JÉSSICA DO AMARAL DUTRA

**USO DE PARACETAMOL ENCAPSULADO COMO MARCADOR PARA
AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DOS PRODUTOS
MANIPULADOS EM FARMÁCIAS DO DISTRITO FEDERAL**

CEILÂNDIA, DF

2013

JÉSSICA DO AMARAL DUTRA

**USO DE PARACETAMOL ENCAPSULADO COMO MARCADOR PARA
AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DOS PRODUTOS
MANIPULADOS EM FARMÁCIAS DO DISTRITO FEDERAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia

Orientador: Prof. Dr. Diêgo Madureira de
Oliveira

CEILÂNDIA, DF

2013

JÉSSICA DO AMARAL DUTRA

**USO DE PARACETAMOL ENCAPSULADO COMO MARCADOR PARA
AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DOS PRODUTOS
MANIPULADOS EM FARMÁCIAS DO DISTRITO FEDERAL**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Diêgo Madureira de Oliveira

Prof. Dr. Elton Clementino da Silva

Prof^a. Ma. Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

CEILÂNDIA, DF

2013

Este trabalho é dedicado às pessoas que sempre estiveram ao meu lado pelos caminhos da vida, me acompanhando, apoiando e principalmente acreditando em mim: Meus pais, Geraldo e Erilda, e minha irmã, Sarah.

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar este trabalho de conclusão de curso, me reporto neste espaço, às pessoas essenciais, sem as quais a elaboração deste, não seria possível e dedico a elas meus sinceros agradecimentos.

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

Aos meus pais (Geraldo e Erilda), a minha irmã (Sarah) e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

A todos os professores que me acompanharam durante a graduação, em especial ao Prof. Dr. Diêgo Madureira, que dedicou muito do seu tempo me orientando, embora tivesse outros interesses a resolver.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

“É preciso força pra sonhar e perceber
que a estrada vai além do que se vê”.

Los Hermanos

RESUMO

DUTRA, J. A. **Uso de paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e da eficácia dos produtos manipulados em farmácias do Distrito Federal.** 2013. 59 f. Trabalho de conclusão de curso - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

Atualmente o medicamento se configura como um instrumento fundamental no processo saúde e doença. No entanto, para que esse cumpra realmente o seu papel, seja ele paliativo ou curativo, deve ser assegurada sua eficácia e segurança. Infelizmente a garantia da qualidade são temas desafiadores para o segmento magistral, principalmente em virtude das particularidades intrínsecas dos seus processos, que torna cada medicamento produzido único, dificultando com isso, a implantação de um sistema de controle de qualidade similar ao utilizado pela indústria farmacêutica. Dessa forma, o presente estudo monográfico tem como objetivo principal usar o paracetamol encapsulado como marcador para avaliação dos produtos manipulados em farmácias do Distrito Federal. Assim, analisou-se o rótulo e a embalagem, determinou-se o peso e as doses do produto por espectrofotometria. Os resultados demonstram algumas inconformidades no rótulo e na embalagem, e que a determinação do peso, apesar de ser exigido na legislação como ensaio de controle de qualidade, não permite fazer estimativas reais sobre o processo de encapsulamento, evidenciando a necessidade da implantação de novas ferramentas de controle na rotina da farmácia magistral. Sugere-se assim, o acréscimo de análises espectrofotométricas após o processo de encapsulamento como ensaio obrigatório por parte dos estabelecimentos magistrais.

Palavras - chave: Farmácia magistral, controle de qualidade, subdosagem, sobredosagem.

ABSTRACT

DUTRA, J. A. **Using encapsulated paracetamol as parameter for safety and effectiveness statement on compounded drugs in pharmacies Federal District.** 2013. 59 I. Graduation Dissertation –Faculty of Ceilândia, University of Brasilia, Brasilia , 2013.

The medicines are, currently, fundamental tools on the process of health and disease management. However, in order to let it work the way it is supposed to do, its effectiveness and safety must be assured. Unfortunately, quality assurance is a real challenging to the pharmacies, mainly due to intrinsic features of these processes, since each product is unique, with particularities which prevent the implementation of a quality control system similar to that used by pharmaceutical industry. Thus, this monographic study's main objective is using encapsulated paracetamol as a marker for assessing the safety of products from pharmacies in the Federal District. All labels and the packages were assessed, the weight was determined and the dose of paracetamol measured by spectrophotometry. The results demonstrated nonconformity on the label and packaging formats. Also, the determination of weight, despite being a legal requirement, did not lead to an effective estimation of homogeneity on encapsulation process, what highlights the need for the implementation of new methodologies for routine control. It is therefore suggested the addition of spectrophotometric analysis, after encapsulation process, as a mandatory procedure in pharmacies.

Keywords: Pharmacy, quality control, underdosing, overdose.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DAS CÁPSULAS DURAS.....	21
FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DO PARACETAMOL.....	24
FIGURA 3 - ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DE ESPECTROFOTÔMETRO DE ABSORÇÃO NO UV-VISÍVEL DE FEIXE DUPLO	26
FIGURA 4 - CODIFICAÇÃO DAS CÁPSULAS ADQUIRIDAS NAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	29
FIGURA 5 - ESQUEMATIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE DILUIÇÃO DAS CÁPSULAS DE 1.000 MG	32
FIGURA 6 - ESQUEMATIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE DILUIÇÃO DAS CÁPSULAS DE 100 MG	33
FIGURA 7 - PESO MÉDIO E DESVIO PADRÃO DAS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS NO ESTUDO.....	38
FIGURA 8 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO.....	40
FIGURA 9 - CURVA PADRÃO DO PARACETAMOL	41
FIGURA 10 - REPRESENTAÇÃO DA DOSE DE CADA UMA DAS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO.	42
FIGURA 11 - REPRESENTAÇÃO DA DIFERENÇA ENTRE A DOSE TEÓRICA E A DOSE ENCONTRADA EM CADA UMA DAS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG (DOSE ÚNICA OU DIVIDIDA) DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	43
FIGURA 12 - CORRELAÇÃO ENTRE O PREÇO TOTAL DA MANIPULAÇÃO COM A MÉDIA DO ERRO DE PRECISÃO	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - FORMA DE PREPARO DOS PONTOS DA CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	31
TABELA 2 - PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO RELATIVO E LIMITE DE VARIAÇÃO PARA AS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO ..	37
TABELA 3 - VARIAÇÃO DO CONTEÚDO TEÓRICO DAS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	38
TABELA 4 - MEDIANA, VALOR MÍNIMO, VALOR MÁXIMO, ERRO DE VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIO, ERRO DE PRECISÃO PERCENTUAL MÉDIO DAS CÁPSULAS DE 100 E 1.000 MG DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	42
TABELA 5 - CORRELAÇÃO DOS PREÇOS DA MANIPULAÇÃO DAS CÁPSULAS DE PARACETAMOL COM A MÉDIA DO ERRO DE PRECISÃO NAS 10 FARMÁCIAS SELECIONADAS	48

LISTAS DE QUADROS

QUADRO 1 - ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA AS FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS, SEMI-SÓLIDAS E LÍQUIDAS NÃO ESTÉREIS.....	18
QUADRO 2 - VOLUME DAS CÁPSULAS DURAS	22
QUADRO 3 - ANÁLISE DOS ERROS DOS RÓTULOS DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO.....	35
QUADRO 4 - ANÁLISE DOS ERROS DAS EMBALAGENS DAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	36
QUADRO 5 - ANÁLISES DE CLONIDINA NO INCQS DE 2.000 A 2.003.....	44
QUADRO 6 - EXEMPLOS DOS EFEITOS TÓXICOS DE FÁRMACOS DE BAIXO ÍNDICE TERAPÊUTICO	45
QUADRO 7 - EXEMPLOS DE EFEITOS SUBTERAPÊUTICOS	46
QUADRO 8 - SÍNTESE DOS ERROS ENCONTRADOS NAS DEZ FARMÁCIAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO.....	52

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

ANFARMAG	Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPMM	Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
COX	Cicloxigenase
CRF	Conselho Regional de Farmácia
<i>d encont</i>	Dose encontrada
<i>d esper</i>	Dose esperada
<i>DP</i>	Desvio Padrão
<i>DPR</i>	Desvio Padrão Relativo
DT	Dose Tóxica
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EPC	Equipamento de Proteção Coletivo
<i>EPPM</i>	Erro de Precisão Percentual Médio
<i>EVPM</i>	Erro de Variação Percentual médio
FDR	Faixa de dose recomendada
g	Gramas
<i>LV</i>	Limite de Variação
<i>med</i>	Mediana
mL	Mililitro
mg	Miligrama
NaOH	Hidróxido de sódio
P	Energia radiante
<i>P_{médio}</i>	Peso médio
P _o	Energia radiante inicial
POP	Procedimento Operacional Padrão
<i>P_{teórico}</i>	Peso teórico
<i>Q_{teor mín}</i>	Quantidade mínima dos pós
<i>Q_{teor máx}</i>	Quantidade superior do pó
PVC	Policloreto de Polivinila
R	Recuperação

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SINAMM	Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
<i>v. mín</i>	Valor mínimo
<i>v. máx</i>	Valor máximo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO BRASIL	15
1.2. LEGISLAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE.....	17
1.3. CÁPSULAS	20
1.4. PARACETAMOL	24
1.5. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO UV-VISÍVEL	25
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3. OBJETIVOS	28
3.1. OBJETIVO GERAL	28
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4. METODOLOGIA	29
4.1. AMOSTRAGEM	29
4.2. RÓTULOS E EMBALAGEM	29
4.3. DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO	30
4.4. CONFIRMAÇÃO DO CONTEÚDO DAS CÁPSULAS.....	31
4.5. DOSEAMENTO DE PARACETAMOL NAS CÁPSULAS	31
4.6. ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1. RÓTULO.....	35
5.2. EMBALAGEM.....	36
5.3. DETERMINAÇÃO DE PESO	37
5.4. CONFIRMAÇÃO DO PARACETAMOL NAS CÁPSULAS.....	39
5.5. DOSEAMENTO DAS CÁPSULAS DE PARACETAMOL	40
5.6. CORRELAÇÕES.....	48
5.6.1. <i>Preço x EPPM:</i>	48
5.6.2. <i>Preço x LV do peso e preço x DPR do peso</i>	49
5.6.3. <i>EVPM x DP do peso médio</i>	49
5.7. CONSIDERAÇÕES GERAIS	49
6. CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

1. INTRODUÇÃO

1.1. Farmácias magistrais no Brasil

Segundo a RDC 67/07 conceitua-se farmácia como:

“O estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficiais, 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.”¹

Historicamente, as práticas de manipulação no Brasil são exercidas desde antes da colonização portuguesa, quando a população nativa brasileira utilizava o conhecimento terapêutico da flora para “elaborar medicamentos” e assim, curar as enfermidades². Com a colonização, os jesuítas instalaram as boticas (local de dispensação de medicamentos manipulados e de medicamentos derivados da Europa) em seus colégios².

Em 1640 as boticas foram autorizadas como comércio, contudo apenas em 1744 foi proibida a distribuição de drogas e medicamentos em estabelecimentos não-autorizados e apreensão de estoques em caso de descumprimento².

Com a vinda da família real os movimentos culturais e científicos se acentuaram na colônia, assim, em 1832, surgiram as primeiras escolas de farmácia em consonância com a substituição gradual das boticas pelas “pharmacias”³.

Até a década de 40 esse setor dominou o mercado de medicamentos. Contudo, com o aparecimento cada vez mais frequente de grandes surtos epidêmicos, esse estabelecimento deixou de estar apto a atender a demanda, assim fomentaram-se políticas para promover a entrada das indústrias farmacêuticas transnacionais⁴. Dessa forma a manipulação de medicamentos começou a declinar e os laboratórios (responsáveis pela pesquisa, síntese e produção de medicamentos) e as drogarias (locais de dispensação de fármacos) começaram a prosperar⁵. Ao final da década de 70 praticamente não existia mais manipulação de medicamentos no Brasil⁶.

Essa situação perdurou até o início da década de 80, quando os profissionais farmacêuticos passaram a ter a preocupação em resgatar o seu papel na sociedade⁵. Inicialmente o foco magistral estava na homeopatia e na dermatologia, posteriormente, com o ingresso dos medicamentos genéricos no mercado, o setor começou a manipular vários tipos de medicamentos dos quais as apresentações são disponibilizadas pela indústria farmacêutica, uma das características do nosso país que permanece na atualidade e que nos diferencia de outros países^{7, 8}.

Assim, com a implantação de novas tecnologias e o surgimento de distribuidoras que passaram a oferecer matérias-primas em quantidades acessíveis, a farmácia magistral passou a ocupar os espaços deixados pela indústria⁸.

Atualmente o setor magistral representa mais ou menos 10% do mercado de medicamentos brasileiro, no qual se inserem 8.535 farmácias e 18.000 farmacêuticos⁸, um crescimento de 73% quando comparados com dados do ano de 1.999 que relatavam 3.100 farmácias e 8.710 farmacêuticos envolvidos⁹, representando, dessa forma, um dos escassos redutos de produção de medicamentos nacional, o qual exerce um papel preponderante nas micro-economias ao criar empregos, gerar renda e incrementar a economia das comunidades onde atuam⁸.

A Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag), principal representante do setor no Brasil, implantou em 2006 o Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral (SINAMM) com o intuito de garantir a qualidade dos medicamentos aviados em todo o país^{8,10}. Dados de 2012 apontam a participação de apenas duas farmácias do Distrito Federal nesse programa, Bio exata e Dynamis¹¹.

Justifica-se o funcionamento desse tipo de estabelecimento pela possibilidade de se adquirir um produto com dosagens específicas, na forma farmacêutica adequada e na quantidade suficiente para o tempo de tratamento definido pelo médico. Além disso, é possível realizar associações em uma única apresentação e substituir excipientes para pacientes sensíveis ou alérgicos^{5,12}. Áreas como a geriatria, pediatria, oncologia e doentes com necessidades específicas como insuficientes renais, hepáticos ou com dificuldade de deglutição, são os alvos preferenciais dessa prática¹³.

Em adição a essas vantagens, está o preço inferior dos medicamentos manipulados⁵. Estudo realizado em 2002 por Rezende e colaboradores, em São

Paulo, constatou que entre os menores preços cotados, todos os medicamentos industrializados estão acima do menor preço dos manipulados, ocorrendo uma variação de até 530% para o medicamento referência, 189% para o medicamento genérico e 173% para o medicamento similar¹⁴. Igualmente estudo realizado em 2010 por Andrade e colaboradores, em São Luís–Maranhão, verificou que o medicamento industrializado apresentou um valor de 128,05% acima do preço médio das farmácias magistrais¹⁵.

Entretanto, apesar das vantagens apresentadas pela farmácia magistral em detrimento da indústria é necessário ressaltar que o medicamento manipulado traz dificuldades do ponto de vista metodológico e limitações técnicas para o controle do processo de manipulação e do controle físico-químico do produto acabado⁶. Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) encontra dificuldades em coordenar equipes capacitadas e em número suficiente para realizarem uma verificação adequada e uniforme dessa prática¹⁶.

1.2. Legislação e controle de qualidade

Até os anos 2000 não existia legislação específica para as farmácias magistrais, favorecendo a falta de uniformidade e de padrões¹⁶. Contudo, em virtude da crescente expansão do setor, como exposto, o medicamento manipulado começou a representar uma preocupação direta para a ANVISA¹⁶.

Assim, na tentativa de normatizar o setor magistral e promover a proteção da saúde, a ANVISA publicou a partir do ano 2000, seis resoluções sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos (BPMM), a saber: Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 33 de 2000, RDC 354 de 2003, RDC 214 de 2006, RDC 67 de 2007, a RDC 87 de 2008 e a RDC 21 de 2009, estando apenas estas três últimas em vigor^{1,17, 18, 19, 20, 21}.

Em suma, essas RDCs aprovam o Regulamento Técnico sobre BPMM nos quais são fixados requisitos mínimos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais. Abrange os quesitos: instalações, equipamentos, recursos humanos, matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação e atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à

garantia da qualidade (microbiológica, química e física), segurança, efetividade e promoção do uso seguro e racional^{1, 20, 21}.

No que tange o controle de qualidade, assunto de interesse nesse trabalho, a legislação obriga a farmácia a submeter todas as matérias-primas aos testes exigidos (no mínimo características organolépticas, solubilidade, pH, peso, volume, ponto de fusão, densidade e avaliação do laudo do fabricante/fornecedor), mantendo-as em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que sejam liberadas pelo controle de qualidade. É obrigatório também, a realização de testes físico-químicos e microbiológicos para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros¹.

O controle do produto manipulado em si, deve ser realizado de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, resumindo-se à:

Preparações	Ensaio
Sólidas	Descrição, aspecto, características organolépticas, peso médio
Semi-sólidas	Descrição, aspecto, características organolépticas, pH (quando aplicável), peso
Líquidas não estéreis	Descrição, aspecto, características organolépticas, pH (quando aplicável), peso ou volume antes do envase

Quadro 1 - Ensaio de controle de qualidade para as formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas não estéreis

Fonte: BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 nov 2008. Seção 1, p.58-59.

Caso a farmácia possua na sua licença de funcionamento a permissão para manipular substâncias de baixo índice terapêutico (grupo II da RDC 67/07) e produtos estéreis (grupo IV da RDC 67/07), além dos testes descritos no Quadro 1 devem ser realizados: análises de teor de cada diluído logo após o preparo, para as substâncias de baixo índice terapêutico; e inspeção visual de 100% das amostras (para verificar a integridade física da embalagem, ausência de partículas estranhas, precipitações e separações de fases), verificação da exatidão das informações do rótulo, teste de esterilidade e teste de endotoxinas bacterianas, exceto para os produtos oftálmicos, para os produtos estéreis¹.

Os resultados desses ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação, junto com as demais informações da preparação manipulada. O farmacêutico deve avaliar os resultados, aprovando ou não a preparação para dispensação¹.

Para monitorar o processo magistral, devem ser realizadas ainda análises de determinação de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de no mínimo uma fórmula, a cada dois meses de unidade farmacotécnica que contenha o fármaco em quantidade igual ou inferior a 25 miligrama (mg)²⁰. Para a farmácia que possua na sua licença de funcionamento a permissão para manipular antibióticos, hormônios, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial (grupo III da RDC 67/07), além do anteriormente citado, é necessário realizar uma análise completa da formulação manipulada de cada uma das classes terapêuticas (antibióticos, hormônios e citostáticos) no mínimo a cada 3 meses. É necessário que os resultados sejam registrados e arquivados para a disposição da Autoridade Sanitária, por no mínimo 2 anos¹.

Cabe ressaltar que na RDC 67/07 não há critérios de amostragem para a seleção das formulações que serão analisadas, assim, sem levar em consideração que a realidade entre as empresas diverge quanto a sua produção diária/mensal, dependendo do número de formulações manipuladas na farmácia, essa exigência é inócua sob o ponto de vista estatístico⁸.

Em geral, os testes podem ser realizados nas próprias farmácias ou podem ser terceirizados em empresas prestadoras de serviço de controle de qualidade licenciada, de modo a evitar equívocos na análise¹.

Apesar das medidas de controle de qualidade incorporados nas RDCs, é ausente o processo de detecção de desvios de qualidade a cada ordem de manipulação, o que torna necessário, então, a incorporação de medidas de controle de qualidade mais efetivas, tendo em vista que qualidade e segurança formam uma conjuntura a ser alcançada e mantida, independente de questões econômicas e/ou operacionais^{7, 12, 15}. Fatores considerados potenciais geradores de erros devem ser avaliados e controlados por meio da implantação de um sistema com processos padronizados e seguros que levem em consideração os pontos críticos¹⁵. Práticas dessa natureza requerem área física adequada, obtenção de equipamentos, e contínuo treinamento dos funcionários, tornando-se onerosas e, por consequência, dificultando o seu cumprimento nos estabelecimentos²².

Além de um controle de qualidade adequado é imprescindível que todas as farmácias estabeleçam um Sistema de Garantia da Qualidade que contenha: Procedimento Operacional Padrão (POP); especificações de materiais (insumos farmacêuticos, embalagens); manual de BPMM; plano de gerenciamento de resíduos de saúde; documentação legal, exigida por lei, conforme enquadramento da empresa (autorizações de funcionamento, licenças municipais, estaduais, entre outros); registros de análises de controle de qualidade; registros de manipulação (ordens/fichas de manipulação) com devida rastreabilidade; registros complementares (controle de temperatura e umidade, recebimento de materiais); registros de reclamações de clientes; programas de treinamento de funcionários; auditorias internas; qualificação de fornecedores/equipamento e a investigação de desvio de qualidade²³. Tal sistema necessita de suporte documental registrado que reflita a política da organização, as ações e as estratégias, sendo constantemente revisto e, se necessário, alterado com base nos requerimentos regulatórios, compêndios oficiais, e/ou artigos científicos^{8,23}.

A implantação de um Sistema de Garantia da Qualidade que seja efetivo é o maior desafio para as farmácias magistrais, para superá-lo, além dos esforços dos próprios estabelecimentos, cabe ao Poder Público ir além da publicação de normas regulamentares e implantar um programa de capacitação dos técnicos que trabalham nas vigilâncias sanitárias, planejar mais inspeções, criar programas de monitoramento da qualidade de produtos e insumos, capacitar os profissionais envolvidos, executar campanhas de educação em saúde e melhorar o aparelhamento dos Laboratórios Oficiais²⁴.

1.3. Cápsulas

A farmácia magistral atua principalmente em duas grandes áreas: formas farmacêuticas sólidas e líquidas de uso interno (cápsulas, saches, flaconetes, xaropes e suspensões), e formas farmacêuticas semi-sólidas e líquidas de uso externo (na grande maioria de uso dermatológico ou tópico)²⁵. Dentre essas formas a mais empregada na farmácia magistral é a cápsula⁷, sendo portanto a forma farmacêutica escolhida para a realização do trabalho.

De acordo com a Farmacopéia 5ª edição (2010) cápsula é:

“A forma farmacêutica sólida em que o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente, contendo uma dose única do princípio ativo”²⁶.

As cápsulas com invólucro mole são formadas por uma única peça, esférica ou ovóide, e geralmente contém substâncias de natureza oleosa ou dispersões líquidas. Sua elaboração não é viável em farmácias magistrais, pois exigem um maquinário especial de fabricação e fechamento²⁷. As cápsulas com invólucro duro são passíveis de serem manipuladas nas farmácias magistrais devido a sua facilidade de produção, caracterizando-se por garantir proteção ao fármaco, promover mascaramento de características organolépticas indesejáveis, ter boa biodisponibilidade, possibilitar utilização de diferentes cores (o que facilita sua diferenciação pelo paciente) e ser de fácil administração^{5,7}.

Essa forma farmacêutica é constituída de duas partes cilíndricas: a base ou corpo, parte mais comprida e com menor diâmetro, que age como receptáculo para o medicamento; e a tampa, peça mais curta e com diâmetro maior (Figura 1)²⁸.

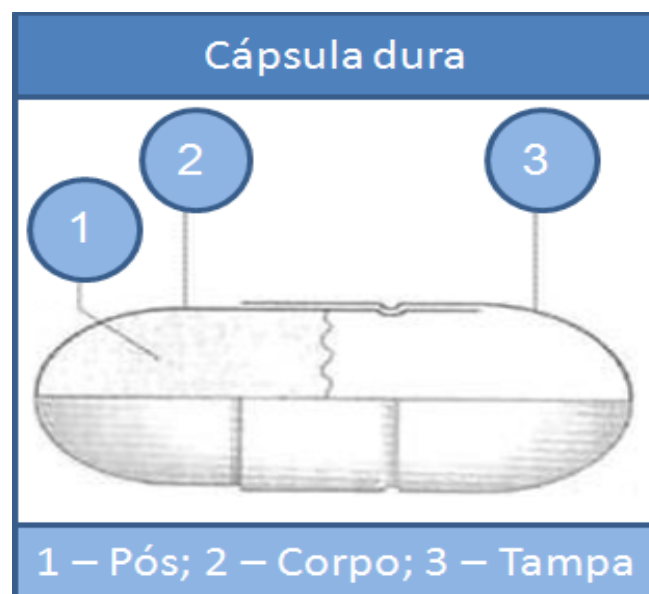


Figura 1 - Representação das cápsulas duras

Fonte: DUTRA, V. **Dossiê técnico - manipulação de cápsulas**. Rio de Janeiro: Rede de Tecnologia e Inovação, 2012.

As cápsulas duras são produzidas industrialmente com uma numeração de 000 até 5, de acordo com sua capacidade de acondicionamento, que é dada em unidades de volume, podendo variar conforme o fabricante⁵. A farmácia de manipulação adquire as cápsulas vazias e encapsula substâncias conforme prescrição médica²⁷.

Número da cápsula	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume (mL)	1,40	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Quadro 2 - Volume das cápsulas duras

Fonte: PINHEIRO, G. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral - preparação de cápsulas gelatinosas duras**. 2008. 124 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

O processo de produção das cápsulas duras consiste em:

a) Escolha e pesagem do excipiente:

Deve-se realizar pesagem individual dos componentes da fórmula em área dotada de sistema de exaustão e com balança isolada em local sem correntes de ar e vibrações, para evitar comprometimento na precisão^{1,28}.

Para escolha apropriada do tamanho da cápsula a ser empregada, faz-se necessário realizar previamente a determinação do volume aparente do pó, por meio da conversão da unidade de massa, grama (g), para volume, mililitro (mL)^{5, 28}. O volume aparente do pó pode ser determinado utilizando uma proveta graduada^{5, 28}.

Normalmente a quantidade de princípio ativo prescrita não preenche o invólucro completamente, havendo necessidade de completar o volume com excipientes para que esse fique cheio⁵. Para tal, as características físico-químicas dos componentes da formulação, como densidade, granulometria, ângulo de repouso e compatibilidade com o(s) ativo(s), devem ser levadas em conta nesta escolha⁷, que deve estar de acordo com as informações presentes nas monografias disponíveis nas Farmacopéias e/ou em estudos específicos publicados²⁸.

b) Trituração e mistura:

A trituração pode ser feita com tamis, gral de porcelana e pistilo; e a mistura de pós com sacos plásticos, misturadores automáticos e também em gral de porcelana e pistilo⁵.

