

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**GIOVANNI MARGOTTO BERTOLLO**

**O PROCESSO MAGISTRAL EM FARMÁCIAS DO  
ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

**Belo Horizonte - MG**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**GIOVANNI MARGOTTO BERTOLLO**

**O PROCESSO MAGISTRAL EM FARMÁCIAS DO ESTADO DO  
ESPÍRITO SANTO**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.**

**Orientador: Prof. Dr. Edson Perini**

**Co-orientador: Prof. Dr. Gerson Antônio Pianetti**

**Belo Horizonte - MG**

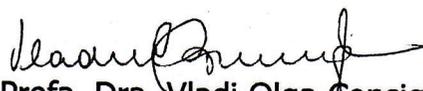
**2008**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**“O Processo Magistral de Medicamentos em Farmácias  
com Manipulação do Estado do Espírito Santo, em  
Cumprimento à Legislação Específica do Setor”.**

**Giovanni Margotto Bertollo**

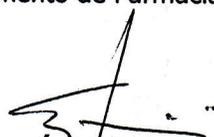
Dissertação aprovada em 19/12/2008 pela Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros:



Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri  
Departamento de Farmácia da USP



Profa. Dra. Micheline Rosa Silveira  
Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG



Prof. Dr. Edson Perini(Orientador)  
Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG

*“Apenas um raio de sol é suficiente para afastar  
várias sombras.”*

SÃO FRANCISCO DE ASSIS

*Ao setor magistral do Brasil, a minha contribuição na obtenção de um conhecimento legítimo na busca de caminhos que conduzam esta atividade a excelência.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida.

Ao Prof. Dr. Edson Perini pela orientação, oportunidade e confiança depositada e pelos momentos de luz nesta caminhada.

Ao Prof. Dr. Gerson Antônio Pianetti pela orientação, apoio e contribuição em fornecer estrutura adequada ao desenvolvimento das análises de controle dessa pesquisa.

Às empresas e aos seus farmacêuticos participantes dessa pesquisa pela acolhida, respeito e disponibilidade em colaborar com a realização desse trabalho.

Ao Léo, ao Geovani e ao Luciano pelos momentos agradáveis e pela disponibilidade para sempre colaborar.

Aos amigos do Laboratório de Controle de Qualidade Ana Gabriela, André Lima, André Márcio, Fernando, Isabela, José Antônio, Paula, Pauline e Taízia pela amizade e por tudo que me ensinaram.

Aos estagiários do Laboratório de Controle de Qualidade Bruna, Daniela, Diego, Gustavo e Thiago pela amizade e colaboração.

Aos funcionários do Laboratório de Controle de Qualidade pela colaboração e atenção dispensada.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade e pela forma como a seleção é realizada.

À Anfarmag, pelo seu apoio institucional a esta pesquisa.

Ao CRF-ES, pela disponibilização das listas de farmácias magistrais do ES.

Aos meus pais, José Geraldo e Aida, meu irmão Rossano e minha cunhada Luciana por todo o amor, apoio e incentivo.

Ao Alisson, meu cunhado e amigo, sempre prestativo e disponível em ajudar.

À Caryne, minha querida irmã e grande incentivadora. Por todo o amor, carinho, cuidado e pela gigantesca ajuda em todas as etapas desta caminhada.

À Tula, Haynner e Geovana, pelo apoio, amor e carinho demonstrados.

À Suellem, “meu Amor, minha Flor, minha Menina...”

Companheira, amiga, ar que eu respiro... Por existir... Por tudo que fez e continua fazendo em minha vida... Razão do meu viver!

## RESUMO

Qualidade e segurança na saúde pública formam um binômio a ser alcançado e mantido, independente de fatores econômicos, operacionais e/ou regionais. O medicamento se configura como um instrumento fundamental para a garantia do direito de acesso à saúde. Nesta vertente a qualidade do medicamento magistral deve ser assegurada pelos estabelecimentos produtores como um direito de todos seus consumidores. Este é um dos temas mais desafiadores do segmento, principalmente em virtude das peculiaridades inerentes ao processo magistral, em que cada medicamento é único, dificultando com isso a implantação de um sistema de controle de qualidade similar ao utilizado pela produção em grande escala de uma indústria farmacêutica. Este trabalho foi conduzido com objetivo de verificar o grau de adequação das condições consideradas de maior relevância na legislação, incluindo as RDC 33/2000 e RDC 214/2006, em estabelecimentos magistrais do Estado do Espírito Santo. Um desenho de pesquisa epidemiológico transversal foi realizado e a ferramenta para a coleta de dados foi o guia de verificação e entrevista, baseado nos roteiros de inspeção da Anvisa, preenchido em visitas às farmácias amostradas. Esse guia não apresentou poder de discriminação satisfatório entre as farmácias. Tal fato pode se dever ao seu caráter meramente demonstrativo da existência ou não de itens referentes à estrutura e processos, sem verificação qualitativa dos mesmos. Arelada a esta verificação foi realizada uma análise de um medicamento selecionado como marcador da qualidade do trabalho das farmácias – finasterida 1 mg cápsulas. As análises desse medicamento mostraram que o nível de qualidade dentro das especificações farmacopéicas avaliadas foi de 80,5% das farmácias.

**Palavras-chave:** farmácia magistral, controle de qualidade, finasterida.

## ABSTRACT

Quality and safety in public health make a binomial that must be reached and maintained, despite economical, regional or operational factors. Medicines are fundamental instruments to guarantee the access to health. Therefore, the quality of compounding medicines must be assured by its producers as it is a right of consumers. This is a challenging issue for compounding pharmacies, mainly due to the particularities associated with the production process of compounded medicines, like the unfeasibility of implementing a quality control system similar to that used in pharmaceutical industries. The aim of the present study was evaluating the degree of suitability of compounding pharmacies in the state of Espírito Santo to the most relevant requirements of Brazilian legislation, including RDC 33/2000 and RDC 214/2006. An epidemiologic transversal experimental design was carried out and an interview guide was elaborated based on regulatory agency inspection checklists in order to collect data about the selected compounding pharmacies. This guide did not supply information about quality when used alone. This observation may be due to the simply demonstrative character of the guide regarding the presence of items related to the structure and process, without a qualitative evaluation. Simultaneously to this evaluation, analysis of a medicine selected as a marker of the work quality in pharmacies (finasteride 1 mg capsules) was performed. The analyses of this medicine demonstrated that 80,5% of the evaluated compounding pharmacies were in agreement with Brazilian regulatory agency requirements.

**Key-words:** compounding pharmacy; quality control; finasteride.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACN	Acetonitrila
Anfarmag	Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPMF	Boas práticas de manipulação em farmácia
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CP	Consulta pública
CRF -ES	Conselho Regional de Farmácia do Espírito Santo
DAD	Detector de arranjo de diodos
DHT	Diidrotestosterona
DPR	Desvio padrão relativo
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
EPSJV	Escola Politécnica em Saúde Joaquim Venâncio
ES	Espírito Santo
F. Bras. IV	Farmacopéia Brasileira quarta edição
Fenafar	Federação Nacional dos Farmacêuticos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GV	Grande Vitória
GVE	Guia de verificação e entrevista
HPB	Hiperplasia prostática benigna
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INT	Interior do estado
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SBIT	Substância de baixo índice terapêutico
SINAMM	Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral
T3	Triiodotironina
USP-31	United States Pharmacopea 31 <sup>st</sup> edition
VISA	Vigilância Sanitária

## LISTA DE TABELAS

<b>1 Distribuição amostral segundo critérios de classificação estabelecidos .....</b>	<b>36</b>
<b>2 Amostra inicial por municípios, número de aceites e rescusas, Espírito Santo, 2007 .....</b>	<b>44</b>
<b>3 Amostra prevista, amostra realizada, e perda amostral por critério de estratificação amostral, Espírito Santo, 2007.....</b>	<b>45</b>
<b>4 Distribuição da amostra após realização das visitas, Espírito Santo, 2007.....</b>	<b>46</b>
<b>5 Distribuição dos itens do GVE e Categorias. ....</b>	<b>49</b>
<b>6 Condições cromatográficas para a determinação de teor de finasterida em cápsulas duras.....</b>	<b>57</b>
<b>7 Preparo das soluções de Finasterida para avaliação da linearidade do método para doseamento por CLAE.....</b>	<b>57</b>
<b>8 Preparo das soluções fortificadas de Finasterida para avaliação da exatidão do método para doseamento por CLAE.....</b>	<b>60</b>
<b>9 Condições cromatográficas utilizadas para a avaliação da robustez do método por CLAE.....</b>	<b>61</b>
<b>10 Limites de aceitação de cápsulas duras no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas.....</b>	<b>64</b>
<b>11 Critério de agrupamento: Tempo de mercado com atividade magistral .....</b>	<b>78</b>
<b>12 Distribuição do número médio de farmacêuticos e funcionários nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme” .....</b>	<b>80</b>
<b>13 Distribuição de frequência de acordo com os grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia, nos agrupamentos “medicamento não conforme”e “medicamento conforme” .....</b>	<b>81</b>

**14** Distribuição de frequência de itens relacionados à estrutura nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme” .....82

**15** Distribuição de frequência de itens relacionados à estrutura nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme” .....83

## LISTA DE QUADROS

<b>1 Classificação dos estabelecimentos magistrais de acordo com os grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia. ....</b>	<b>27</b>
<b>2 Primeiro critério de agrupamento: Porte da empresa .....</b>	<b>34</b>
<b>3 Segundo critério de agrupamento: Localização geográfica no ES.....</b>	<b>34</b>
<b>4 Terceiro critério de agrupamento: Tempo de mercado com atividade magistral.....</b>	<b>35</b>
<b>5 Quarto critério de agrupamento: Produção diária média em cada estabelecimento da empresa.....</b>	<b>35</b>
<b>6 Modo de obtenção da informação. ....</b>	<b>39</b>
<b>7 Risco potencial segundo critério de classificação da legislação de origem. ....</b>	<b>39</b>
<b>8 Fonte do item verificado quanto a legislação que o contempla.....</b>	<b>40</b>
<b>9 Classificação dos itens do Guia de Verificação e Entrevista – Categorias .....</b>	<b>41</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>1</b>	<b>Mapa representativo dos municípios pertencentes a amostra, Espírito Santo, 2007.....</b>	<b>47</b>
<b>2</b>	<b>Estrutura química da finasterida.....</b>	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>A: Análises dos medicamentos, conformes e com alguma não conformidade. B: Distribuição das análises não conformes .....</b>	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>Determinação de peso do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas.....</b>	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>Perfil cromatográfico da Finasterida e identificação do seu pico. A: Padrão, B: Amostra</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Análises de teor do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas .....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Análises de uniformidade de conteúdo do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Associação entre localização das farmácias (GV, INT) e nível de conformidade do medicamento .....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Associação entre o “porte das farmácias (classe 1, classe 3, classe 3+)” e o nível de conformidade do medicamento .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Associações entre o “tempo de mercado das farmácias na atividade magistral” e o nível de conformidade do medicamento. A: (T-2, T-5, T-10, T-20, T-20+), B: (T-7, T-7+), C: T2, T-3 a 7, T-7+) .....</b>	<b>77</b>
<b>11</b>	<b>Associação entre a “produção média diária das farmácias (NF-50, NF-100, NF-200, NF200+)” e nível de conformidade do medicamento .....</b>	<b>79</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>31</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>CAPITULO I - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS FARMACIAS MAGISTRAIS DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiais</b> .....	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Métodos</b> .....	<b>33</b>
4.2.1	Farmácias magistrais do estado do Espírito Santo.....	33
4.2.2	Amostragem.....	35
4.2.3	Guia de verificação e entrevista.....	37
4.2.4	Análises estatísticas.....	42
4.2.5	Aspectos éticos.....	42
<b>4.3</b>	<b>Resultados e discussão</b> .....	<b>43</b>
4.3.1	Farmácias magistrais do estado do Espírito Santo.....	43
4.3.2	Amostragem.....	43
4.3.3	Guia de verificação e entrevista (GVE).....	48
<b>5</b>	<b>CAPITULO II – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL</b> .....	<b>51</b>
<b>5.1</b>	<b>Medicamento magistral marcador da qualidade</b> .....	<b>52</b>
5.1.1	Finasterida.....	52
5.1.2	Amostragem.....	54

<b>5.2</b>	<b>Desenvolvimento e validação de método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência para a determinação de finasterida em cápsulas.....</b>	<b>55</b>
5.2.1	Materiais.....	55
5.2.2	Métodos.....	56
5.2.2.1	Condições cromatográficas.....	56
5.2.2.2	Linearidade.....	57
5.2.2.3	Precisão intra-ensaio e precisão intrer-ensaios.....	58
5.2.2.4	Exatidão.....	59
5.2.2.5	Limite de detecção e limite de quantificação.....	60
5.2.2.6	Robustez e adequabilidade do sistema.....	61
<b>5.3</b>	<b>Avaliação da qualidade de finasterida 1 mg cápsulas.....</b>	<b>62</b>
5.3.1	Materiais.....	62
5.3.2	Métodos.....	63
5.3.2.1	Determinação de peso.....	64
5.3.2.2	Identificação.....	64
5.3.2.3	Doseamento.....	65
5.3.2.4	Uniformidade de conteúdo.....	66
5.3.3	Resultados e discussão.....	67
5.3.3.1	Determinação de peso.....	68
5.3.3.2	Identificação.....	71
5.3.3.3	Doseamento.....	71
5.3.3.4	Uniformidade de conteúdo.....	73
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DAS FARMACIAS MAGISTRAIS DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL.....</b>	<b>75</b>
<b>6.1</b>	<b>Medicamento analisado dentro dos critérios de estratificação da amostra.....</b>	<b>75</b>
6.1.1	Localização.....	75
6.1.2	Porte da empresa.....	76

6.1.3	Tempo de atuação na atividade magistral.....	76
6.1.4	Produção média diária.....	78
<b>6.2</b>	<b>Análise de itens do guia de verificação e entrevista relacionados diretamente à qualidade do medicamento magistral analisado.....</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>84</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>86</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>92</b>
	<b>Anexo 1 - Parecer nº 475/06 - comitê de ética em pesquisa da UFMG.....</b>	<b>93</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>97</b>
	<b>Apêndice 1 - Guia de verificação e entrevista em farmácias magistrais.....</b>	<b>98</b>
	<b>Apêndice 2 – Carta de apresentação.....</b>	<b>109</b>
	<b>Apêndice 3 - Documentação solicitada na verificação e entrevista das farmácias participantes da pesquisa.....</b>	<b>111</b>
	<b>Apêndice 4 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>116</b>
	<b>Apêndice 5 - Tabela com os dados das amostras dos medicamentos magistrais analisados.....</b>	<b>118</b>

## INTRODUÇÃO



## 1. INTRODUÇÃO

Há séculos o preparo de medicamentos de forma artesanal é tarefa dos farmacêuticos. Após a 2ª Guerra Mundial mudanças provocadas pela industrialização do setor e o surgimento das grandes indústrias farmacêuticas transnacionais reduziu de forma significativa a importância dessas preparações, face a disponibilidade das especialidades farmacêuticas (BUURMA *et al.*, 2003).

Apesar disto, o mercado magistral brasileiro evoluiu consideravelmente nos últimos anos e encontra-se hoje em expansão. A discussão atual provocada pela pesquisadora da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) Ana Célia Pessoa da Silva, é saber qual o verdadeiro espaço dos medicamentos manipulados na oferta terapêutica nacional (BRASIL, 2006a).

O setor de farmácias magistrais no Brasil, incluindo-se o estado do Espírito Santo (ES), teve um expressivo crescimento nas três últimas décadas. A verificação de que a indústria farmacêutica não era capaz de suprir todas as necessidades dos pacientes em relação aos medicamentos, incluindo a conveniência da individualização de tratamento que muitas vezes se faz presente, fez ressurgir a atividade magistral no último quarto do século XX. Os principais fatores que levaram ao ressurgimento e demanda pelos medicamentos manipulados são (ALLEN, 2006):

- doses ou concentrações distintas das já disponibilizadas no mercado pela indústria farmacêutica (especialidades farmacêuticas);
- apresentações (formas farmacêuticas) diferenciadas apresentadas pela indústria, permitindo, por exemplo, atingir o público infantil com preparações líquidas ainda não disponibilizadas;
- fármacos descontinuados (medicamentos órfãos), quando por fatores econômicos não são mais produzidos pela indústria farmacêutica;
- quando por algum motivo o fornecimento do medicamento é interrompido pela indústria farmacêutica, a farmácia magistral pode supri-lo até a normalização do seu abastecimento;

- quando determinado fármaco ainda não está disponível no país através da indústria farmacêutica, mas já está sendo utilizado em outros países, a farmácia magistral pode disponibilizá-lo de forma mais rápida;
- para pacientes que utilizam medicamentos associados (polifarmácia), a manipulação pode facilitar os esquemas posológicos, associando os fármacos em uma única apresentação, aumentando a adesão ao tratamento entre outros benefícios;
- como opção terapêutica capaz de despertar o interesse dos prescritores e da população, face aos bons resultados terapêuticos constatados, nas mais variadas doses dos fármacos, inclusive naquelas comumente encontradas nas especialidades farmacêuticas.

Apesar de muitas serem as necessidades supridas pela farmácia magistral, deve-se ter em mente que a qualidade do medicamento manipulado precisa sempre estar assegurada. Este é um dos temas mais desafiadores do segmento, principalmente em virtude das peculiaridades inerentes ao processo magistral, em que cada medicamento é único (personalizado), dificultando com isso a implantação de um sistema de controle de qualidade similar ao utilizado pela produção em grande escala de uma indústria farmacêutica.

O órgão público responsável pelo controle sanitário em nosso país, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é uma autarquia federal ligada ao Ministério da Saúde, e sua finalidade institucional é *“...promover a proteção 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, 2006d). O medicamento manipulado representa hoje uma preocupação direta para este órgão em virtude do grande número de estabelecimentos magistrais distribuídos por todo o país, em torno de 5.200 farmácias. É fato conhecido a dificuldade desse órgão para coordenar nos estados e municípios equipes capacitadas de vigilância sanitária e em número suficiente para realizarem uma verificação adequada e uniforme dessa prática (BRASIL, 2006e).

Em face à sua missão de promover a proteção da saúde, e da até então inexistência de uma legislação específica para o setor magistral no Brasil, a ANVISA aprovou o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 33/2000, em 19 de abril de 2000. Tal regulamento estabelece parâmetros de atuação para o segmento, permitindo uniformizar os procedimentos e com isso equiparar as farmácias com manipulação de qualquer parte do território nacional, independente de seu tamanho (BRASIL, 2000).

Qualidade e segurança na saúde pública formam um binômio a ser alcançado e mantido, independente de fatores econômicos, operacionais e/ou regionais. O medicamento se configura como um instrumento fundamental para a garantia do direito de acesso à saúde. Nesta vertente surge o medicamento produzido em farmácias, dito medicamento manipulado, e sua qualidade deve ser assegurada pelos estabelecimentos produtores como um direito de todos seus consumidores (BRASIL, 2006b).

Diante do exposto, as farmácias que produzem medicamentos devem possuir monitoramento apurado. Fatores considerados potenciais geradores de erros devem ser avaliados e controlados por meio da implantação de um sistema com processos padronizados e seguros que garantam a qualidade final do medicamento. Nesse monitoramento, o farmacêutico deve estar atento a três fatores fundamentais: substâncias farmoquímicas, processos ou procedimentos envolvidos na elaboração dos medicamentos e equipe envolvida nestes. Vale ainda ressaltar que o farmacêutico é o responsável pela manipulação, qualidade e segurança das preparações até sua dispensação ao cliente, quanto à concentração e teores do fármaco ativo em cada unidade ou dose do medicamento, a estabilidade de sua forma farmacêutica, as quantidades preparadas e dispensadas, a isenção de contaminação microbiológica e cruzada, além de sua eficácia (FOCO, 2005).

O setor magistral no Brasil está organizado e tem sua principal representatividade na Anfarmag – Associação Nacional de Farmacêuticos

Magistrais, disseminada em todo o país e que contempla a grande maioria das farmácias e farmacêuticos magistrais, em número superior a 5000 associados. O momento delicado vivido pelo setor, com freqüentes erros de manipulação com ou sem óbitos, somadas ao surgimento de uma regulamentação muito mais ampla e exigente, motivou a referida associação a desenvolver um programa de qualificação intitulado SINAMM – Sistema Nacional de Aperfeiçoamento e Monitoramento Magistral aberto aos seus associados e extensivo aos não-associados (SINAMM, 2006).

Este programa iniciou no segundo semestre de 2006 e em seu primeiro ciclo, finalizado em outubro de 2008, contemplou mais de 1300 farmácias, dotando-as de meios padronizados de produção. Este sistema possui várias iniciativas paralelas, englobando a educação continuada (técnica e gerencial), padronizações, qualificação de fornecedores, controle de qualidade, estudos e projetos científicos e auditorias. Aliado a este sistema, a Anfarmag criou uma câmara técnica constituída por professores universitários ligados a este eixo de formação acadêmica com o objetivo de construir e balizar a Diretoria Técnica desta associação em suas decisões (SINAMM, 2008).