É importante que a mistura do princípio ativo com os excipientes seja homogênea, para garantir a uniformidade de dosagem^{5, 28}.

c) Enchimento das cápsulas:

Para o enchimento das cápsulas podem ser utilizadas diversas técnicas, que envolvem encapsuladoras manuais ou semi-automáticas⁵.

As farmácias de pequeno porte utilizam encapsuladoras manuais (placas perfuradas de acrílico ou PVC), por ocuparem pouco espaço, o que viabiliza o seu uso sobre uma bancada associada a um sistema de exaustão simples⁵. Os principais problemas relativos ao uso destas estão associados a empenamento e abaulamento, o que resulta em uma má adaptação dos invólucros, dificultando o espalhamento do pó e, por consequência, falta de uniformidade da dose⁵.

As farmácias de médio e grande porte fazem uso das encapsuladoras semi-automáticas^{5, 28}. Esses equipamentos ocupam amplo espaço, demandam procedimento de limpeza adequado para reduzir a contaminação cruzada, e um sistema mais sofisticado de exaustão, para impedir a contaminação do ambiente e dos manipuladores⁵.

Em ambos os modelos de encapsuladora, os invólucros são encaixados nos orifícios, as tampas são retiradas e o pó é espalhado^{5, 28}. Ao término, as tampas são recolocadas e pressionadas, para serem travadas. As cápsulas acabadas são retiradas, e, antes de serem acondicionadas em suas embalagens, devem ser limpas externamente para remoção de todo resíduo de pós^{5, 28}.

A qualidade das cápsulas produzidas nas farmácias magistrais depende das características dos insumos, do nível de treinamento dos operadores, das especificidades dos equipamentos e acessórios e do processo de produção, uma vez que, em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas^{29, 30}. Os desvios de qualidade mais comuns do encapsulamento são a perda de pó, erros de cálculo e de pesagem dos elementos da formulação, falhas ligadas a ação do operador e a utilização de equipamentos danificados⁷.

Dessa maneira, na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas farmacopéias, que estabelecem limites mínimos de

aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir a qualidade das mesmas³¹. Como supracitado, para essa forma farmacêutica deve se realizar os ensaios de descrição, aspecto, características organolépticos e peso médio¹.

1.4. Paracetamol

O paracetamol, ou N-(4-Hidroxifenil)acetamida (Figura 2), foi sintetizado pela primeira vez há mais de um século e, desde a década de 1950 tem sido o medicamento de venda livre mais usado para dores de pequena intensidade por sua eficácia e segurança nas doses recomendadas^{32, 33}.

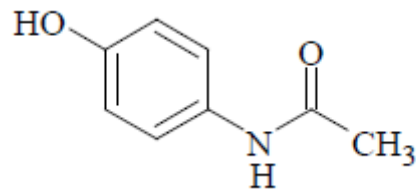


Figura 2 - Estrutura química do paracetamol

Fonte: BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 5° edição. Brasília, DF, 2010. p. 1189.

Sua excelente atividade analgésica e antipirética provavelmente está associada à inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (SNC), já a sua fraca atividade antiinflamatória está correlacionada com sua pequena capacidade de inibir cicloxigenase (COX) na presença de altas concentrações de peróxido^{32, 34}.

É bem absorvido por via oral e em doses terapêuticas (adultos e crianças acima de 12 anos: dose de 500 mg a 1.000 mg, por via oral a cada 4-6 horas, sendo a dose máxima diária de 4.000 mg)³⁷, tem poucos efeitos adversos, pois não age sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, nem sobre as plaquetas, além de não induzir irritação, erosão, ou sangramento gástrico, podendo assim, ser prescritos a grávidas, puérperas, crianças e idosos^{32, 33, 34}. No entanto, sua superdosagem causa lesão hepática potencialmente fatal^{32, 34}.

O seu pico de concentração plasmática ocorre em 30-60 minutos e sua meia-vida nas doses terapêuticas é cerca de 2-4 horas e em doses tóxicas de 4-8 horas^{32, 34}. É metabolizado por hidroxilação, conjugado principalmente como glicuronídeo e eliminado na urina^{32, 34}.

Fisicamente, trata-se de pó cristalino, branco, inodoro, com leve sabor amargo, ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, hidróxido de sódio (NaOH) e etanol, e praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico; possui faixa de fusão em 168 °C a 172 °C e pH entre 5,3 a 6,5²⁶.

Foi o fármaco escolhido para o doseamento no presente estudo pela facilidade de aquisição e por vantagens técnicas quanto à sua detecção, que pode ser feita espectrofotometricamente. Apesar de não ser um fármaco de baixo índice terapêutico, os resultados de seu doseamento irão refletir a segurança dos produtos manipulados de forma geral.

1.5. Espectrofotometria de absorção no UV-visível

A espectrofotometria de absorção no UV-visível determina a concentração de espécies químicas mediante a absorção de energia radiante (luz)³⁵. Trata-se de uma das técnicas mais utilizadas em todo o mundo, principalmente para o doseamento de fármacos devido a sua confiabilidade, rapidez de execução, facilidade de manuseio, baixo custo operacional, além de boa sensibilidade, adequada exatidão e seletividade moderada, o que fundamenta a escolha dessa metodologia para avaliar a qualidade dos produtos manipulados³⁶.

Os espectrofotômetros podem ser encontrados nas variedades de feixe simples ou duplo. Os instrumentos de feixe duplo oferecem a vantagem de compensar qualquer flutuação na potência radiante da fonte, exceto as de duração mais curta, e compensar amplas variações na intensidade da fonte em função do comprimento de onda, além do seu desenho ser mais adequado para o registro contínuo de espectros de absorção, sendo por isso o aparelho utilizado no estudo³⁵.

O seu funcionamento consiste em uma radiação, direcionada por um espelho rotatório, que passa alternadamente através da amostra e da referência. Quando a radiação passa pela amostra, o detector mede a energia radiante (P), quando passa através da referência, o detector mede intensidade da energia radiante (P₀), de modo a obter a transmitância e a absorbância. As intensidades da radiação que emergem das duas cubetas (da amostra e da referência) são comparadas permitindo a correção automática de comprimento de onda³⁷.

A radiação correspondente à região do visível é proveniente da lâmpada incandescente com filamento de tungstênio e bulbo de quartzo, contendo uma atmosfera rarefeita de halogênio. Na região do ultravioleta a fonte é uma lâmpada de descarga elétrica em deutério. Apenas uma lâmpada é usada de cada vez. A rede de difração seleciona uma faixa estreita de comprimentos de onda para incidir no monocromador. Este, por sua vez, estreita ainda mais a faixa de comprimento de onda que passará através da amostra. Após ser alternado e transmitido através da amostra e da referência, o sinal é detectado por uma fotomultiplicadora, que produz uma corrente elétrica proporcional à intensidade de energia radiante incidente (Figura 3)³⁷.

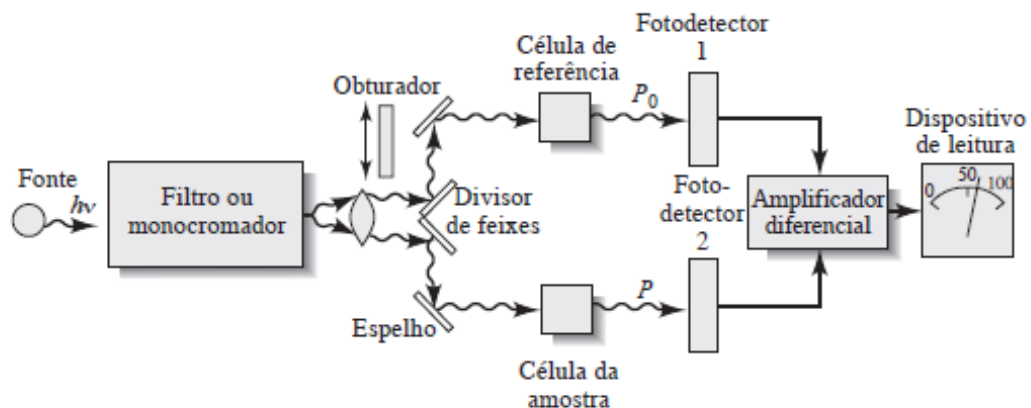


Figura 3 - Esquema de funcionamento de espectrofotômetro de absorção no UV-Visível de feixe duplo

Fonte: SKOOG et al. **Fundamentos de química analítica**. Tradução da 8ª edição norte americana. São Paulo: Thomson, 2006. p. 670-740.

Em procedimentos de rotina utilizando o espectrofotômetro de duplo feixe, é necessário obter primeiramente um espectro de linha-base usando a solução de referência em ambas as cubetas. A absorbância em linha-base é subtraída da absorbância medida para a amostra, de modo a obter o valor verdadeiro da absorbância da amostra³⁷.

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente a morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos é considerado um problema de saúde. Segundo os dados mais recentes do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) da Fundação Oswaldo Cruz foram registrados 103.184 casos de intoxicação humana no Brasil em 2010. Desse total, o medicamento foi o agente tóxico de maior prevalência, com 26,85% dos casos³⁸.

Inserir-se nessa problemática a expansão do mercado magistral com a oferta de medicamentos muitas vezes com mesma dose posológica da indústria farmacêutica e que, no entanto, apresenta qualidade e segurança inferior a essa, o que representa riscos a saúde do consumidor sem nenhum benefício aparente^{5, 16}.

Dessa forma, torna-se essencial conhecer o panorama de segurança das farmácias magistrais para uma avaliação e gerência dos riscos, de forma sólida e fundamentada, com o intuito de construir e implementar medidas de controle de qualidade que elimine, diminua e previna riscos à saúde⁴¹.

Partindo desse princípio, utilizou-se nesse trabalho, como principal ferramenta de avaliação da qualidade dos produtos manipulados, a dosagem de fármaco, pois sobredoses estão relacionadas ao aumento dos efeitos adversos e da toxicidade, principalmente com fármacos de uso contínuo; e subdoses estão relacionadas à ineficácia terapêutica e ao óbito, especialmente nos casos de doenças crônicas, além de representar uma lesão financeira, pois o paciente está pagando por algo que não está adquirindo. Todos esses prejuízos são aumentados quando se trata de princípios ativos com pequena janela terapêutica, como digitálicos e psicotrópicos³⁹.

⁴⁰.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Usar o paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e eficácia dos produtos manipulados em farmácias do Distrito Federal.

3.2. Objetivos específicos

- a) Verificar a adequação das farmácias a RDC 67/07 quanto ao preconizado para o rótulo e determinação de peso;
- b) Demonstrar os erros cometidos durante o processo de manipulação de cápsulas que reflitam no seu conteúdo final;
- c) Discutir o impacto que doses erradas podem causar ao consumidor e
- d) Relacionar os preços dos produtos manipulados com os erros encontrados.

4. METODOLOGIA

4.1. Amostragem

Uma lista de 60 farmácias magistrais, todas no DF, foi extraída do site “TeleListas.net” (<http://www.telelistas.net>) no mês de junho de 2013. Após o agrupamento dessas segundo a razão social (matriz e filial), este número foi reduzido a 35 farmácias. Dessas, foram selecionadas para o presente estudo: Bio exata, Farmacotécnica, Farmagreen, Farmogral, Lordelo, Magistral, Manipulatum, Medicare, Pharmakopeia e Vico Farma, de acordo com critérios logísticos, tais como localização e acessibilidade.

Em cada farmácia foram compradas 20 cápsulas, 10 com a dose de 100 mg de paracetamol e 10 com 1.000 mg²⁶. Com o intuito de conservar as amostras em condições idênticas e resguardar o sigilo quanto ao nome das farmácias, as cápsulas foram armazenadas em recipientes fechados e etiquetados com códigos (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J e respectiva concentração) que impossibilitam a identificação (Figura 4). Oito cápsulas de cada farmácia foram submetidas à análise (5 de 1.000 mg e 3 de 100 mg), ficando as restantes devidamente estocadas para contraprova.



Figura 4 - Codificação das cápsulas adquiridas nas dez farmácias selecionadas para o estudo

4.2. Rótulos e embalagem

Foram analisados os rótulos e as embalagens das 10 farmácias selecionadas conforme o preconizado pela RDC 67/2007 e/ou pela literatura pertinente.