Nesta pesquisa foi realizada uma investigação sobre as condições que as farmácias da região estudada apresentam para cumprir as exigências da legislação específica, com o intuito de garantir a qualidade dos produtos e serviços ofertados. O fato da existência de regulamentação específica para o setor magistral já existir a oito anos, associado à recente substituição da referida legislação, buscou-se a resposta para um importante questionamento: Qual é o grau de adequação dos estabelecimentos magistrais do Espírito Santo à normatização que estava em vigor até 12 de março de 2007? Quanto à nova regulamentação, já existe algum cumprimento aos itens elencados nesta verificação como de maior relevância?

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

## 2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

No Brasil o controle sanitário do comércio farmacêutico é regido por uma lei sancionada à quase 40 quarenta anos, Lei 5.991/1973. Nela o conceito de farmácia é "...estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficiais, 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". Traz em seu escopo apenas este conceito e não define padrões e exigências específicas para o desenvolvimento da atividade magistral. Tal situação manteve-se durante décadas.

A regulamentação do setor magistral é recente. Pode-se dizer que existiu um hiato normativo desde o ressurgimento da atividade magistral até o ano de 2000. Nesse período não existia legislação específica para o seguimento, favorecendo a falta de uniformidade e de padrões a ser verificado nos estabelecimentos magistrais, o que aumentou consideravelmente o risco sanitário envolvido. Surgiu assim a RDC-33/2000 publicada pela recém criada ANVISA. Com isso o limbo normativo extinguiu-se e o setor passou a ter legislação específica e detalhada para a regulamentação da atividade, condição indispensável para a sua sobrevivência e para a segurança dos usuários. A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados deve ser o anseio tanto dos órgãos reguladores, quanto dos estabelecimentos regulados, e representa o respeito aos consumidores. Esta Resolução estabelece padrões mínimos para o desenvolvimento das Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica em farmácias.

Com o intuito de preservar a segurança dos usuários, a ANVISA publicou a RDC nº 354/2003, específica para a manipulação de fármacos com baixo índice terapêutico, aqueles cuja dose letal está próxima da dose terapêutica (BRASIL, 2003). Posteriormente houve a inclusão de mais um fármaco nesta resolução, a colchicina (BRASIL, 2005b). Esta inclusão foi motivada pelo relato de ocorrência de três óbitos, em agosto de 2005, na cidade de São Gabriel no Rio Grande do Sul, onde os indícios apontaram como motivo mais provável

uma intoxicação pela colchicina em virtude de um erro de dosagem em sua manipulação. Anterior a esse caso já existia a constatação de outros dois, também com vítimas fatais, ocorridos no Distrito Federal em abril de 2005, quando um casal ingeriu medicamento manipulado com teor de colchicina 59 vezes além do valor prescrito, e outro em Itabuna, no estado da Bahia, no ano de 2004, com mais três vítimas fatais (BRASIL, 2006f).

O fato gerador da Resolução RDC 354/2003 foi um caso de óbito de uma criança de doze anos em Brasília - Distrito Federal, em setembro de 2003, que utilizou medicamento manipulado contendo em sua formulação associação de zinco, aminoácidos e clonidina, este último indicado para o estímulo do crescimento em crianças de baixa estatura, indicação não reconhecida pela ANVISA, que autoriza a sua utilização apenas como anti-hipertensivo (BRASIL, 2006h). O laudo de análise do medicamento, fornecido pelo INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde -, revelou um teor cem vezes maior ao prescrito pelo médico (BRASIL, 2006g).

Problemas com desvio da qualidade em medicamentos manipulados não são exclusividade de nosso país. Relatos existem na literatura de casos ocorridos no exterior, como a intoxicação de uma criança de cinco anos no Texas - Estados Unidos da América que recebeu uma dose de clonidina de 50 mg. Neste caso foi solicitado o preparo de uma suspensão oral de clonidina 0,05 mg/5ml, indicada para o tratamento de desordem do déficit de atenção/hiperatividade, onde seria administrado 25 mcg pela manhã e à tarde e mais 50 mcg à noite. Porém, na análise do medicamento foi revelada uma concentração de 9,78 mg/ml de clonidina, o que equivale 978 vezes a concentração descrita no rótulo. A criança recebeu apenas uma dose da medicação, posologia noturna, sendo que após 20 minutos decorridos já apresentou os primeiros sintomas de intoxicação. Houve rápida intervenção e a mesma evoluiu bem, recuperando seu estado de saúde e recebendo alta hospitalar após 42 horas da ingestão do medicamento (ROMANO & DINH, 2001).

Outro relato de intoxicação, cuja causa mais provável foi um erro na medicação manipulada, ocorreu na Espanha com uma mulher de 42 anos, tireoidectomizada em virtude de câncer, que estava recebendo tratamento de reposição de hormônio tireoidiano. Foi prescrito a triiodotironina (T3) 25 mcg, uma cápsula a cada oito horas. Após nove dias de tratamento a paciente deu entrada em hospital apresentando um quadro de dor abdominal, náuseas, vômitos, febre de até 40°C, mal-estar generalizado entre outros sintomas. Foi feita uma dosagem de T3 após 11 horas da última ingestão do medicamento, e verificou-se uma concentração sérica de 575,22  $\eta\text{mol/l}$ , contrastando com valores de referência entre 1,1 e 2,9  $\eta\text{mol/l}$ , ou seja, quase duzentas vezes acima da concentração normal. Foram realizadas inúmeras determinações de T3 para se construir uma curva de eliminação do hormônio e entender sua farmacocinética. Por extrapolação acredita-se que a paciente ingeriu cápsulas contendo 5 mg de T3 e não 25 mcg como prescrito. A concentração sérica do referido hormônio reduziu até a normalidade após 200 horas da última administração do medicamento, tendo ainda a paciente apresentado alguns sintomas por mais três dias e em seguida evoluído para alta hospitalar, sem seqüelas (MAGLIA *et al.*, 2003).

Em face a estes acontecimentos a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, em março de 2005, objetivando o aperfeiçoamento das ações de controle sanitário de produtos farmacêuticos manipulados em sua jurisdição, para minimizar os riscos à saúde na manipulação de medicamentos, colocou em vigor a Resolução SS 17. Esta estabeleceu que as farmácias magistrais deveriam instituir Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ), para com isso assegurar o cumprimento das BPMF. Trouxe ainda como principais pontos inovadores: inclusão do teste de uniformidade de conteúdo do fármaco para as formas farmacêuticas sólidas no monitoramento do processo de manipulação; para manipulação de substâncias ou produtos pertencentes às classes de penicilínicos, cefalosporínicos, antibióticos em geral, hormônios e citostáticos haveria a necessidade de instalações físicas compatíveis e dedicadas ou locais isolados, para cada uma dessas classes, com sistema de tratamento de ar exclusivo que garantam a proteção ambiental das áreas envolvidas na manipulação, inclusive da contaminação externa.

Visto que a legislação deve ser dinâmica e se atualizar constantemente, a ANVISA publicou em abril de 2005 uma consulta pública (CP) com a proposta de revisão para a atual RDC-33/2000, a CP nº: 31/2005 (BRASIL, 2005a), na qual estabelece modificações importantes. Ela incorporou no seu texto os quesitos exigidos na supracitada Resolução SS 17 do estado de São Paulo, para assim ter abrangência em todo o território nacional. Foi objeto de ampla discussão no setor regulado e de uma audiência pública ocorrida em agosto de 2006, quando o tema foi amplamente revisado e debatido.

Nesse período de debates sobre a proposta da nova regulamentação surgiram alguns posicionamentos, como o manifesto obtido após oficina realizada por representantes de importantes Instituições da Saúde Pública de nosso país tais como a ENSP/FIOCRUZ, INCQS/FIOCRUZ, a Escola Politécnica em Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV/FIOCRUZ) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (BRASIL, 2006c). Esse manifesto aponta para a clara posição de não avaliar a atividade magistral no país, principalmente no que se referem a fármacos de baixo índice terapêutico como psicotrópicos, hormônios e aqueles de uso contínuo como os anti-hipertensivos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes entre outros. O texto reproduzido a seguir, extraído do documento, caracteriza bem esta tendência:

Atualmente são raros os casos de excepcionalidade em que a manipulação poderia ser ética e tecnicamente justificada, sendo desejável a análise criteriosa dessas excepcionalidades pelos órgãos de vigilância e de classe... Excepcionalidade à parte, não se justificaria, inclusive, a produção de medicamentos de uso continuado em farmácias magistrais, tais como anti-hipertensivos, anti-arrítmicos, anticonvulsivantes, hormônios e outros, assim como a associação de medicamentos em doses fixas não previamente testadas e aprovadas... As razões que fundamentam a recomendação acima dizem respeito a limitações de qualidade dos medicamentos elaborados de forma magistral que, em decorrência da própria escala (personalizada ou individualizada) de produção, não alcança – nem pode alcançar – os padrões de qualidade que hoje a ANVISA exige dos medicamentos produzidos em escala industrial. Resultados de análises do INCQS-FIOCRUZ e de outros laboratórios têm repetidamente constatado este fato. Não se trata apenas das deficiências de farmácias de manipulação que não seguiriam “as Boas Práticas”, mas de uma inviabilidade técnica.

Problemas de acesso ao medicamento não podem ser justificativa para a produção magistral. O acesso ao medicamento de qualidade por parte de quem necessita é questão complexa e da maior relevância, mas que deve ser enfrentada, resolutivamente, pelos setores responsáveis do Ministério da Saúde e da ANVISA. As situações devem ser identificadas e analisadas caso a caso pelo Ministério da Saúde.

Há inúmeras possibilidades de atuar para viabilizar o acesso (produção por laboratórios oficiais, importação), mas certamente a produção magistral – pelas já mencionadas questões de qualidade – não se encontra entre elas.

Já a Federação Nacional de Farmacêuticos (FENAFAR) também se pronunciou em face à proposta da CP-31/2005, por meio de outro manifesto em que pondera a referida consulta da ANVISA, principalmente em relação a alguns pontos polêmicos, como a necessidade de justificativa de preceitos para as associações de fármacos na manipulação, demonstrando uma postura de discriminação ao setor. Ressaltou também a relevância do segmento magistral na promoção do acesso ao medicamento à população (GOIÂNIA, 2006).