4.3. Determinação do peso médio

Foram pesados individualmente 10 cápsulas de paracetamol de 100 mg e 10 de 1.000 mg na balança analítica Gehaka modelo AG200, posteriormente foram removidos os conteúdos de 3 cápsulas e essas foram pesadas novamente para obter a média de peso das cápsulas vazias. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo ($P_{médio}$), o desvio padrão (DP), o desvio padrão relativo (DPR), o limite de variação (LV) e a variação do conteúdo teórico das cápsulas (quantidade mínima do pó - $Q_{teor\ mín}$ e quantidade superior do pó - $Q_{teor\ máx}$) com base nas fórmulas abaixo:

$$[1] \quad P_{médio} = \frac{\sum P_{cáps}}{10}$$

$$[2] \quad DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{cáp.i} - P_{médio})^2}{n-1}}$$

$$[3] \quad DPR = \frac{DP}{P_{médio}} \times 100$$

$$[4] \quad LV = \frac{100 \times cáps. maior\ variação}{P_{médio}}$$

$$[5] \quad Q_{teor\ mín} = \frac{P_{cáps\ mais\ leve}}{P_{teórico}} \times 100$$

$$[6] \quad Q_{teor\ máx} = \frac{P_{cáps\ mais\ pesada}}{P_{teórico}} \times 100$$

Sabendo que o $P_{teórico}$ representa o peso teórico e é calculado por:

$$[7] \quad P_{teórico} = P_{médio\ cáps\ vazias} + P_{excipientes} + P_{fármacos}$$

$$[8] \quad P_{médio\ cáps\ vazias} = \frac{P_{cáps\ vazia\ 1} + P_{cáps\ vazia\ 2} + P_{cáps\ vazia\ 3}}{3}$$

4.4. Confirmação do conteúdo das cápsulas

Para confirmar a existência do paracetamol nas cápsulas foi feito um espectro de absorção para as dez farmácias do estudo, para identificação do pico de absorção em 257 nm.

4.5. Doseamento de paracetamol nas cápsulas

A análise foi realizada por meio da espectrofotometria, conforme o preconizado para o paracetamol pela Farmacopéia Brasileira.

Primeiramente, produziu-se o espectro de absorção do padrão (Sigma-ALdrich®) para determinar o melhor comprimento de onda de análise e em seguida construiu-se uma curva padrão para confirmação da linearidade do método na concentração de análise proposta. Assim, foram pesados 20 mg do padrão de paracetamol, esse foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL o qual foi completado com solução de NaOH a 0,001 M. Em tubos de ensaio foram preparados, a partir dessa solução-mãe e da mesma solução de NaOH, soluções nas concentrações de 0,02 mg/mL; 0,015 mg/mL; 0,01 mg/mL; 0,0075 mg/mL; 0,005 mg/mL; 0,003 mg/mL; 0,001 mg/mL, conforme Tabela 1:

Tabela 1 - Forma de preparo dos pontos da curva de calibração

Solução-mãe (mL)	Hidróxido de sódio (mL)	Solução final (mg/mL)
5	0	0,0200
3,750	1,250	0,0150
2,500	2,500	0,0100
1,875	3,125	0,0075
1,250	3,750	0,0050
0,750	4,250	0,0030
0,250	4,750	0,0010

Posteriormente foi aberta uma cápsula de 1.000 mg (dose completa ou fracionada) de paracetamol, o conteúdo dessas foi transferido para uma balão volumétrico de 100 mL, o qual teve o seu volume completado com NaOH a 0,25 M. Com o auxílio de uma pipeta transferiu-se 200 µL da solução preparada e 4,8 mL de água destilada para um tubo de ensaio. Seguindo com a diluição, transferiu-se para

a cubeta 60 μL da solução anterior e 2,4 mL de NaOH a 0,01 M, obtendo-se uma solução de concentração estimada de 0,008 mg/mL (Figura 5). Por fim, foi medida a absorbância da solução a 257 nm utilizando NaOH a 0,01 M para ajuste do zero. O mesmo procedimento foi repetido para a análise de cada cápsula.

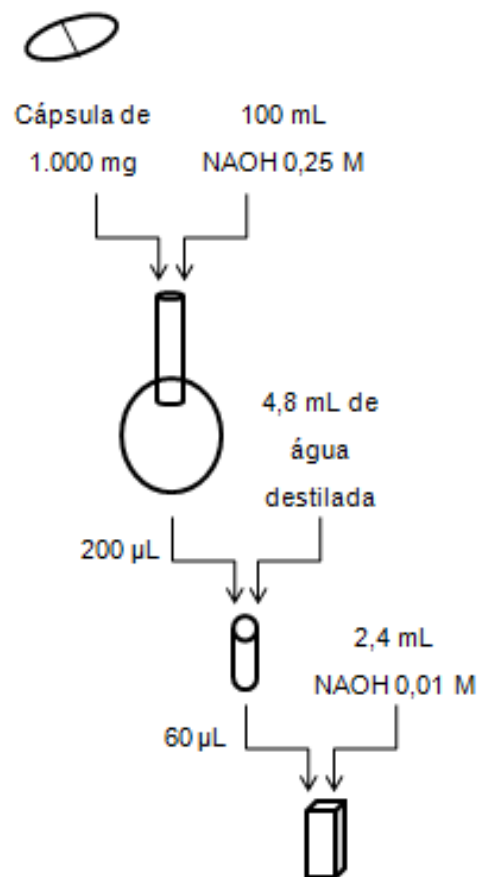


Figura 5 - Esquemática do procedimento de diluição das cápsulas de 1.000 mg

Ao término da análise das cápsulas de 1.000 mg iniciou-se a extração das cápsulas de 100 mg em análogo a Figura 6. O conteúdo das cápsulas foi transferido para um balão volumétrico de 25 mL, o qual teve o seu conteúdo completado com NaOH a 0,05 M. Com o auxílio de uma pipeta transferiu-se 50 μL da solução preparada anteriormente para um tubo de ensaio que foi completado com 3,95 mL de NaOH a 0,05 M. Em seguida pipetou-se 1 mL da solução anterior com 4 mL de água destilada em uma cubeta. Por fim, foi medida a absorbância da solução a 257 nm utilizando-se NaOH a 0,01 M para ajuste do zero. O mesmo procedimento foi repetido para a análise de cada cápsula.

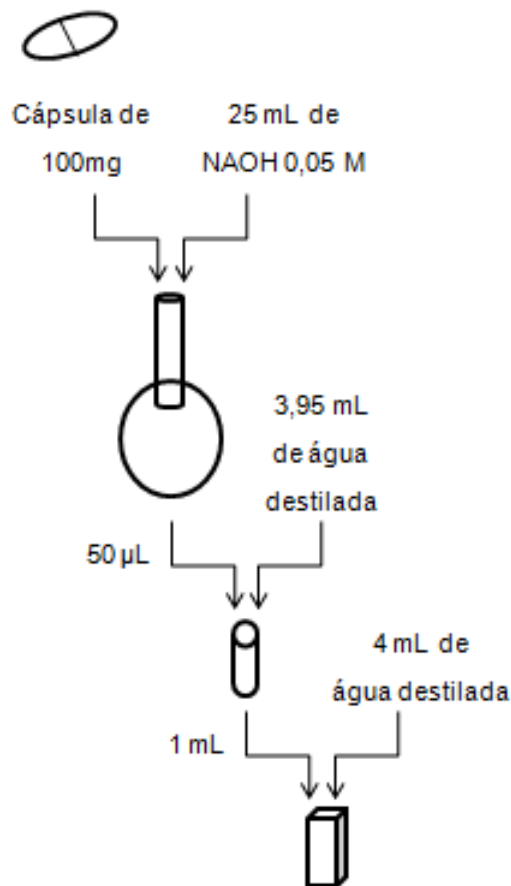


Figura 6 - Esquemática do procedimento de diluição das cápsulas de 100 mg

O teor determinado de paracetamol em cada cápsula foi calculado a partir da equação da reta obtida com o padrão e os respectivos fatores de diluição.

Para verificar a qualidade das medições foi realizado o ensaio de recuperação (R), que reflete a quantidade do analito recuperado no processo, em relação à quantidade real presente na amostra, sendo o resultado expresso como erro técnico percentual, inerente ao processo. Assim, foram pesados 126,2; 77,9 e 65,2 mg do padrão de paracetamol e em seguida repetiu-se o procedimento descrito acima para as cápsulas de 100 mg. Nos resultados de absorvância aplicou-se a fórmula:

$$[9] \quad R_1 = \frac{d_{\text{encont}} \times 100}{d_{\text{esper}}}$$

Sendo d_{encont} = dose encontrada e d_{esper} = dose esperada.

O mesmo cálculo foi repetido para a recuperação 2 e 3 e posteriormente foi calculada a média dos resultados. Esse resultado foi considerado o erro técnico percentual do processo:

$$[10] \text{ Erro técnico} = \left(\frac{R_1 + R_2 + R_3}{3} \right) \times 100$$

4.6. Análise dos resultados

Os erros de rotulagem e embalagem encontrados foram classificados em categorias e compilados nos Quadros 3 e 4 respectivamente.

A partir do teor de paracetamol em cada cápsula foi calculada a mediana (*med*), representada em conjunto com o valor mínimo e máximo (*v.mín* e *v.máx*); o erro de variação percentual médio (*EVPM*) e o erro de precisão percentual médio (*EPPM*), calculados de acordo com as fórmulas abaixo:

$$[11] \text{ EVPM} = \frac{\left[\left(\frac{100 \times v.mín}{med} \right) + \left(\frac{100 \times v.máx}{med} \right) \right]}{2}$$

$$[12] \text{ EPPM} = \frac{[(d.e - med) + (d.e - v.mín) + (d.e - v.máx)]}{3}$$

Além da execução dos cálculos descritos acima, foram feitas correlações entre o preço total da manipulação com o *EPPM* da dose, com o *DPR* e com o *LV* do peso médio e a correlação entre o *EVPM* da dose com o desvio padrão do peso médio.

Todos os dados encontrados foram submetidos a análises estatísticas adequadas no programa *GraphPad* versão 5.0 para Windows (San Diego, USA).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Rótulo

A rotulagem é fundamental para promover o uso racional de medicamentos, por isso deve ser correta⁴². Segundo a RDC 67/07 todo medicamento manipulado deve ser rotulado com: nome do médico; nome do paciente; número de registro no Livro de Receituário; data de manipulação; prazo de validade; componentes da formulação com respectivas quantidades; número de unidades, peso ou volume contido; posologia; nome, CNPJ e endereço da farmácia; nome do farmacêutico responsável com o número de inscrição no CRF. A preparação oficial deve conter os mesmos itens, devendo ainda constar a indicação do compêndio oficial de referência¹.

De acordo com esses critérios, as farmácias apresentaram os erros contidos no Quadro 3:

Farmácias	Erro
J	Etiquetas com dosagens divergentes
J	Quantidade de cápsulas errada
A, B, C, D, E, F, G, H, I, e J	Sem a identificação dos excipientes

Quadro 3 - Análise dos erros dos rótulos das dez farmácias selecionadas para o estudo

De acordo com esses resultados, verificam-se possíveis prejuízos na eficácia e segurança do paciente que supostamente fez a manipulação na farmácia J. Isso porque, essa farmácia apresentou informações divergentes acerca da divisão da dose da cápsula de 1.000 mg no rótulo e na tampa da embalagem, ocasionando assim, dúvidas quanto ao modo de uso. Outro problema encontrado nessa farmácia é a quantidade de cápsula referida no rótulo superior à quantidade encontrada na embalagem, provavelmente pela confusão na divisão da dose descrita acima.

Cabe ressaltar que, para as cápsulas de 1.000 mg, com exceção da farmácia B, que entregou a dose em uma única cápsula, todas as outras farmácias dividiram a dose (a farmácia I em três e as demais em duas) apresentando essa informação no rótulo.

Nenhuma das farmácias informou a utilização de excipiente no rótulo, contudo pelo processo de diluição e os dados de peso e doseamento verificados nas Tabelas 5 e 6, constata-se a presença desses. Esse erro impede a utilização segura do medicamento nos celíacos, diabéticos e alérgicos, além de dificultar o atendimento médico em caso de intoxicação⁴².

Infere-se assim, que todas as farmácias estão em desacordo com a legislação específica, evidenciando que, apesar de haver disposições a serem seguidas, essas não estão sendo cumpridas em sua totalidade. Produtos encontrados com desvios da qualidade quanto aos dizeres dos rótulos são indicativos iniciais do comprometimento da qualidade e segurança de seus conteúdos.

5.2. Embalagem

As embalagens ideais para acondicionar cápsulas são frascos pequenos, de boca larga, constituídos de material de vidro ou plástico, com tampas feitas em forma de rosca ou de pressão⁴³. É recomendado a colocação de um sachê com dessecante ou desumificador para minimizar a umidade relativa alta e, conseqüentemente, diminuir o potencial de hidrólise e o preenchimento do espaço vazio com chumaço de algodão para reduzir o efeito de vibração ou choque⁴⁴.

Todas as farmácias apresentaram embalagens (farmácia B embalagem de vidro e as demais embalagem de plástico) e lacre corretos. Contudo apenas nos recipientes das farmácias C, G, H, I e J havia dessecante/desumificador e apenas nos das farmácias A e D, algodão (Quadro 4).

Perante os resultados, o dessecante/desumificador e o algodão estavam ausentes nas embalagens das farmácias B e E, estando suas cápsulas assim sujeitas à umidade, que pode provocar uma antecipação na perda de estabilidade em comparação com as demais.

Farmácias	Erros
A, B, D, E, F	Recipiente sem dessecante ou desumificador
B, C, E, F, G, H, I e J	Recipiente sem algodão

Quadro 4 - Análise dos erros das embalagens das dez farmácias selecionadas para o estudo

5.3. Determinação de peso

O cálculo do $P_{\text{médio}}$, DP , DPR e LV permitem verificar se há uniformidade do preenchimento das cápsulas com a mistura de pós (princípio ativo + excipiente), permitindo concluir se houve ou não distribuição equitativa da mistura de pós entre as diversas unidades das cápsulas que constituem o lote analisado⁸. De acordo com a Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira de 2011, compêndio oficial mais atual, o DPR admitido é de até 4% e o LV para cápsulas duras de peso inferior a 300 mg é de $\pm 10\%$ e para as de 300 mg ou mais é de $\pm 7,5\%$ ⁴⁵.