Em 12 de dezembro de 2006 foi publicada pela ANVISA a Resolução RDC N° 214, resultado da CP-31/2005. Esta norma substitui as Resoluções RDC 33/2000 e RDC 354/2003. Trata-se de regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias, trazendo uma classificação da farmácia em 6 grupos de acordo com a complexidade do processo de manipulação e das características dos insumos utilizados, como pode ser observado no Quadro 1 (BRASIL, 2006i).

**Quadro 1 - Classificação dos estabelecimentos magistrais de acordo com os grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia.**

GRUPOS	ATIVIDADE/NATUREZA DOS INSUMOS MANIPULADOS
GRUPO I	Manipulação de medicamentos a partir de insumos/matérias primas, inclusive de origem vegetal.
GRUPO II	Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico.
GRUPO III	Manipulação de antibióticos, hormônios, citostáticos e substâncias sujeitas à controle especial
GRUPO IV	Manipulação de medicamentos estéreis.
GRUPO V	Manipulação de medicamentos homeopáticos.
GRUPO VI	Manipulação de doses unitárias e unitarização de dose de medicamentos em serviços de saúde.

**Fonte:** BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias. Relator: Dirceu Raposo de Mello. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 195, seção 1, p.29-58, 9 de outubro de 2007

Em outubro de 2007 a ANVISA atualizou os requisitos necessários para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias Magistrais, por meio da RDC 67/07. A nova resolução foi resultado de discussões realizadas com as vigilâncias sanitárias, com o setor regulado, e outros participantes. Com a publicação do novo texto, a RDC 214/06 foi revogada, porém a classificação descrita no Quadro 1 foi mantida.

Uma das mudanças estabelecidas refere-se aos testes exigidos para analisar a qualidade da matéria-prima utilizada pelas farmácias de manipulação. O novo texto voltou a utilizar os critérios de caracterização, previstos na RDC 33/2000, retirando a exigência de identificação dos insumos.

No caso da produção de antibióticos, hormônios ou citostáticos, a farmácia precisará instalar uma antecâmara para cada sala onde esses medicamentos sejam manipulados, cuja função é controlar o fluxo de ar e impedir a contaminação do laboratório do estabelecimento (BRASIL, 2007).

A referida resolução continuou sendo discutida com o setor regulado e foi alterada em alguns de seus itens, através da publicação da Resolução RDC 87, de 21 de novembro de 2008. Uma dessas alterações é a retirada da exigência de análise de teor de pelo menos um diluído, a cada três meses, onde as amostras deveriam ser coletados em três pontos distintos e analisados separadamente. Em contrapartida reduz de três para dois meses a exigência de uma análise completa de produto acabado (BRASIL, 2008).

O fato do processo de produção de um medicamento manipulado constituir-se em algo complexo, envolvendo várias áreas do conhecimento, torna a sua verificação uma atividade complexa e lenta. Os diversos quesitos envolvidos nessa atividade envolvem itens que vão desde o gerenciamento e administração até aqueles mais específicos dos processos produtivos e de controle de qualidade (FOCO, 2005). Em virtude desta complexidade, seu entendimento profundo e abrangente é fundamental no estabelecimento de pontos críticos e relevantes na verificação de todo o processo.

Apesar de a legislação atual apresentar um roteiro claro e bem detalhado de inspeção, faz-se necessário a eleição de um elenco de quesitos norteadores da qualidade, tanto para os aspectos estruturais, quanto para aqueles envolvidos nos processos de produção, devendo culminar na elaboração de um medicamento com qualidade assegurada. Dessa forma, a garantia da qualidade de uma atividade tão importante jamais pode ser considerada como um item de diferenciação no mercado, colocada como vantagem ao consumidor, mas sim uma obrigatoriedade a ser cumprida por todos os estabelecimentos, uma vez que os medicamentos são produtos que devem atender a eficácia e segurança (BRASIL, 2006b).

O conceito de qualidade há muito permeia nossa existência e a sua busca é um aspecto inerente ao ser humano, independente da atividade exercida. Um dos grandes mestres da qualidade define, de forma simplista, mas muito apropriada, como qualidade de um medicamento, a sua capacidade de adequação ao uso, suprimindo as necessidades do consumidor a um preço praticável. Sendo a qualidade uma característica incorporada ao produto, torna-se necessário estabelecer mecanismos através dos quais a mesma possa ser verificada e controlada, estabelecendo-se assim um setor responsável por esta atividade, denominado Controle de Qualidade (PINTO *et al.*, 2003). Atualmente este setor não possui apenas função de inspecionar a qualidade dos materiais de consumo (matérias-primas, materiais de embalagem) e do produto acabado. Sua missão vai muito além.

**OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o grau de adequação das condições consideradas de maior relevância na legislação, incluindo as Resoluções RDC 33/2000 e RDC 214/2006, na atividade fim da manipulação de fármacos em estabelecimentos magistrais do Estado do Espírito Santo, com a verificação da qualidade dos medicamentos por elas manipulados.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar um cadastro das farmácias com manipulação em atividade no Estado do Espírito Santo.
- Fazer uma amostragem representativa do grupo cadastrado, utilizando critérios específicos.
- Desenvolver um “guia de verificação e entrevista” (GVE) que contemple um elenco de itens básicos, de maior relevância, extraídos do anexo IV (Roteiro de Inspeção para Farmácia) da RDC 33/2000-ANVISA e complementado com alguns itens do anexo VII (Roteiro de Inspeção para Farmácia) da RDC 214/2006-ANVISA.
- Realizar as visitas aos estabelecimentos para a verificação *in loco* das condições e processos, usando como ferramenta documental o GVE.
- Definir um medicamento marcador de qualidade do processo magistral e proceder a análise laboratorial do mesmo quanto aos itens mínimos exigidos na legislação.
- Analisar os dados e realizar correlação dos resultados obtidos por meio da aplicação do GVE e dos resultados laboratoriais buscando estabelecer elo entre o cumprimento da legislação e a qualidade do medicamento manipulado.

**CAPITULO I - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS FARMACIAS  
MAGISTRAIS DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO**

---

## **4. CAPITULO I - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS FARMACIAS MAGISTRAIS DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO**

### **4.1 MATERIAIS**

- Farmácias magistrais do Estado do Espírito Santo
- Carta de Apresentação
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Lista com a documentação solicitada na verificação e entrevista as farmácias
- Guia de Verificação e Entrevista em Farmácias Magistrais
- Programa Epi-Info versões 6.04 (DOS) e 3.5.1 (Windows)
- Programa SPSS 14.0 (Windows)

### **4.2 METODOS**

A realização deste trabalho utilizou um desenho de pesquisa epidemiológico transversal (ALMEIDA FILHO & ROUQUAYROL, 2002). Teve como área geográfica o Estado do Espírito Santo e abordou características diversas das farmácias magistrais desse estado. Utilizou como instrumento para a coleta de dados o GVE (Apêndice 1), preenchido em visitas às farmácias amostradas.

#### **4.2.1 Farmácias magistrais do estado do Espírito Santo**

O Estado do Espírito Santo, localizado na Região Sudeste, com uma área de 46.077,5 km<sup>2</sup>, representando 0,54% do território brasileiro, tem como capital a cidade de Vitória e possui uma população de cerca de 3,5 milhões de habitantes, distribuídos em 78 municípios. Os 5 municípios contemplados da região metropolitana da Grande Vitória (GV) concentram 40% da população do estado (GOVERNO, 2008)

A seleção das empresas que exercem a atividade de farmácia magistral foi realizada por meio de pesquisa no Conselho Regional de Farmácia (CRF-ES) e na Junta Comercial do Estado do Espírito Santo, a partir da qual se formou uma relação. As empresas foram estratificadas de acordo com critérios de porte, tempo de atividade e localização, para a definição de perfis que possibilitassem uma amostragem mais representativa da realidade e análise dos resultados.

Os critérios utilizados para agrupar as empresas serão descritos a seguir e são excludentes em cada uma das classificações. Nos Quadros 2 e 3 são apresentados os dois primeiros critérios de agrupamento: o porte da empresa, definido pelo número de estabelecimentos com a mesma razão social (matriz e filiais), e a localização geográfica.

**Quadro 2 - Primeiro critério de agrupamento: Porte da empresa.**

<b>NÚMERO DE ESTABELECEMENTOS COM A MESMA RAZÃO SOCIAL</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
1 estabelecimento	Classe 1
Até 3 estabelecimentos	Classe 3
Mais de 3 estabelecimentos	Classe 3+

**Quadro 3 - Segundo critério de agrupamento: Localização geográfica no ES.**

<b>LOCALIZAÇÃO DO ESTABELECEMENTO FARMACÊUTICO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Região metropolitana da grande Vitória: Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana	Grupo GV
Interior do Estado: demais municípios do Espírito Santo	Grupo INT

As empresas constantes desta relação foram dispostas em uma lista geral e numeradas seqüencialmente, obedecendo ordem enviada pelos dois órgãos consultados. Aquelas que possuem filiais, independente do número de unidades, entraram apenas uma vez na listagem.

Após a realização da coleta de dados utilizou-se ainda outras formas de agrupamento das empresas, conforme descrito nos Quadros 4 e 5: tempo de mercado das empresas com atividade magistral e o nível de produção diária de formulações magistrais.

**Quadro 4 - Terceiro critério de agrupamento: Tempo de mercado com atividade magistral.**

<b>TEMPO DE MERCADO COM ATIVIDADE MAGISTRAL</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Até 02 anos de mercado	T-2
2 a 5 anos de mercado	T-5
5 a 10 anos de mercado	T-10
10 a 20 anos de mercado	T-20
mais de 20 anos de mercado	T-20+

**Quadro 5 - Quarto critério de agrupamento: Produção diária média em cada estabelecimento da empresa.**

<b>NÚMERO MÉDIO DE FÓRMULAS MANIPULADAS POR DIA</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Até 50 fórmulas-dia/estabelecimento	NF-50
51 a 100 fórmulas-dia/estabelecimento	NF-100
101 a 200 fórmulas-dia/estabelecimento	NF-200
Acima de 200 fórmulas-dia/estabelecimento	NF-200+

#### 4.2.2 Amostragem

Para o estudo optou-se pela seleção de uma amostra cujo tamanho foi determinado no Programa “Epi-Info versão 6.04”, adotando um nível de confiança de 95% ( $Z=1,96$ ), precisão de 10% ( $c=0,1$ ) e proporção do evento (frequência esperada) de 50% ( $p=0,5$ ). As empresas foram escolhidas por um processo de amostragem aleatória simples, com o auxílio de uma tabela de números aleatórios.

No levantamento realizado em agosto de 2006 (CONSELHO, 2006) foram identificadas 169 farmácias. Após o agrupamento de empresas com a mesma razão social (matriz e filiais) este número foi reduzido para 116, número de empresas utilizado para a determinação da amostra. Nesta população, 37 empresas (31,9%) se localizam na região metropolitana da Grande Vitória

(Grupo GV) e 79 (68,1%) no interior (Grupo INT). A grande maioria, 98 empresas (84,5%), é constituída por apenas 1 estabelecimento (Classe 1), enquanto outras 12 (10,3%) possuem até 3 estabelecimentos (Classe 3), e apenas 6 (5,2%) possuem mais de 3 estabelecimentos (Classe 3+). O tamanho da amostra foi definida em 53 empresas.

A distribuição da população e da respectiva amostra pode ser verificada na Tabela 1, onde se observa que a referida amostra foi representativa da população analisada, corroborando o método utilizado na amostragem.

Adotou-se o seguinte critério de substituição para as empresas amostradas e que por algum motivo não poderiam participar da pesquisa: foi escolhida no cadastro das empresas aquela imediatamente superior à empresa desistente e que se enquadrasse no mesmo perfil daquela que desistiu, ou seja, quanto à área de localização e ao número de estabelecimentos. No caso desta empresa já fazer parte da amostra, ou por outro motivo não pudesse participar, foi então escolhida a imediatamente inferior, seguindo os mesmos critérios de classificação. Caso esta também já estivesse contemplada na amostra, ou também não pudesse participar, foi considerada como perda amostral.

**Tabela 1 - Distribuição amostral segundo critérios de classificação estabelecidos**

LOCALIZAÇÃO*	CATEGORIA**	POPULAÇÃO	AMOSTRA
Grupo GV	Classe 1	27 (73,0%)	14 (73,7%)
	Classe 3	04 (10,8%)	02 (10,5%)
	Classe 3+	06 (16,2%)	03 (15,7%)
	Total de empresas	37 (31,9%)	19 (35,8%)
Grupo INT	Classe 1	71 (89,9%)	30 (88,2%)
	Classe 3	08 (10,1%)	04 (11,8%)
	Classe 3+	00 (0,0%)	00 (0,0%)
	Total de empresas	79 (68,1%)	34 (64,2%)

\*Localização: Grupo GV – Grande Vitória; Grupo INT – Interior do Estado / \*\*Categorias: Classe 1 – apenas 1 estabelecimento; Classe 2 – 2 ate 3 estabelecimentos; Classe 3+ - mais de 3 estabelecimentos.

Antes do início das verificações nas empresas foi realizado um “piloto” com duas empresas que estavam fora desta amostra. Este piloto teve por objetivo detectar possíveis falhas presentes na metodologia proposta e corrigi-las antes do início da coleta de dados das empresas amostradas. Estas empresas não mais poderiam ser contempladas no critério de substituição, citado anteriormente.

O contato às farmácias pertencentes ao piloto e à amostra foi feito primeiramente por meio de ligação telefônica. Fez-se um breve relato do objetivo da pesquisa e convidou-se a referida empresa a ser participante. Objetivando maior clareza e uniformidade nas informações foi criada uma Carta de Apresentação (APÊNDICE 2) sendo enviada eletronicamente ou postada por correio a todas as empresas que demonstraram interesse na participação. Em média, após uma semana decorrida do convite, fez-se um novo contato com as empresas que receberam a Carta de Apresentação para confirmar o aceite ou o declínio de sua participação. Nas concordantes agendou-se uma data e horário para a visita e aplicação do GVE.

No piloto detectou-se a necessidade do envio prévio de uma lista (APÊNDICE 3) contendo os documentos e registros necessários à verificação. Essa foi encaminhada ao responsável da empresa com pelo menos uma semana de antecedência da data agendada para a visita, com o objetivo de otimizar o tempo e melhorar o rendimento da verificação. Junto a esta lista foi enviado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, descrito no APÊNDICE 4, para que os responsáveis pudessem tomar conhecimento da necessidade desta autorização expressa.

#### **4.2.3 Guia de verificação e Entrevista**

Para a verificação do grau de adequação das farmácias magistrais no cumprimento às regulamentações, foi utilizado um “Guia de Verificação e Entrevista”, preenchido nas visitas aos estabelecimentos amostrados. Os itens

presentes no GVE constam das Resoluções da Anvisa nos Anexos I e VII das RDC 33/2000 e RDC 214/2006 respectivamente e objetivaram definir a potencial capacidade das empresas para o cumprimento ou adequação das mesmas com a qualidade exigida pela legislação para a atividade magistral. Essas visitas foram acompanhadas por um membro da empresa, o farmacêutico responsável ou seu substituto, que respondeu às perguntas.

O guia apresenta itens de verificação que contemplam as seguintes áreas de abrangência:

- Identificação da farmácia e suas áreas de atuação;
- Instalações e infra-estrutura física;
- Equipamentos e utensílios;
- Equipe profissional e processos; e
- Gestão e Garantia da Qualidade.

Cada área verificada aborda critérios relevantes dentro da legislação normativa, tomando como premissa a sua correlação direta com a adequação da farmácia no sentido de atingir e manter a qualidade de seus produtos e serviços. O guia possui campos para serem preenchidos, na sua grande maioria, com perguntas objetivas para respostas de “sim ou não” e outros, em menor número, com informações descritivas.

O GVE apresenta uma formatação em tabela, onde cada item foi identificado por um número. Estes itens também foram classificados dentro de critérios, conforme demonstrado nos Quadros 6, 7 e 8. Estes critérios são: modo como a informação foi obtida, o risco potencial do item verificado segundo sua classificação na legislação de que foi extraído e sua fonte (Resolução da ANVISA ou outra fonte).

**Quadro 6 - Modo de obtenção da informação.**

<b>MODO COMO A INFORMAÇÃO FOI OBTIDA</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Observação do pesquisador no local e, ou verificação de documentação pertinente	O
Informação obtida pela resposta do entrevistado, e não passível de ser verificada pelo entrevistador	E

O modo como a informação foi obtida refere-se a possibilidade de comprovação ou não da informação coletada. Para melhor demonstrar tal classificação constam abaixo os itens 2.9 e 2.9.1 do GVE. O item 2.9 está classificado como “E” e que neste questionamento, o entrevistado pode afirmar que realiza treinamentos dos funcionários, porém o pesquisador não tem como atestar que os mesmos foram realizados, visto não tê-los presenciado. Porém, já o item 2.9.1, classificado como “O”, solicita os registros desses treinamentos, ou seja, alguma documentação que comprove a realização dos mesmos, como certificados ou lista de assinatura dos funcionários, portanto passíveis de serem observados.

			Sim	Não
2.9	E	São realizados treinamentos dos funcionários?		
2.9.1	O	Existem registros?		

**Quadro 7 - Risco potencial segundo critério de classificação da legislação de origem.**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>RISCO POTENCIAL DO ITEM VERIFICADO</b>
<b>Imprescindível</b> “I”	Aquele que pode influir em grau crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais e oficinais.
<b>Necessário</b> “N”	Aquele que pode influir em grau menos crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais e oficinais.
<b>Recomendável</b> “R”	Aquele que pode influir em grau não crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais e oficinais.
<b>Informativo</b> “INF”	Aquele que oferece subsídios para melhor interpretação dos demais itens, sem afetar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento manipulado.

Já o risco potencial do item verificado em relação à qualidade do medicamento manipulado, seguiu o critério de classificação contido nos Anexos IV ou VII – Roteiro de Inspeção para Farmácia, das RDC 33/2000 ou RDC 214/2006 da Anvisa, respectivamente (BRASIL, 2000; BRASIL, 2006i). Conforme já mencionado, sabe-se que essas resoluções foram substituídas por novas regulamentações, porém um dos objetivos desta pesquisa foi justamente o de verificar o nível de adequação das empresas a estas normas que vigoraram durante cerca de sete anos.

Para melhor caracterização dessa classificação, constam abaixo os itens 2.7, 3.10, 3.18 e 4.8 do GVE.

			Sim	Não
2.7	I	Existe farmacêutico presente?		
3.10	N	As matérias primas encontram-se armazenadas em embalagens íntegras e em perfeitas condições de conservação?		
3.18	R	Existem recipientes para lixo com tampa e estão devidamente identificados?		
4.8	INF	Existem depósitos para a água purificada?		

**Quadro 8 - Fonte do item verificado quanto a legislação que o contempla.**

<b>FONTE DO ITEM VERIFICADO</b>	<b>CÓDIGO</b>
<b>Para aqueles contidos na RDC 33/2000</b>	<b>33</b>
<b>Para aqueles contidos na RDC 214/2006</b>	<b>214</b>
<b>Para aqueles itens incluídos na verificação e que não constam nas resoluções citadas nesta tabela</b>	<b>00</b>

A fonte do item verificado buscou classificá-lo de acordo com a resolução da ANVISA da qual o mesmo foi extraído. Vale ressaltar que no período das visitas às empresas, julho a dezembro de 2007, a resolução RDC 33 já havia sido substituída pela resolução RDC 214, e esta apresentava prazos de até 360 dias para o cumprimento de alguns de seus itens, a contar da data de sua publicação em 18 de dezembro de 2006. Logo a seguir segue a representação desta classificação, através dos itens 2.8 e 3.3 do GVE.

			Sim	Não
2.8	33	Os funcionários estão uniformizados?		
3.3	214	As condições de temperatura e umidade de armazenamento estão definidas em procedimento?		

Desta forma, cada item do GVE apresenta uma classificação composta de três quesitos, além da identificação de seu número. Com isso esses itens foram agrupados em 16 categorias, numeradas de 1 a 16, conforme demonstrado no Quadro 9. Tal classificação foi necessária para facilitar a análise dos dados obtidos.

**Quadro 9 - Classificação dos itens do Guia de Verificação e Entrevista – Categorias.**

CATEGORIA: ITENS DO GVE	CÓDIGO	DESCRIÇÃO
Categoria 1	I-E-33	Item indispensável, obtido por entrevista, extraído da RDC 33
Categoria 2	I-O-33	Item indispensável, obtido por observação, extraído da RDC 33
Categoria 3	I-E-214	Item indispensável, obtido por entrevista, extraído da RDC 214
Categoria 4	I-O-214	Item indispensável, obtido por observação, extraído da RDC 214
Categoria 5	N-E-33	Item necessário, obtido por entrevista, extraído da RDC 33
Categoria 6	N-O-33	Item necessário, obtido por observação, extraído da RDC 33
Categoria 7	N-E-214	Item necessário, obtido por entrevista, extraído da RDC 214
Categoria 8	N-O-214	Item necessário, obtido por observação, extraído da RDC 214
Categoria 9	R-E-33	Item recomendável, obtido por entrevista, extraído da RDC 33
Categoria 10	R-O-33	Item recomendável, obtido por observação, extraído da RDC 33
Categoria 11	R-E-214	Item recomendável, obtido por entrevista, extraído da RDC 214
Categoria 12	R-O-214	Item recomendável, obtido por observação, extraído da RDC 214
Categoria 13	INF-E-33	Item informativo, obtido por entrevista, extraído da RDC 33
Categoria 14	INF-O-33	Item informativo, obtido por observação, extraído da RDC 33
Categoria 15	INF-E-214	Item informativo, obtido por entrevista, extraído da RDC 214
Categoria 16	INF-O-214	Item informativo, obtido por observação, extraído da RDC 214

Todas as verificações e entrevistas foram realizadas pelo pesquisador principal do projeto como forma de padronização das condutas.