Dessa forma, a farmácia G está reprovada quanto a manipulação das cápsulas de 100 mg (DPR superior ao preconizado), e as farmácias A, C, G, H e J estão inabilitadas quanto a manipulação das cápsulas de 1.000 mg (DPR e/ou LV superior ao recomendado), conforme o demonstrado na Tabela 2 e Figura 7. Destaca-se nesses resultados os dados da farmácia B para as cápsulas de 1.000 mg, que apresenta DPR e LV dentro do preconizado pela legislação, mas que no entanto apresenta $P_{\text{médio}}$ aproximadamente três vezes menor que o esperado, pois como supracitado essa foi a única farmácia que não dividiu a dose de 1.000 mg.

Tabela 2 - Peso médio, desvio padrão relativo e limite de variação para as cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas para o estudo

Farmácias	Cápsulas de 100 mg				Cápsulas de 1.000 mg			
	$P_{\text{médio}}$ (mg)	DP	DPR (%)	LV (%)	$P_{\text{médio}}$ (mg)	DP	DPR (%)	LV (%)
A	159,50	0,004	2,580	4,702	593,30	0,026	4,538	6,623
B	201,80	0,006	2,989	7,036	313,60	0,005	1,599	3,380
C	114,20	0,003	2,999	5,954	571,30	0,030	5,280	8,874
D	153,50	0,003	2,555	4,885	548,40	0,015	2,788	5,725
E	249,90	0,010	4,003	9,243	676,70	0,023	3,537	5,127
F	370,20	0,007	2,137	3,457	685,70	0,021	3,140	6,168
G	294,00	0,017	5,891	8,503	630,00	0,018	2,891	4,444
H	246,80	0,002	1,059	1,701	684,60	0,026	4,589	7,971
I	127,80	0,002	1,872	2,503	437,90	0,010	2,292	3,219
J	221,00	0,003	1,771	2,714	588,30	0,030	5,263	9,569

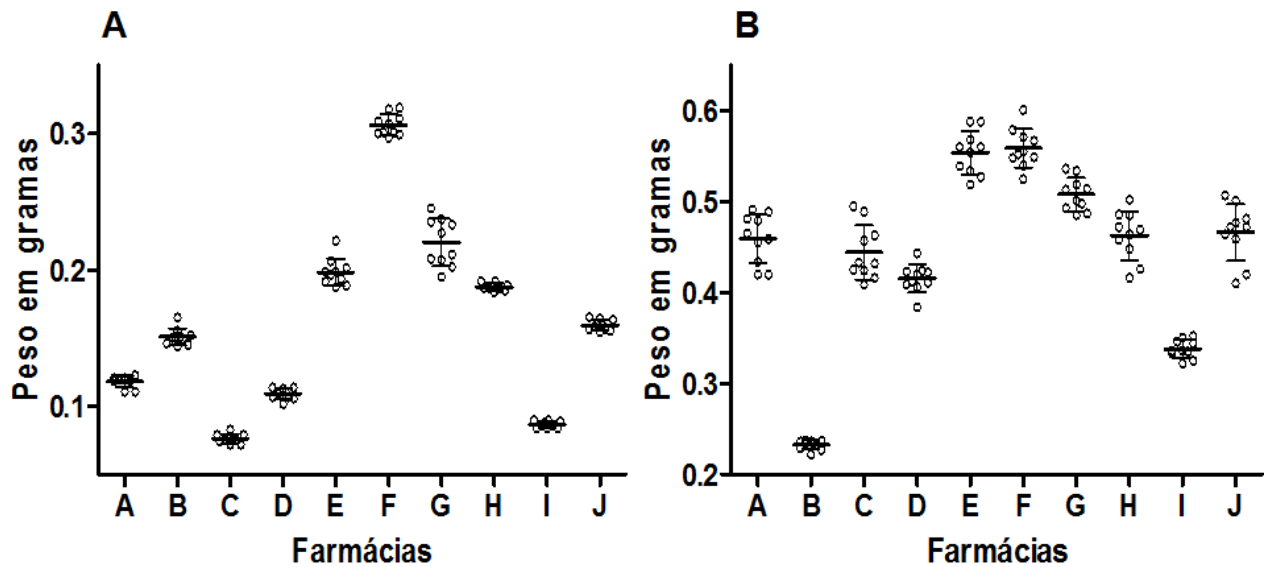


Figura 7 - Peso médio e desvio padrão das cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas no estudo. O gráfico A retrata as cápsulas de 100 mg e o B as cápsulas de 1.000 mg. O eixo x elucida as farmácias e o eixo y a dose de paracetamol em mg. Cada ponto nos gráficos representa uma cápsula, a linha do meio a média e as duas outras linhas o desvio padrão do peso.

A variação do conteúdo teórico das cápsulas, apesar de não ser obrigatório na RDC 67/07 como os cálculos de $P_{médio}$, DP , DPR e LV , é uma variável de grande valor por estimar a variação aceitável de peso das cápsulas, supondo que a massa de pó encapsulada está homogênea. Assim, se seguidas as BPMM, no que se refere à mistura de pós, pode-se inferir que a quantidade de fármaco esteja distribuída uniformemente entre as cápsulas e, portanto, a variação aceitável de conteúdo deve estar contida no intervalo de 90% a 110% segundo o Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira⁴⁵. Esse cálculo leva em consideração a quantidade de fármacos e excipiente utilizados na formulação como levantado na fórmula [5], [6] e [7], como todas as farmácias alegaram apenas a utilização de princípio ativo, dado errôneo, esse parâmetro foi calculado como se não houvesse excipiente nas preparações. Assim, apesar de ter sido calculado essa variável, os resultados não representam a realidade, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Variação do conteúdo teórico das cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas para o estudo

Farmácias	Cápsulas de 100 mg		Cápsulas de 1.000 mg	
	Q mínimo (mg)	Q máximo (mg)	Q mínimo (mg)	Q máximo (mg)
A	107,549	116,040	87,381	98,580
B	129,139	143,046	28,029	29,477

Tabela 3 - Variação do conteúdo teórico das cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas para o estudo

(continuação)

Farmácias	Cápsulas de 100 mg		Cápsulas de 1.000 mg	
	Q mínimo (mg)	Q máximo (mg)	Q mínimo (mg)	Q máximo (mg)
C	79,7101	87,681	85,486	99,202
D	101,15	109,469	81,674	90,995
E	157,582	179,999	103,049	114,125
F	220,122	233,536	103,987	116,108
G	154,597	183,333	97,588	105,787
H	152,510	157,531	86,495	100,321
I	88,443	92,688	97,459	103,926
J	134,226	140,412	75,173	87,239

5.4. Confirmação do paracetamol nas cápsulas

Ao utilizar a espectrofotometria além de se quantificar a substância em análise, é possível confirmar sua presença por meio da comparação do perfil espectral gerado com os dados da literatura⁴⁶. Partindo desse pressuposto, concluiu-se que o conteúdo de todas as cápsulas analisadas eram de paracetamol, pois todos os espectros de absorção, Figura 8, obtidos apresentaram máximos de absorvidade em 257 nm, cumprindo satisfatoriamente com as especificações da monografia do fármaco²⁶.

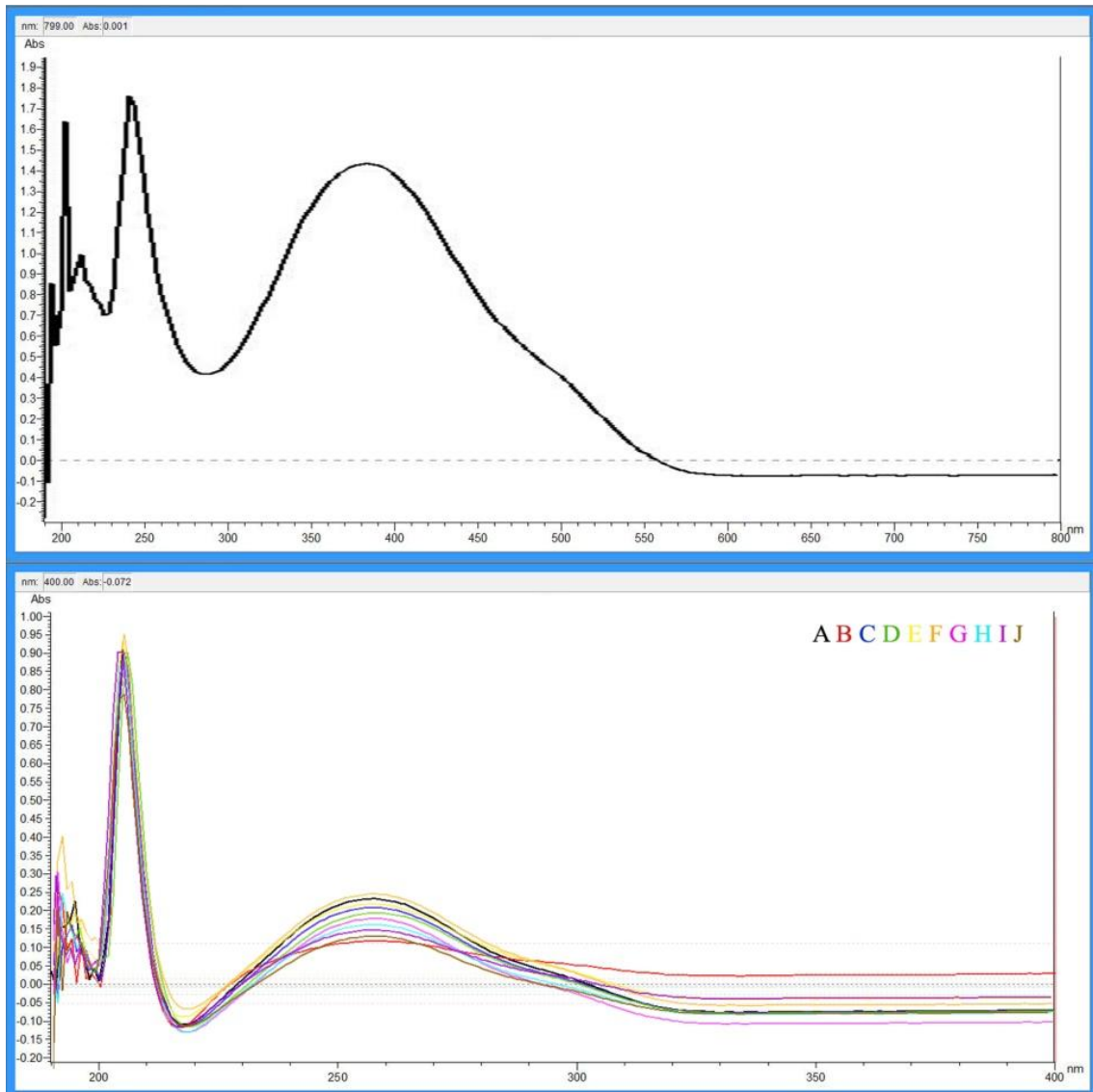


Figura 8 - Espectros de absorção das dez farmácias selecionadas para o estudo. O gráfico representa o espectro de absorção do padrão (1º imagem) e os espectros de absorção das amostras (2º imagem). A sobreposição de linhas representa as farmácias, sendo cada qual representada com uma cor diferente.

5.5. Doseamento das cápsulas de paracetamol

O doseamento de fármacos é um dos principais requisitos para a avaliação da qualidade dos mesmos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo⁴⁶.

Para garantir resultados seguros e confiáveis na dosagem do analito é necessário primeiramente avaliar a linearidade do método utilizado através da curva padrão.

Os resultados da curva padrão do paracetamol na faixa de 0,001 a 0,02 mg/mL na região do ultravioleta a 257 nm, Figura 9, obteve coeficiente de correlação (r^2) de 0,999, demonstrando que a linearidade do método empregado foi estatisticamente significativa, e esse não ultrapassou o limite superior de quantificação do aparelho.

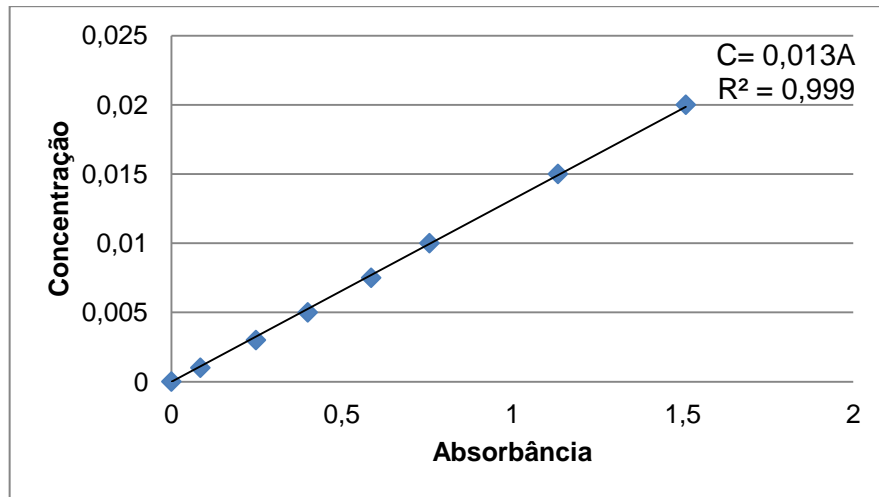


Figura 9 - Curva padrão do paracetamol

O teor determinado de paracetamol em cada cápsula foi calculado a partir da equação da reta ($C = 0,013A$, em que C = concentração e A = absorbância), obtida com o padrão, e os respectivos fatores de diluição (125.000 para as cápsulas de 1.000 mg e 10.000 para as cápsulas de 100 mg, conforme figuras esquemáticas 5 e 6).

Com a dosagem de 100 mg verifica-se que a dose por cápsula alcançou uma variação de 1,62% na farmácia A à 19,80% na farmácia B, com erro de precisão de 4,54 para a farmácia E à 61,90 para a farmácia F. Já para a dosagem de 1.000 mg verifica-se que a dose por cápsula alcançou uma variação entre 5,06% na farmácia I e 32,7% na farmácia E com erro de precisão de 6,22 para a farmácia C à 88,2 para a farmácia B.

Verifica-se que para a dosagem de 100 mg o erro de variação percentual médio foi menor que para a dosagem de 1.000 mg, 9,02% em comparação à 19,13%. Em contraposição, o erro de precisão para as cápsulas de 1.000 mg foi menor que para a dosagem de 100 mg, 20,63% em comparação à 33,62%.

Para cada farmácia no estudo são apresentados os valores de *med*, *v.mín*, *v.máx*, *EVPM* e o *EPPM*, Tabela 4, as imagens da representação da *med*, *v.mín* e *v.máx*, Figura 10, e da variação da dose esperada pela dose encontrada, Figura 11.

Tabela 4 - Mediana, valor mínimo, valor máximo, erro de variação percentual médio, erro de precisão percentual médio das cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas para o estudo

Farm.	Cápsulas de 100 mg					Cápsulas de 1.000 mg				
	<i>Med</i>	<i>Vmín</i>	<i>Vmáx</i>	<i>EVPM</i>	<i>EPPM</i>	<i>Med</i>	<i>Vmín</i>	<i>Vmáx</i>	<i>EVPM</i>	<i>EPPM</i>
A	56,16	57,73	56,55	1,62	44,20	508,60	386,80	594,80	20,40	10,60
B	87,23	86,32	120,90	19,80	15,80	120,30	99,13	133,33	14,20	88,20
C	49,92	47,45	52,39	4,95	33,40	497,60	468,00	563,90	9,64	6,22
D	85,80	80,47	87,10	3,86	15,50	404,60	305,50	498,90	23,90	18,40
E	94,77	92,69	98,93	3,29	4,54	511,10	471,30	806,00	32,70	18,80
F	158,60	149,80	177,20	8,64	61,90	536,30	328,30	624,00	27,60	18,20
G	48,49	37,18	53,82	17,20	53,50	555,80	524,90	659,80	12,10	14,50
H	62,27	60,71	72,28	9,29	34,90	495,60	466,40	689,00	22,50	12,90
I	55,51	45,63	59,93	12,90	46,30	352,60	341,30	377,00	5,06	7,54
J	75,79	66,17	79,43	8,75	26,20	502,1	502,10	734,50	23,10	11,00

Erro técnico de $\pm 8\%$

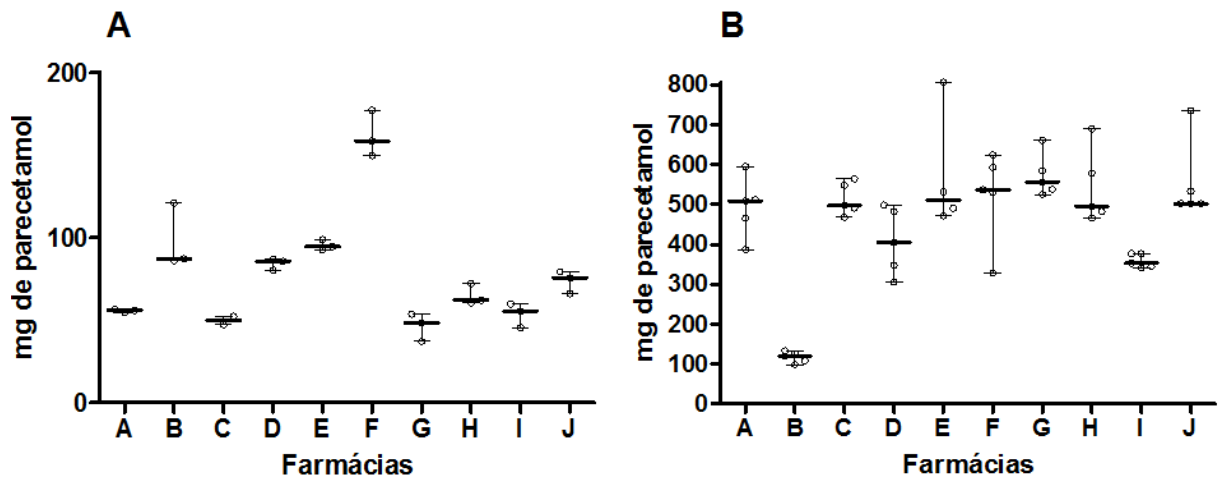


Figura 10 - Representação da dose de cada uma das cápsulas de 100 e 1.000 mg das dez farmácias selecionadas para o estudo. O gráfico A apresenta os resultados das cápsulas de 100 mg e o B das cápsulas de 1.000 mg. O eixo x corresponde as farmácias e o eixo y a dose de paracetamol em mg. Os pontos nos gráficos representam o valor da dosagem em cada uma das cápsulas, a linha mais escura a mediana, a linha inferior o valor mínimo e a linha superior o valor máximo da dose encontrada de paracetamol em cada cápsula.

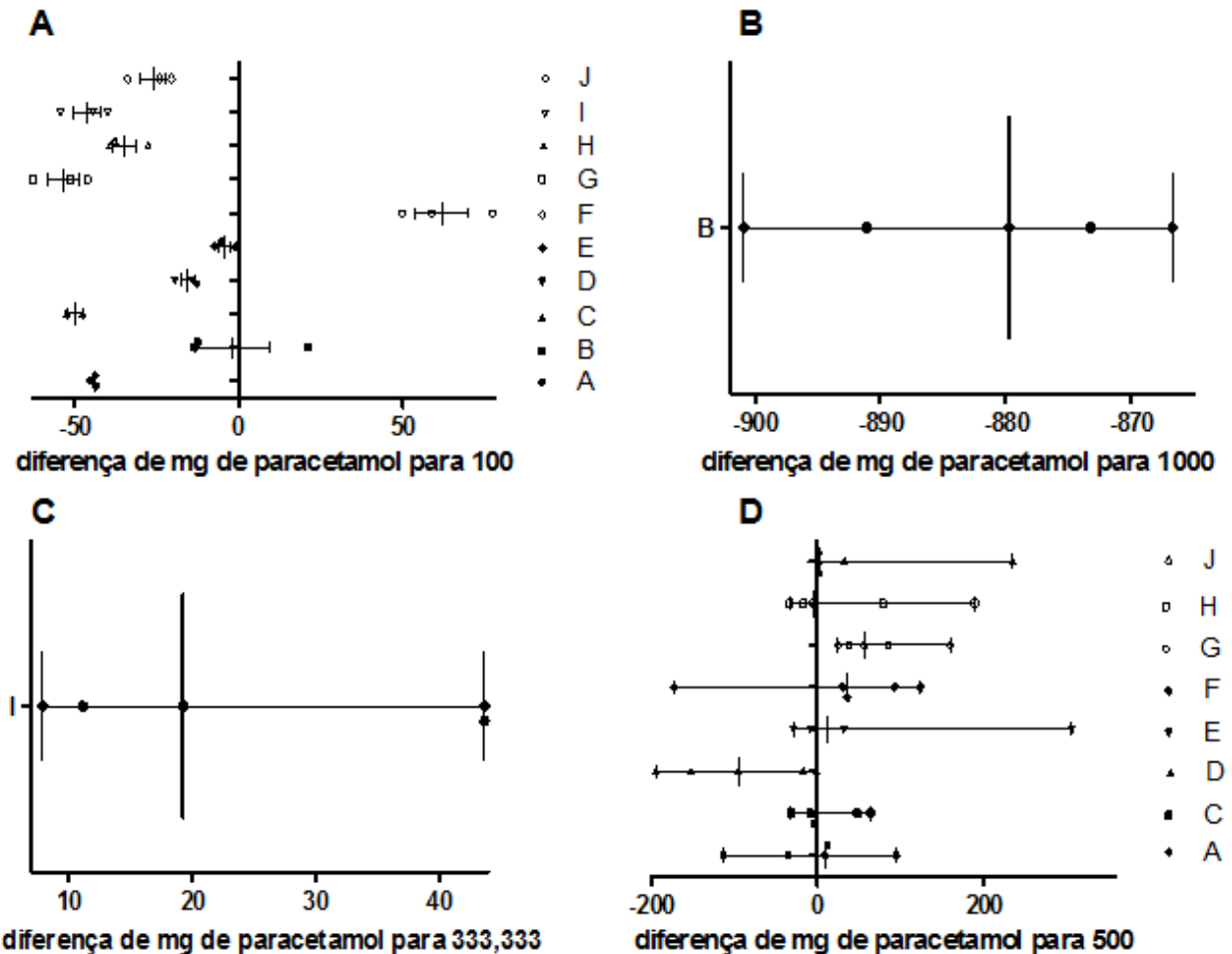


Figura 11 - Representação da diferença entre a dose teórica e a dose encontrada em cada uma das cápsulas de 100 e 1.000 mg (dose única ou dividida) das dez farmácias selecionadas para o estudo. O gráfico A apresenta os resultados das cápsulas de 100 mg; o B, o C e o D representa as cápsulas de 1.000 mg em dose única (farmácia B), dividida em três (farmácia I) ou duas doses (as demais farmácias). Os símbolos nos gráficos representam o resultado do doseamento de cada cápsula, a primeira linha vertical indica o valor mínimo, a linha do meio a mediana, a última linha o valor máximo da dose encontrada de paracetamol em cada cápsula.

Esses dados sugerem que quanto maior a quantidade de fármaco manipulado, mais difícil se torna o processo de homogeneização entre o princípio ativo e os excipientes, e que perdas de material durante a mistura, moagem e enchimento são mais representativas quanto se manipulam pequenas quantidades. Dessa forma, o erro de variação caracteriza um desvio de qualidade que expõe o paciente a riscos pelo consumo de doses flutuantes, entre ineficazes e tóxicas. Já o erro de precisão, caracterizado como doses incorretas, está relacionado ao aumento dos efeitos adversos, da ineficácia terapêutica e da toxicidade. Ambos os erros são prejudiciais ao paciente (com destaque para as grávidas, crianças, idosos,

portadores de insuficiência renal e hepática) que se encontram debilitados pela doença.

Fármacos com permissão de serem manipulados nas farmácias de baixo índice terapêutico, baixa dosagem e alta potência, como clonidina, colchicina, digitoxina, digoxina, minoxidil, prazosina e varfarina, e fármacos de baixo índice terapêutico, alta dosagem e alta potência, como ácido valpróico, aminofilina, carbamazepina, ciclosporina, clindamicina, clozapina, disopiramida, fenitoína, lítio, oxcarbazepina, primidona, procainamida, quinidina, teofilina e verapamil¹ explicitam o risco de doses imprecisas, como relatado nos Quadros 5, 6 e 7.