#### **4.2.4 Análises estatísticas**

O Programa “Epi-Info versão 3.5.1 for Windows”, foi a ferramenta para a criação de um banco de dados, que serviu de plataforma para a entrada dos dados obtidos com o GVE. Para as análises estatísticas (Teste Qui-Quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste Qui-Quadrado para Tendência) foi utilizada a versão 6.04 DOS deste programa. Estas foram realizadas para verificar níveis de associação entre as diversas variáveis, adotando-se significância estatística para valores de  $p < 0,05$ . O GraphPad Prism 4.0 foi utilizado para formatação dos gráficos.

As distribuições de freqüências foram realizadas utilizando-se o Programa SPSS 14.0 for Windows do Laboratório de Epidemiologia do Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG.

#### **4.2.5 Aspectos éticos**

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em virtude da utilização de dados referentes à atividade profissional de farmacêuticos e outros profissionais que atuam nas farmácias magistrais, tendo sido aprovado pelo Parecer nº 0475/06 (ANEXO 1). Os pesquisadores comprometem-se em adotar todas as recomendações das Resoluções 196/1996 e 251/1997 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) na condução do trabalho, não expondo em nenhum momento os colaboradores a uma identificação individual nas análises e discussão dos resultados.

Aos participantes da pesquisa foi solicitada a assinatura de um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (também aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG), em duas vias, com todas as informações necessárias ao entendimento desta pesquisa, bem como a garantia do total anonimato nas informações obtidas através do preenchimento do GVE.

## 4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.3.1 Farmácias magistrais do estado do Espírito Santo

O Estado do Espírito Santo, por sua dimensão reduzida, facilitou a estruturação e execução do presente trabalho permitindo abranger toda a sua extensão. Sua localização na região sudeste, próximo aos principais centros de distribuição de insumos farmacêuticos do País, favorecido por uma rede viária adequada e empresas de logística que suprem as necessidades do setor com eficiência, apresenta cenário ideal para o desenvolvimento da atividade magistral.

Dos seus 78 municípios 42 já possuem pelo menos uma farmácia magistral, segundo dados do CRF-ES (CONSELHO, 2006). Nesta pesquisa 22 deles (28,2%) tiveram pelo menos uma farmácia participante na pesquisa. Três deles estão localizados na região metropolitana da Grande Vitória e os demais no interior. Outro fato relevante é que a atividade magistral já existe neste Estado a quase três décadas, coincidindo com o período do seu ressurgimento em todo o país. As farmácias visitadas possuem uma média de dois farmacêuticos por estabelecimento.

### 4.3.2 Amostragem

A amostra inicial da pesquisa apresentava 53 farmácias distribuídas em 25 municípios: quatro da região metropolitana da Grande Vitória (Grupo GV) e 21 do interior (Grupo INT), conforme demonstrado na Tabela 2.

Dessas 53 empresas, 36 (67,9%) aceitaram o convite e outras 17 (32,1%) declinaram. As principais alegações que motivaram a recusa foi a necessidade de reestruturação da empresa, envolvendo obras, o que dificultaria a visita, a falta de tempo para acompanhar a visita em virtude das atividades de rotina do farmacêutico, o quadro de funcionários reduzido, por motivos diversos (férias,

desligamentos, licenças médicas) e até uma empresa que estava sem responsável técnico na ocasião do convite.

**Tabela 2 - Amostra inicial por municípios, número de aceites e rescusas, Espírito Santo, 2007.**

	<b>MUNICÍPIO</b>	<b>Nº FARMÁCIAS</b>	<b>ACEITES</b>	<b>RECUSAS</b>
1.	Alegre	1	1	0
2.	Aracruz	1	0	1
3.	Baixo Guandu	1	1	0
4.	Cachoeiro de Itapemirim	4	4	0
5.	Cariacica	3	1	2
6.	Castelo	2	1	1
7.	Colatina	3	1	2
8.	Domingos Martins	1	1	0
9.	Guarapari	4	4	0
10.	Ibitirama	1	1	0
11.	Linhares	2	2	0
12.	Mantenópolis	1	0	1
13.	Marataízes	1	0	1
14.	Marechal Floriano	1	1	0
15.	Marilândia	2	1	1
16.	Nova Venécia	1	0	1
17.	Pedro Canário	1	0	1
18.	Pinheiros	1	1	0
19.	São Mateus	3	1	2
20.	Serra	1	0	1
21.	Sooretama	1	0	1
22.	Vargem Alta	1	1	0
23.	Venda Nova do imigrante	1	1	0
24.	Vila Velha	6	5	1
25.	Vitória	9	8	1
	<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>36</b>	<b>17</b>

Por meio do critério de substituição a perda foi reduzida para 10 empresas. Das 19 empresas previstas no Grupo GV foram visitadas 16 (84,2%), enquanto do Grupo INT das 34 possíveis realizou-se 27 (79,4%) visitas. Desta forma, a perda amostral total foi de 18,9%. Já dentro dos grupos GV e INT, estratificado pelas classes 1, 3 e 3+ foi de 15,8% e 20,6%, respectivamente. Observou-se

esta mesma tendência de perda dentro da classe 1, porém nas outras não houve perda (Tabela 3). Verificou-se ainda que as regiões norte e noroeste do estado ficaram com a menor representatividade dentro da amostra, fato motivado principalmente pelo elevado número de recusas das empresas.

**Tabela 3 - Amostra prevista, amostra realizada, e perda amostral por critério de estratificação amostral, Espírito Santo, 2007.**

<b>LOCALIZAÇÃO</b>	<b>TIPO DE ESTABELECIMENTOS</b>	<b>AMOSTRA PREVISTA</b>	<b>AMOSTRA REALIZADA</b>	<b>PERDA</b>
Grupo GV	Classe 1	14	11	3 (21,4%)
	Classe 3	02	02	0
	Classe 3+	03	03	0
	Total de empresas	19	16	3 (15,8%)
Grupo INT	Classe 1	30	23	7 (23,3%)
	Classe 3	04	04	0
	Classe 3+	00	00	0
	Total de empresas	34	27	7 (20,6%)
<b>TOTAL GERAL</b>		<b>53</b>	<b>43</b>	<b>10 (18,9%)</b>

A Tabela 4 e a Figura 1 demonstram como ficou a distribuição da amostra, após a realização das visitas.

**Tabela 4 - Distribuição da amostra após realização das visitas, Espírito Santo, 2007.**

	<b>MUNICÍPIO</b>	<b>Nº FARMÁCIAS</b>
1.	Alegre	1
2.	Aracruz	1
3.	Baixo Guandu	1
4.	Barra de São Francisco	1
5.	Cachoeiro de Itapemirim	5
6.	Cariacica	1
7.	Castelo	1
8.	Colatina	1
9.	Domingos Martins	1
10.	Guarapari	4
11.	Ibitirama	1
12.	Linhares	2
13.	Maratázes	1
14.	Marechal Floriano	1
15.	Marilândia	1
16.	Muniz Freire	1
17.	Pinheiros	1
18.	São Mateus	1
19.	Vargem Alta	1
20.	Venda Nova do imigrante	1
21.	Vila Velha	5
22.	Vitória	9
	<b>TOTAL</b>	<b>43</b>



Figura 1 – Mapa representativo dos municípios pertencentes a amostra, Espírito Santo, 2007.

### **4.3.3 Guia de verificação e Entrevista (GVE)**

O GVE permitiu a coleta dos dados que serão discutidos nesta pesquisa. O fato de conter os mesmos itens utilizados nas visitas realizadas pelas equipes de Vigilância Sanitária (VISA) serviu como fio condutor para se discutir a eficácia deste instrumento de verificação, em definir se um estabelecimento farmacêutico está ou não apto a desenvolver suas atividades.

O guia possui 310 entradas, das quais 17 são descritivas e as restantes são de respostas – sim/não (sua grande maioria) ou numéricas. Possui cerca de 42 itens destinados a identificação da farmácia. A parte com a identificação da empresa foi desmembrada do questionário e guardada sob poder do orientador desta pesquisa, o que garantiu o total anonimato na manipulação dos dados coletados.

Os itens presentes no GVE possuem uma classificação que os distribui dentro de categorias, numeradas de 1 a 16, (Tabela 5), o que permitiu uma discussão mais detalhada para a análise dos dados.

**Tabela 5 - Distribuição dos itens do GVE e Categorias.**

<b>CATEGORIA: ITENS DO GVE</b>	<b>CÓDIGO</b>	<b>NÚMERO DE ITENS</b>	<b>%</b>
Categoria 1	I-E-33	0	0
Categoria 2	I-O-33	7	2,7%
Categoria 3	I-E-214	0	0
Categoria 4	I-O-214	6	2,3%
Categoria 5	N-E-33	15	5,7%
Categoria 6	N-O-33	70	26,8%
Categoria 7	N-E-214	7	2,7%
Categoria 8	N-O-214	30	11,5%
Categoria 9	R-E-33	9	3,4%
Categoria 10	R-O-33	70	26,8%
Categoria 11	R-E-214	4	1,5%
Categoria 12	R-O-214	7	2,7%
Categoria 13	INF-E-33	22	8,4%
Categoria 14	INF-O-33	11	4,2%
Categoria 15	INF-E-214	1	0,4%
Categoria 16	INF-O-214	2	0,8%
<b>TOTAL</b>		<b>261</b>	<b>100%</b>

Por meio desta categorização constata-se que o GVE contemplou 13 (5,0%) itens Indispensáveis (I), 122 (46,7%) itens Necessários (N), 90 (34,5%) Recomendáveis e por fim 36 (13,8%) informativos (INF). Ainda, dos itens aqui categorizados, 58 (22,2%) possuem como modo de coleta a entrevista (E) e 203 (77,8%) a observação (O). Da RDC 33 foram retirados a sua maioria, 204 (78,2%) itens, enquanto que a RDC 214 contribuiu com 57 (21,8%) itens.

O GVE foi uma ferramenta eficiente na coleta dos dados durante as verificações realizadas nas farmácias amostradas. Possui uma relação extensa de itens, o que tornou as visitas relativamente demoradas, com duração média

de cerca de 4 horas. Apesar de extenso e demorado, optou-se por este formato na intenção de aproveitar a oportunidade dada pelos responsáveis das farmácias, que permitiram a visita em suas empresas, e com isso coletar o maior número de dados possíveis, mas tendo tomado o cuidado de selecioná-los adequadamente aos objetivos desta pesquisa. Com esta ampla coleta, as possibilidades de análises e cruzamentos dos dados obtidos tornam-se muito mais amplas e reveladoras.

## **CAPITULO II – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL**

---

## 5. CAPITULO II – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL

Atrelado a verificação realizada no estudo epidemiológico foi realizado teste de controle de qualidade físico-químico de um medicamento selecionado como marcador da qualidade do processo produtivo das farmácias. Para isso foram adquiridos lotes magistrais desse medicamento na apresentação de cápsulas, principal forma farmacêutica produzida pelo setor, em cada um dos estabelecimentos verificados. O medicamento tem como característica principal conter um fármaco potente, ou seja, aquele cuja dose usual é de até 5mg (THE UNITED STATES..., 2008).

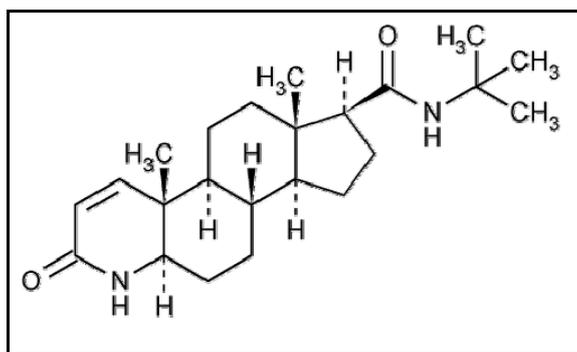
### 5.1 MEDICAMENTO MAGISTRAL MARCADOR DA QUALIDADE

A finasterida 1 mg na forma de cápsulas foi escolhida como medicamento marcador, em primeiro lugar porque atualmente consiste em uma preparação comum na grande maioria das farmácias magistrais, o que reduz a possibilidade dos estabelecimentos amostrados não o produzirem. Em segundo lugar a escolha desta forma farmacêutica (cápsula), se deu em virtude da sua grande representatividade dentro do universo dos medicamentos manipulados, e por também promover quase sempre efeitos sistêmicos, o que torna a verificação da sua qualidade e segurança um grande interesse de todos. E por último, por ser um fármaco de baixa dosagem, o que torna seu processo produtivo mais crítico, por meio de sua análise pode-se ter indícios da capacitação profissional das empresas verificadas.

#### 5.1.1 Finasterida

A finasterida (Figura 2) é uma molécula esteroidal com a fórmula empírica  $C_{23}H_{36}N_2O_2$  e peso molecular de 372.55. Quimicamente ela é referida como o “4-azaandrost-1-ene-17-carboxamida, *N*-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-, (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-*N*-

*tert*-butil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamida”. A molécula é solúvel em solventes orgânicos polares, tais como, etanol, metanol, DMSO e clorofórmio, bem como, em soluções aquosas ácidas ou básicas (GORMLEY, 1995).



**Figura 2 – Estrutura química da finasterida.**

A finasterida é um fármaco ativo por via oral que inibe a 5  $\alpha$ -redutase do tipo II, bloqueando a conversão da testosterona em diidrotestosterona (DHT) (RASMUSSEN, 1987). É o primeiro fármaco da classe de inibidores seletivos da 5  $\alpha$ -redutase, permitindo privação androgênica seletiva de DHT em órgão alvos, tais como, próstata e couro cabeludo, sem afetar os níveis circulantes de testosterona, preservando, portanto, na maioria dos pacientes os desejados efeitos mediados pelos androgênios sobre a força muscular, densidade óssea e função sexual.

É indicada para o tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) na dosagem de 5 mg, e alopecia androgenética em doses de 1 mg. O objetivo da terapia com finasterida é reduzir o volume da próstata, aumentar o fluxo urinário, melhorar sintomas, e evitar a progressão da doença. A segurança e eficácia da finasterida para o tratamento da HPB já foram avaliadas em estudos duplo-cego e placebo controlados (GORMLEY, 1992; STONER, 1993). A privação androgênica seletiva realizada pela finasterida faz com que ela promova diminuição dos níveis de DHT, mas não de testosterona, o que a torna um fármaco com poucos efeitos colaterais, desempenhando um papel importante no tratamento ou prevenção do câncer de próstata (PRESTI *et al.*,

1992). Na alopecia androgênica, a DHT causa diminuição de cabelo no couro cabeludo. A finasterida reduz a conversão da testosterona em DHT nos folículos pilosos, assim como na próstata. Estudo duplo-cego randomizado mostrou que 1 mg por dia de finasterida é uma opção viável para homens com calvície, não promovendo a cura, mas uma diminuição da queda capilar. Esses estudos demonstraram excelente eficácia e segurança aceitável (KAUFMAN *et al.*, 1998).

A finasterida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal com as concentrações plasmáticas máximas de 38 ng/ml obtidos no prazo de duas horas. A administração com alimentos não prejudica a absorção (95%) ou a concentração plasmática e, assim, a biodisponibilidade de 80% permanece inalterada. Ela se liga fortemente às proteínas (90%) na circulação periférica e seu metabolismo é predominantemente hepático, levando à produção de metabólitos oxidados inativos que são eliminados principalmente através da bile (60-80%), sendo a excreção urinária mínima. A meia-vida da finasterida, independente da dose, varia de 4,7 a 7,1 horas. Apesar da supressão dos níveis séricos de DHT ocorrer após uma única dose, a supressão máxima requer de 48 a 72 horas, com dosagem uma vez ao dia, mas os níveis de DHT não chegam a zero devido à produção residual a partir da atividade da 5  $\alpha$ -redutase do tipo I (GORMLEY *et al.*, 1990).

### **5.1.2 Amostragem**

O medicamento magistral Finasterida 1mg na forma farmacêutica de cápsulas foi de ampla prevalência no grupo amostrado. Das 43 farmácias visitadas, 42 manipulam a Finasterida, representando 97,7% da amostra. A única farmácia da amostra que não manipula este medicamento alegou não existir demanda da mesma em sua região. Outro dado que reforça a opção pela finasterida como marcador foi o fato desse medicamento na forma de cápsula, ser o mais analisado na categoria de cápsulas abaixo de 5mg, no primeiro ciclo do programa SINAMM, desenvolvido pela Anfarmag (CONTROLE, 2008).

Os medicamentos foram adquiridos nas farmácias participantes entre 7 a 11 meses após a realização da visita. A demora na aquisição dos medicamentos e no início das análises foi devido a problemas de importação do padrão de Finasterida e da coluna cromatográfica. Os medicamentos adquiridos foram cadastrados e suas identificações, como rótulos, etiquetas e outras que porventura existissem, foram removidas e substituídas por um código de análise. Este procedimento garantiu o anonimato da análise.

No APÊNDICE 5 estão listados todos os medicamentos adquiridos, de acordo com sua procedência (município), número de registro (lote), validade e preço de venda.

## 5.2 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA PARA A DETERMINAÇÃO DE FINASTERIDA EM CÁPSULAS

### 5.2.1 Materiais

- Aparelho de ultrasom MaxiClean 1400 (Unique®).
- Balança analítica SARTORIUS BP210D com precisão de 0,01 mg.
- Cromatógrafos a líquido de alta eficiência (CLAE), equipados com desgaseificador, bomba quaternária, forno, injetor automático e detector de arranjo de diodos (DAD), Agilent®, modelos 1100 e 1200.
- Coluna cromatográfica Zorbax Merck C18, 250 x 4,6 mm, 5 µm.
- Potenciômetro METROHM 827 pH Lab.
- Sistema de purificação de água MILLIPORE Milli-Q-Plus®.
- Centrífuga HETTICH Universal II
- Substância Química de Referência: Finasterida RS USP (Lote: F1E139, Pureza: 99,7%, Validade: Indeterminada)
- Finasterida matéria-prima lote:
- Solventes e reagentes grau analítico: ácido fosfórico, nitrito de sódio.

- Solvente grau HPLC: acetonitrila (ACN).
- Água destilada e água ultra-pura.
- Medicamentos magistrais adquiridos nas farmácias amostradas: Finasterida 1 mg cápsulas.
- Pipetas, e balões volumétricos calibrados.
- Béqueres, provetas e kit de filtração.
- Membrana de celulose regenerada SARTORIUS com diâmetro de 47 mm e porosidade de 0,45  $\mu\text{m}$ .
- Dispositivos filtrantes de celulose regenerada MINISART 15 mm x 0,45  $\mu\text{m}$ .
- Programa GraphPad Prism versão 4.0 (GraphPad Software Inc.).

## 5.2.2 Métodos

### 5.2.2.1 Condições cromatográficas

- Fase móvel – composta de uma mistura de ácido fosfórico 2,5 mM e acetonitrila (1:1), devidamente filtrada e degaseificada.
- Solução diluente – preparada com acetonitrila e água ultra-pura (7:3).
- Sistema cromatográfico – consiste de um cromatógrafo líquido, equipado com um detector UV (DAD) em 240 nm e coluna 4,6 mm x 15 cm C18 (L1) contendo octadecil-silano, 5  $\mu\text{m}$ . Esta coluna foi mantida a temperatura de 45°C. O fluxo de injeção foi de 1,5 mL por minuto. O pico resposta para o padrão deve possuir um fator de resolução,  $K'$ , não menor que 2.0, a eficiência da coluna não deve ser inferior a 1000 pratos teóricos, o fator de cauda não deve ser superior a 2.0 e o desvio padrão relativo para as injeções replicatas não deve ser superior a 2.0%.

Na Tabela 6 estão descritas de forma resumida as condições cromatográficas necessárias na análise de teor para as cápsulas de finasterida.