Ano	Estado	Tipo de denúncia	Resultado da análise
2.000	Santa Catarina	Óbito de criança de 10 anos	Teor: 32.184 % do declarado
2.000	Espírito Santo	Coma de 3 dias de criança de 10 anos	Teor: 6.646 % do declarado
2.000	Tocantins	Internação na UTI de criança de 8 anos	Presença de outras substâncias
2.000	Piauí	Sono intenso e alterações visuais	Teor: 8.621 % do declarado
2.001	São Paulo	Queda no nível de consciência de criança de 4 anos	Teor: 27.618% do declarado
2.002	Distrito Federal	Coma de criança de 5 anos	Teor: 1.012% do declarado
2.002	São Paulo	Perda dos sinais vitais de adolescente de 14 anos	Teor: 7.940% do declarado
2.003	Distrito Federal	Óbito de criança	Uniformidade de conteúdo: 8.577 a 10.961%
2.003	Espírito Santo	Internação de 2 dias na UTI de criança de 11 anos	Uniformidade do conteúdo: 858 a 13.199 % do declarado
2.003	Pará	Criança com suspeita de internação	Teor: 8.870% do declarado
2.003	Distrito Federal	Internação de criança	Uniformidade de conteúdo: 42 a 105%

Quadro 5 - Análises de clonidina no INCQS de 2.000 a 2.003

Fonte: PONTES, Francisco. **Medicamentos manipulados: avaliação dos processos e dos laudos de análises das amostras recebidas pelo laboratório central Noel Nutels (2003-2006)**. 2007. 122 p. Dissertação (Pós Graduação em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados a Vigilância Sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

Medicamento	Indicação	FDR (mg/dia)	Efeitos da intoxicação
Clonidina	-Hipertensão.	0,2 - 2,4 DT = Sem valores estabe- lecidos	-Leve a moderada: depressão do SNC, miose e hipertensão. -Grave: apnéia, depressão respiratória, coma, bradicardia, hipotermia, hipotensão, hipertensão transitória.
Colchicina	-Febre do mediterrâneo e -Gota.	0,6 - 2,4 DT = 5	-Leve a moderada intoxicação: náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. -Grave: provoca achados clínicos em 3 fases: a) FASE I (0 a 24 horas): náuseas, vômitos, diarreia com sangue, dor abdominal, desidratação, leucocitose, depleção de volume e hipotensão. b) FASE II (1 a 7 dias): morte cardíaca súbita, arritmias, confusão, coma, convulsões, pancitopenia, insuficiência renal, insuficiência hepática, sepse, lesão pulmonar aguda, desequilíbrio eletrolítico e rabdomiólise. c) Fase III (mais de 7 dias): Alopecia, miopatia, neuropatia, leucocitose e morte causada por insuficiência respiratória, choque intratável, arritmias e colapso cardiovascular.
Carbamazepina	-Transtorno bipolar, -Epilepsia e -Neuralgia do trigêmio.	200 - 1600 DT = 3200	-Leve a moderada: nistagmo, ataxia, hiperreflexia, depressão do SNC, distonia, taquicardia, midríase, delírios e encefalopatia. -Grave : coma, convulsões, depressão respiratória, rabdomiólise e insuficiência renal, diminuição da contratilidade do miocárdio, edema pulmonar, hipotensão arterial e arritmias.
Fenitoína	-Epilepsia.	300 - 400 DT = 600	-Leve a moderada: Náuseas, vômitos, nistagmo, ataxia e depressão leve do SNC. -Grave: depressão severa do SNC e coma.

Quadro 6 - Exemplos dos efeitos tóxicos de fármacos de baixo índice terapêutico. Sendo FDR = Faixa de Dose Recomendada para adultos e DT = dose tóxica para adultos.

Fonte: Midromedex® 2.0

Os exemplos do Quadro 6 elucidam os efeitos que poderiam ocorrer caso esses medicamentos tivessem sido manipulados nas farmácias do estudo e

submetidos aos maiores erros. Clonidina e colchicina correlacionam-se com os erros apresentados para a cápsula de 100 mg devida a sua baixa dosagem, e carbamazepina e fenitoína para as cápsulas de 1.000 mg. Assim, levando em consideração o *EPPM* encontrado na análise espectrofotométrica e o valor da dose tóxica, ocorreria intoxicação no paciente que estivesse fazendo uso da dose máxima (ou perto dela) na farmácias B para fenitoína, que apresenta variação entre dose terapêutica e dose tóxica de 50%. Ressalta-se que dados sobre doses tóxicas são praticamente inexistentes na literatura, devido às variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais, o que impede assim, correlações precisas. Em contraposição, ocorreria em todas as farmácias ineficácia terapêutica para pacientes que estivessem fazendo uso da dose mínima (ou perto dela), levando aos efeitos indicados no Quadro 7.

Medicamento	Tratamento proposto	Efeito da dose subterapêutica
Clonidina	Hipertensão	Pressão elevada, o que propicia o desenvolvimento da doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades.
Colchicina	Gota	Uropatia obstrutiva e a nefropatia úrica
Carbamazepina	Transtorno bipolar	Aumento da recorrência dos episódios maníacos, dos sintomas depressivos e do comportamento suicida, conseqüentemente há um aumento dos prejuízos laborais e do sofrimento psíquico para o portador e para as pessoas próximas dele (transtorno bipolar).
	Epilepsia Neuralgia do trigêmio	Aumento de morte súbita e do risco de recorrência de crises, ocasionando prejuízos na execução de atividades (epilepsia). Aumento dos episódios de dor paroxística, lancinante e intensa (neuralgia do trigêmio)
Fenitoína	Epilepsia	Aumento de morte súbita e o risco de recorrência de crises, ocasionando prejuízos na execução de atividades.

Quadro 7 - Exemplos de efeitos subterapêuticos

Antineoplásicos, antibióticos e psicotrópicos são outros exemplos que explicitam bem o risco de doses errôneas.

Para que a terapia com antineoplásicos seja válida a dose é um fator decisivo na determinação da resposta do tumor. Assim, doses subterapêuticas correlacionam-se com o aumento do crescimento tumoral e ao desenvolvimento de diversos mecanismos de resistência aos tratamentos³⁴, doses sobreterapêuticas causam lesões permanentes ou fatais³³.

Para os antimicrobianos, o combate de determinada infecção depende, em última análise, da concentração do antibiótico no local da infecção. Embora os agentes antimicrobianos estejam entre os fármacos mais seguros e menos tóxicos utilizados na prática clínica, sua administração em quantidades excessivas pode resultar em toxicidade significativa, incluindo convulsões (penicilina), lesão vestibular (aminoglicosídeos), particularmente em pacientes com comprometimento na excreção ou no metabolismo de fármacos. O uso de uma dose muito pequena pode resultar em falha do tratamento e a um dos maiores problemas da saúde atual que é à seleção de microrganismos resistentes³⁴.

E para os psicotrópicos de forma geral, a sub e a sobredosagem aumentam o fenômeno de tolerância e, conseqüentemente, da dependência física e do risco de morte³⁴.

Assim, em maior ou menor grau, doses errôneas de qualquer medicamento, não importa quão triviais sejam suas ações terapêuticas, podem causar efeitos deletérios³⁴, representando um aumento do sofrimento, da necessidade de exames diagnósticos, tratamentos adicionais e dificuldades no manejo de diferentes condições clínicas, além de aumento de custos, número de hospitalização, tempo de permanência no hospital e eventualmente mortalidade⁵².

Em 2009, Pontes descreveu diversos estudos, teofilina de 50mg, amoxicilina de 500 mg, omeprazol com 10 e 20 mg, anlodipino 0,5 mg, captopril 25 mg, piroxicam 20 mg, diazepam 5 mg, cetirizina 10 mg, sinvastatina 10 e 20 mg, hidroquina 25 mg, meloxicam 7,5 e 15 mg, propranolol de 40 mg e losartana de 50 mg que demonstram como é comum a manipulação de doses disponíveis pela indústria⁴¹, fato aparentemente injustificável pelos riscos potenciais gerados.

Contudo em 2004 Szatkowski e em 2008 Alves demonstraram que respectivamente 66% e 47,8 % das pessoas manipulam medicamentos devido ao

menor preço em relação à especialidade farmacêutica^{4, 47}. Esses dados refletem que a questão do acesso, está diretamente relacionado ao preço⁴¹.

5.6. Correlações

5.6.1. Preço x *EPPM*:

Os dados do preço da manipulação e a média do erro de precisão estão demonstrados na Tabela 5 e na Figura 12. Verifica-se uma correlação ($r = -0,709$ e $p = 0,021$, teste de Pearson) entre preços e erros.

Tabela 5 - Correlação dos preços da manipulação das cápsulas de paracetamol com a média do erro de precisão nas 10 farmácias selecionadas

Farmácias	Preço total (R\$)	Média do <i>EPPM</i>
A	30,00	27,40
B	24,00	52,00
C	48,00	19,81
D	37,00	16,95
E	50,00	11,67
F	38,20	40,05
G	41,00	34,00
H	41,00	23,90
I	34,55	26,92
J	42,00	18,60

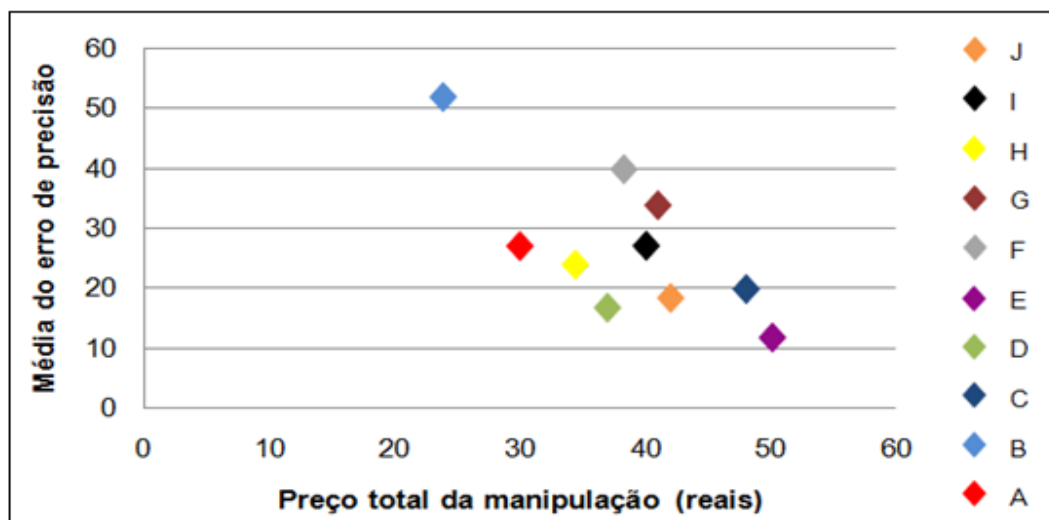


Figura 12 - Correlação entre o preço total da manipulação com a média do erro de precisão

A formação do preço final dos medicamentos está aliada aos custos fixos (não variam com volume de produção, como o salário da administração e o aluguel do estabelecimento), variáveis (variam proporcionalmente com a quantidade de atividades ou unidades produzidas, como a matéria-prima) e as margens de lucro¹⁵. Contudo não existem regras para o preço final, cada farmácia pratica um preço. No caso do presente estudo, a redução do preço está intimamente relacionada com o comprometimento da qualidade devido à provável redução dos custos operacionais, dos gastos com assessorias técnicas e comerciais, com a capacitação dos profissionais entre outras coisas.

5.6.2. Preço x *LV* do peso e preço x *DPR* do peso

Não houve correlação entre o preço e a média do *DPR* e o preço e a média do *LV* para as cápsulas de 100 e 1.000 mg. O que indica que não há custos associados para a realização/cumprimento dos limites preconizados para essas variáveis nas farmácias, diferentemente da variável anterior (*EPPM*).

5.6.3. *EVPM* x *DP* do peso médio

Não houve correlação entre o *EVPM* e o *DP* do peso médio para as cápsulas de 100 e 1.000 mg. Isso demonstra que não existe correlação entre o peso das cápsulas com o conteúdo encontrado nas mesmas.

O Quadro 8 sistematiza os principais erros encontrados em cada farmácia.

5.7. Considerações Gerais

Os resultados do peso e do doseamento demonstra que apesar da determinação do peso ser exigido na legislação como ensaio de controle de qualidade, esse não permite fazer estimativas reais sobre o processo de encapsulamento, pois não fornece informação sobre a homogeneidade da mistura do pó encapsulado, como observado nos resultados. Assim, as cápsulas do estudo

atendem em sua maioria aos critérios de aceitação farmacopéicos para o $P_{\text{médio}}$, DPR e LV e, simultaneamente, apresentam não-conformidade para o teste de teor do conteúdo, podendo também estar em não-conformidade para os testes de dissolução e a biodisponibilidade⁹.

Como observado, sem uniformidade uma determinada cápsula possui uma quantidade insuficiente de princípio ativo, o que compromete a eficácia do medicamento e outra cápsula possui uma quantidade superior do princípio ativo que pode comprometer a segurança do paciente, principalmente para os medicamentos que contém substâncias de baixo índice terapêutico e substâncias potentes¹².

A origem da falta de uniformidade do conteúdo das cápsulas é proveniente do processo de mistura. Como medida de controle para tal situação é necessário a elaboração e o seguimento de POPs de mistura e de moagem, a qualificação da instalação e do desempenho do misturador quando for o caso, além do treinamento dos funcionários¹². Em adição, para cada ordem de manipulação de cápsulas, sugere-se a produção de três cápsulas a mais que a prescrição, essas seriam analisadas espectrofotometricamente, com intuito de garantir dosagens corretas e seguras ao paciente. Como essa medida gera um custo para as farmácias, para sua efetivação torna-se essencial sua regulamentação por parte da ANVISA com consequente penalização para os estabelecimentos que se ausentarem em praticar essa metodologia.

Para melhor desenvolvimento, produção e a comercialização de medicamentos manipulados de qualidade são essenciais ainda:

a) Manutenção de cadastro de fornecedores qualificados, pois a aquisição de matéria-prima correta é um pré-requisito para a consecução de um produto final confiável⁷. A adoção desse sistema evita devoluções que podem acarretar em atrasos nas entregas do produto final, irregularidades na cadeia produtiva que podem afetar a imagem da empresa e prejudicar seus consumidores⁸.

b) Averiguação dos registros diários antes do início da atividade de pesagem/medida, a fim de garantir que a pesagem/medida ocorra em uma balança ou em uma vidraria com a situação calibrada¹².

c) Balança localizada em mesa antivibratória para que a vibração proveniente da operação do equipamento de exaustão, da cabine de pesagem, do sistema de ar condicionado ou do próprio prédio não interfira negativamente na

pesagem e impacte no teor do medicamento. Essa deve ser calibrada periodicamente e manuseada a partir de um POP de operação e limpeza¹².

d) Calibração das vidrarias e sua verificação periódica são imprescindíveis para o instrumento de medida seja confiável. O POP de lavagem e secagem das vidrarias é importante à medida que são descritos os cuidados na lavagem, como os produtos que podem ser utilizados e a secagem de vidrarias volumétricas que não podem ser realizadas em estufa¹².

e) Qualificação de instalação, operação e desempenho de todos os equipamentos utilizados¹².

f) Utilização de vestimenta adequada por parte dos manipuladores. Os funcionários devem ser treinados quanto a qual vestimenta usar, como vesti-la e quais equipamentos de proteção individual (EPI) e equipamento de proteção coletivo (EPC) estão a disposição e como usá-lo. A vestimenta correta está ligada na redução da contaminação dos funcionários pelo produto e a contaminação do produto pelos funcionários¹².

g) Estudo de estabilidade das formulações com as respectivas embalagens para minimizar o perigo de usar uma embalagem inapropriada para determinada formulação¹².

h) Criação de um Formulário Galênico, para se determinar os parâmetros de estabilidade das formulações e para que ocorra padronização dos excipientes e evite que cada estabelecimento magistral tenha sua própria formulação, o que, por sua vez, leva a propriedades biofarmacotécnicas diferentes para o mesmo medicamento e assim, não garanta reprodutibilidade no perfil terapêutico entre os produtos^{8, 39}.

Farmácias	Rótulo		Embalagem		DPR		LV		EVPM*	EPPM*
	Erros	Parâmetro	Erros	Parâmetro	Erros	Parâmetro	Erros	Parâmetro		
A	Excipiente	Deve conter: a) Nome do médico; b) Nome do paciente; c) Número de registro no Livro de Receituário; d) Data de manipulação; e) Prazo de validade; f) Componentes da formulação com respectivas quantidades; g) Número de unidades; h) Peso ou volume contido; i) Posologia; j) CNPJ da farmácia e endereço; k) Nome do farmacêutico responsável com o número de inscrição no CRF	Dessecante/ desumificador	Frasco pequeno, de boca larga, constituídos de material de vidro ou plástico, com tampas feitas em forma de rosca ou de pressão. É recomendada a colocação de um sache com dessecante/desumificador e algodão	4,538***	Máximo de 4%	-	Para cápsulas com peso inferior a 300 mg o limite é de $\pm 10\%$ e para as de 300 mg ou mais é de $\pm 7,5$	1,62**	44,20**
B	Excipiente		Dessecante/ desumificador e algodão		-		-		19,80**	10,60***
C	Excipiente		Algodão		5,280***		8,874***		4,95**	33,40**
D	Excipiente		Dessecante/ desumificador		-		-		3,86**	15,50**
E	Excipiente		Dessecante/ desumificador, algodão		-		-		23,90***	18,40***
F	Excipiente		Dessecante/ desumificador, algodão		-		-		3,29**	4,54**
G	Excipiente		Algodão		5,891**		-		32,70***	18,80***
H	Excipiente		Algodão		4,589***		7,971***		8,64**	61,90**
I	Excipiente		Algodão		-		-		27,60***	18,20***
J	Excipiente, dosagem e quantidades		Algodão		5,263***		9,569***		17,20**	53,50**

Quadro 8 - Síntese dos erros encontrados nas dez farmácias selecionadas para o estudo

* Para cada fármaco existe um limite específico entre dose terapêutica e dose tóxica, assim não existe um parâmetro definido para EVPM e EPPM.

** Representa as cápsulas de 100 mg

*** Representa as cápsulas de 1.000 mg

6. CONCLUSÃO

No Brasil, a importância da farmácia magistral é indiscutível, pois sua atividade além de gerar medicamentos personalizados, o que reflete no atendimento das necessidades farmacoterapêuticas individuais; incrementa a economia do seu local de atuação, ao criar empregos e gerar renda. Contudo, pela impossibilidade de se implantar um sistema de qualidade similar ao utilizado pela indústria farmacêutica a qualidade dos seus produtos muitas vezes se torna questionável.

Na análise das farmácias magistrais do presente estudo, encontraram-se inadequações a RDC 67/07¹ quanto à rotulagem e a determinação do peso, devido à utilização, mas omissão da descrição dos excipientes (A, B, C, D, E, F, G, H, I, e J); etiquetas com dosagens divergentes (J); quantidade de cápsulas referida no rótulo superior à encontrada na embalagem (J); $P_{médio}$ muito inferior ao relatado no rótulo (B); *DPR* (A, C, G e H) e *LV* superior ao preconizado (C, H e J).

Igualmente ao apresentado no rótulo, todas as farmácias demonstraram problemas com o que a literatura preconiza como embalagem ideal^{44,45}, pela ausência dos adjuvantes necessários ao acondicionamento, dessecante/desumificador (A, B, D, E e F) e o algodão (B, C, E, F, G, H, I e J).

Por fim, verificou-se no doseamento do paracetamol (dados sem valores pré-estabelecidos) *EVPM* de 1,62% (A) a 32,7 (E) e *EPPM* de 4,54% (E) a 88,2 (B).

O conjunto desses resultados demonstra que apesar de existir disposições a serem seguidas, essas não estão sendo cumpridas integralmente e que o principal problema encontrado no processo de manipulação de cápsulas é a homogeneização da mistura de pós. Isso ressalta a necessidade de se regulamentar melhor e de se introduzir novas ferramentas de controle na rotina da farmácia magistral, como a análise espectrofotométrica após o processo de encapsulamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 out 2007. Seção 1, p.29-58.
- 2 SOUSA, R. **História da Farmácia Brasileira**. Hospital das clínicas da Unesp, Botucatu, 2009.
- 3 THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, São Paulo, v. 3, n.1, p. 10-16, 2001.
- 4 SZATKOWSKI, L.; OLIVEIRA, C. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, Brasília, v.16, n. 1-2, p. 77-80, 2004.
- 5 PINHEIRO, G. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral - preparação de cápsulas gelatinosas duras**. 2008. 124 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- 6 SILVA, R. et al. Avaliação retrospectiva do processo de produção em farmácias de manipulação através do controle estatístico de processo. In anais do: **IV Congresso Nacional de Excelência em Gestão**. Rio de Janeiro, p. 1-23, 2008.
- 7 DIAS, A. et al. **A importância do controle de qualidade nas cápsulas manipuladas em farmácias magistrais: uma avaliação em estabelecimentos no município de Jales**. 2012. 76 p. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia). Faculdade Integradas Fernandópolis, São Paulo, 2012.
- 8 ALMEIDA, M. **As estratégias mitigadoras do impacto da resolução 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para as farmácias com manipulação**. 2009. 110 p. Dissertação (Mestrado em sistemas de gestão). Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2009.
- 9 REDAÇÃO. Cresce 73% o número de farmácias magistrais. **FEBRAFAR**, São Paulo, 23 de novembro de 2004. Disponível em: <http://www.febrifar.com.br/index.php?cat_id=5&pag_id=3128>. Acesso em: 5 de setembro de 2013.

10 MELO, A. **Planejamento e controle da produção em farmácia com manipulação: estudo de caso em instituição pública**. 2009. 105 p. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão). Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2009.

11 ANFARMAG. Listagem de farmácias com certificado SINAMM 2012, **ANFARMAG**, São Paulo, 15 de agosto de 2013. Disponível em: <<http://www.anfarmag.org.br/sinamm>>. Acesso em: 5 de setembro de 2013.

12 BRAGA, G. **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**. 2009. 128 p. Tese (Doutorado em ciências farmacêuticas). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

13 POMBAL, R. et al. Estabilidade e controle de qualidade dos medicamentos manipulados. **Revista da faculdade de ciências da saúde**. n. 7, p. 330-341, 2010.

14 REZENDE, A. et al. Análise do comportamento dos preços de medicamentos na cidade de São Paulo. In anais do: **3º Congresso USP de Controladoria e Contabilidade**. São Paulo, p. 1-15, 2003.

15 ANDRADE, F. et al. Análise da variação do comportamento dos preços de medicamentos manipulados nos município de São Luís-MA. **Revista de pesquisa em saúde**, Maranhão, v. 11, n. 1, p. 38-41, 2010.

16 BERTOLLO, G. **O processo magistral em farmácias do Estado do Espírito Santo**. 2008. 119 p. Dissertação (Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

17 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o regulamento técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus anexos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 abr 2000. Seção 1, p 27.

18 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 354, de 18 de dezembro 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, DF, 22 dez 2003. Seção 1, p. 56-67.

19 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 214, de 12 de dezembro de 2006. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 dez 2006. Seção 1, p.1.

20 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 nov 2008. Seção 1, p.58-59.

21 BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 21, de 20 de maio de 2009. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 21 mai 2009. Seção 1, p.53.

22 BONFILIO, R. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Bahia, v. 34, n. 3, p. 653-664, 2010.

23 SANTOS, C. Revisão da qualidade na farmácia magistral. **Revista técnica do farmacêutico**, São Paulo, p.12-13, 2013.

24 PONTES, Francisco. **Medicamentos manipulados: avaliação dos processos e dos laudos de análises das amostras recebidas pelo laboratório central Noel Nutels (2003-2006)**. 2007. 122 p. Dissertação (Pós Graduação em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados a Vigilância Sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

25 OKUYAMA, S.; MORO, C. Proposta de padronização para o preparo de medicamentos na farmácia magistral: formas farmacêuticas semi-sólidas e líquidas. **SBIS**, São Paulo, p. 1-6, 2008.

26 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 5ª edição. Brasília, DF, 2010. p. 40, 1189-1190.

27 KÜLKAMP, I. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 231 p. Dissertação (Mestrado em farmácia). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

28 DUTRA, V. **Dossiê técnico - manipulação de cápsulas**. Rio de Janeiro: Rede de Tecnologia e Inovação, 2012.

29 BENETTI, V. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina.** 2010. 49 p. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

30 MIGUEL, M. et al. Cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.103-108, 2002.

31 DEFÁVERI, M. et al. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 13, n.1, p. 71-83, 2012.

32 RANG, H. et al. **Rang & Dale Farmacologia.** Tradução de Raimundo Rodrigues Santos et al. 6º Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 235-236,605.

33 BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico Nacional 2010: Rename 2010.** 2º edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 82-83; 898-900; 165-166.

34 GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** Tradução de Carlos Henrique de Araújo Cosendey et al. 11º Edição. Rio de Janeiro: McGraw- Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 117; 619-621; 757; 783-997; 1188-1191.

35 SKOOG et al. **Fundamentos de química analítica.** Tradução da 8º edição norte americana. São Paulo: Thomson, 2006. p. 670-740.

36 GIL, E. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 2º edição. São Paulo: Pharmabooks, 2007. p. 205-208, 353-359.

37 HARRIS, D. **Análise química quantitativa.** Tradução de Jairo Bordinhão et al. 7º Edição. Rio de Janeiro: LTC, 2008. p. 416-435.

38 SINITOX. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e circunstância - 2010, **SINITOX**, Brasil, 18 de setembro de 2012. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=379>. Acesso em: 18 de outubro de 2013.

39 COUTO, A.; TAVARES, R. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araquara, v.32, n. 1, p. 263-268, 2011.

40 BRASIL. Agência nacional de Vigilância Sanitária. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 691-694, 2005.

41 PONTES, F. **Perfil dos medicamentos alopáticos não estéreis manipulados pelas farmácias com autorização especial na cidade de nova Friburgo - RJ**. 2009. 95 p. Dissertação (Mestrado em vigilância sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

42 YANO, H, et al. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. **BEPA**, São Paulo, v. 8, n. 88, p. 23-26, 2011.

43 ALLEN, J. A importância da farmácia de manipulação nos tratamentos atuais. **Revista ANFARMAG**, São Paulo, n. 58, 2006.

44 FERREIRA, A. **Guia prático da Farmácia Magistral**. 4º Edição. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2000.

45 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário nacional da Farmacopéia Brasileira**. 2º edição. Brasília, DF, 2012. p. 26-28.

46 ZARBIELLI, M. et al. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**, Brasília, v.19, n. 1-2, p. 17-23, 2007.

47 ALVES, J. Índice de aceitação de medicamentos manipulados, no município de Cacoal-RO. **Infarma**. Brasília, v. 20, n. 11-12, p. 3-7, 2008.

48 Micromedex ® Healthcare Series: Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2013.

49 CRAIG, C.; STITZEL, R. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. Tradução de Patrícia Lydie Voeux et al. 6º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 350-360; 414-421.

50 FRIZZO, Helitana. et al. Neuralgia do trigêmeo: revisão bibliográfica analítica. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, Pernambuco, v. 4, n. 4, p. 212 - 217, 2004.

51 Associação Brasileira de psiquiatria. Transtorno Bipolar parte I. Revista debates em psiquiatria, Rio de Janeiro, n. 5, 2011.

52 SOUSA, H. et al. A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. **Revista eletrônica de farmácia**, Goiânia, v. 5, n. 1, p. 67-72, 2008.