**Tabela 6 - Condições cromatográficas para a determinação de teor de finasterida em cápsulas duras.**

PARÂMETROS	CONDIÇÕES
Solução Padrão de Finasterida RS	Pesar precisamente 10 mg de Finasterida, transferir para balão volumétrico de 100 ml e utilizar a solução diluente ACN:Água (7:3) para solubilizar e completar o volume
Solução Diluente	ACN : Água (7:3)
Fase móvel	ACN : Ácido fosfórico 2,5 mMol (1:1)
Fluxo da fase móvel	1,5 ml/min
Volume de injeção	20 µl
Coluna	Merck - Zorbax; C18 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno; tamanho de partícula 5 µm
Temperatura da coluna	45 °C
Comprimento de onda de leitura	240 nm
Adequabilidade do sistema	Fator de capacidade é maior que 2, Número de pratos teóricos superior a 1000, Fator de cauda menor que 2, DPR das áreas dos picos registrados inferior a 2,0%

#### 5.2.2.2 Linearidade

Para a construção da curva analítica, foi preparada uma solução estoque de Finasterida matéria-prima na concentração de 0,625 mg/ml em solução diluente. Foram feitas diluições com a solução diluente a partir da solução estoque para obter a faixa de concentração desejada de 50 a 150% da concentração de trabalho. As diluições foram feitas em triplicata, totalizando 15 soluções, conforme apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7 - Preparo das soluções de Finasterida para avaliação da linearidade do método para doseamento por CLAE.**

VOLUME DE SOLUÇÃO ESTOQUE (ML)	SOLUÇÃO DILUENTE Q.S.P. (ML)	CONCENTRAÇÃO O (MG/ML)	NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO*
2,0	25,0	50	50%
3,0	25,0	75	75%
4,0	25,0	100	100%
5,0	25,0	125	125%
6,0	25,0	150	150%

\* em relação à concentração de trabalho

Em seguida, as soluções foram filtradas, transferidas para vials e injetadas uma vez no cromatógrafo, utilizando-se as condições cromatográficas descritas na Tabela 35 e detecção em 283 nm somente. Uma das soluções correspondente a 100% da concentração de trabalho foi injetada 5 vezes para a verificação da adequabilidade do sistema.

A curva analítica foi construída com os valores de área dos picos de Finasterida obtidos em cada nível de concentração. O gráfico da curva analítica foi examinado visualmente e a regressão linear foi calculada pelo método dos mínimos quadrados, utilizando-se o software GraphPad Prism versão 4.0 (GraphPad Software Inc.). Foram avaliados o coeficiente de determinação ( $R^2$ ), o intercepto com o eixo Y e a distribuição dos resíduos.

#### 5.2.2.3 Precisão intra-ensaio e inter-ensaios

A avaliação da precisão intra-ensaio foi realizada pela preparação de 6 amostras a 100% da concentração de trabalho. A precisão inter-ensaios foi realizada pela repetição deste procedimento no dia seguinte. Os resultados foram agrupados e calculou-se o desvio padrão relativo (DPR) das 12 determinações.

O peso médio de 65 cápsulas foi determinado e estas foram abertas e seus conteúdos misturados em gral e pistilo de vidro. Pesou-se, do pó das cápsulas, o equivalente a 5 mg de Finasterida e transferiu-se para balões volumétricos de 50 ml. Foram adicionados cerca de 40 ml de solução diluente e os balões foram levados a banho de ultra-som por dois ciclos 10 minutos, intercalados por agitação manual. Em seguida, os volumes dos balões foram completados com a solução diluente e homogeneizados. As soluções foram filtradas, descartando-se os primeiros 10 ml do filtrado. As soluções, na concentração de 0,1 mg/ml de Finasterida, foram transferidas para vials e injetadas uma vez no cromatógrafo.

A solução padrão foi preparada pesando-se exatamente cerca de 10 mg de Finasterida SQR e transferindo-se para balão volumétrico de 100 ml. Foram

adicionados cerca de 80 ml de solução diluente e os balões foram levados a banho de ultra-som por 10 minutos. O volume foi completado com a solução diluente e agitou-se até homogeneização. A solução na concentração de 0,1 mg/ml de Finasterida, foi transferida para vial e injetada no cromatógrafo. A solução padrão foi injetada 5 vezes para a verificação da adequabilidade do sistema. Os fatores de resposta da solução padrão foram analisados.

Os teores de Finasterida nas cápsulas foram calculados a partir das áreas dos picos obtidos com as soluções padrão e amostra.

#### 5.2.2.4 Exatidão

A determinação da exatidão foi realizada em 3 níveis de concentração com a adição de quantidades de Finasterida padrão SQR.

Foram pesadas e pulverizadas 35 cápsulas e calculou-se o peso médio. Transferiu-se, em duplicata, quantidade do pó dos comprimidos, equivalente a 3 mg de Finasterida para balões volumétricos de 50 ml e acrescentaram-se cerca de 40 ml de solução diluente. Os balões foram levados a banho de ultra-som por dois ciclos de 10 minutos, intercalados por agitação manual. O volume foi completado com solução diluente e as soluções foram filtradas, descartando-se os 10 primeiros ml do filtrado. As soluções, contendo 60 µg/ml de Finasterida, foram transferidas para vials e injetadas uma vez no cromatógrafo.

As soluções fortificadas correspondentes a 75%, 100% e 125% da concentração de trabalho foram preparadas pesando-se, em triplicata, as quantidades indicadas na Tabela 8 e transferindo-se para balões volumétricos de 50 ml. Foram acrescentados cerca de 80 ml de metanol e os balões foram levados a banho de ultra-som por 10 minutos. Completou-se o volume com metanol e as soluções foram filtradas, descartando-se os 10 primeiros ml do filtrado. Transferiram-se 5 ml de cada filtrado para balões volumétricos de 50 ml

e o volume foi completado com fase móvel. As soluções diluídas foram transferidas para vials e injetadas uma vez no cromatógrafo.

**Tabela 8 – Preparo das soluções fortificadas de Finasterida para avaliação da exatidão do método para doseamento por CLAE.**

Nível de concentração	mg de Finasterida da amostra	mg de Finasterida padrão SQR	Concentração esperada (µg/ml)
75%	60	15	75
100%	60	40	100
125%	60	65	125

A solução padrão foi preparada em duplicata pesando-se cerca de 10 mg de Finasterida padrão SQR e transferindo-se para balões volumétricos de 100 ml. Foram adicionados cerca de 80 ml de solução diluente e os balões foram levados a banho de ultra-som por 10 minutos. O volume foi completado com solução diluente, homogeneizou-se, e as soluções foram transferidas para vials. A solução padrão 1 foi injetada 5 vezes para a verificação da adequabilidade do sistema. Os fatores de resposta da solução padrão foram analisados.

As porcentagens de recuperação foram calculadas pela relação entre a concentração obtida experimentalmente e a concentração teórica de Finasterida nas soluções fortificadas.

#### 5.2.2.5 Limite de detecção e limite de quantificação

Primeiramente, o limite de detecção foi estimado pela equação estabelecida pelo ICH (INTERNATIONAL, 2005) descrita a seguir,

$$LD = 3.3\sigma / S$$

onde  $\sigma$  corresponde ao desvio padrão da resposta na curva analítica e S é o valor da inclinação da mesma curva. Foi preparada uma solução em solução diluente de Finasterida na concentração calculada e depois foram feitas

diluições até que se obtivesse uma relação sinal/ruído de aproximadamente 3 vezes (SNYDER et al., 1997).

O limite de quantificação foi determinado de maneira similar. Foi utilizada a seguinte equação estabelecida pelo ICH (INTERNATIONAL, 2005):

$$LQ = 10\sigma / S$$

Os termos da equação são os mesmos descritos anteriormente. Foi preparada uma solução em fase móvel de Finasterida na concentração calculada e em seguida foram feitas diluições até que se obtivesse uma relação sinal/ruído de aproximadamente 10 vezes (SNYDER et al., 1997). Esta solução foi injetada 5 vezes no cromatógrafo para a verificação do desvio padrão relativo das áreas obtidas para o pico de Finasterida.

#### 5.1.2.7 Robustez e adequabilidade do sistema

A robustez do método analítico foi avaliada modificando-se deliberadamente as condições cromatográficas e verificando-se a sua influência nos resultados apresentados. Foram preparadas 6 amostras e duas soluções padrão conforme descrito em 5.1.2.4. Os parâmetros modificados foram os descritos na Tabela 9.

**Tabela 9 – Condições cromatográficas utilizadas para a avaliação da robustez do método por CLAE.**

<b>Parâmetros/Condições</b>	<b>Nominal</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
% Metanol	60	57	63	60	60	60	60	60	60
Fluxo (ml/min)	1,0	1,0	1,0	0,9	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0
Temperatura (oC)	30	30	30	30	30	25	35	30	30
pH da fase móvel	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,0	4,0

A partir dos resultados de teor de cloridrato de mefloquina obtidos, foi feita uma análise de variância (ANOVA) e comparação de médias pelo teste de Tukey, a

fim de verificar a influência de cada parâmetro na resposta fornecida pelo método analítico.

Para a avaliação da adequabilidade do sistema, foram utilizados os seguintes parâmetros: fator de cauda (T), fator de retenção (k), número de pratos teóricos e áreas dos picos de finasterida. Estes parâmetros foram avaliados nos cromatogramas das cinco injeções das soluções padrão em cada condição.

### 5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FINASTERIDA 1 MG CÁPSULAS

A resolução em vigor, RDC n° 67/2007, alterada pela RDC 87/08, prevê em seus itens 9.2.1, 9.2.3 e 9.2.3.1 que o estabelecimento que manipular formas farmacêuticas sólidas deve monitorar o processo de manipulação. Devem realizar análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, em fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a 5 mg, exigindo ainda que a farmácia realize a análise de no mínimo uma fórmula a cada dois meses (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

#### 5.3.1 Materiais

- Aparelho de ultrassom MaxiClean 1400 (Unique®).
- Balança analítica SARTORIUS BP210D com precisão de 0,01 mg.
- Cromatógrafos a líquido de alta eficiência (CLAE), equipados com degaseificador, bomba quaternária, forno, injetor automático e detector de arranjo de diodos (DAD), Agilent®, modelos 1100 e 1200.
- Coluna cromatográfica Zorbax Merck C18, 250 x 4,6 mm, 5 µm.
- Potenciômetro METROHM 827 pH Lab.
- Sistema de purificação de água MILLIPORE Milli-Q-Plus®.
- Centrífuga HETTICH Universal II
- Substância Química de Referência: Finasterida RS USP

(Lote: F1E139, Pureza: 99,7%, Validade: Indeterminada).

- Solventes e reagentes grau analítico: ácido fosfórico, nitrito de sódio.
- Solvente grau HPLC: acetonitrila (ACN).
- Água destilada e água ultra-pura.
- Medicamentos magistrais adquiridos nas farmácias amostradas: Finasterida 1 mg cápsulas.
- Pipetas, e balões volumétricos calibrados.
- Béqueres, provetas e kit de filtração.
- Membrana de celulose regenerada SARTORIUS com diâmetro de 47 mm e porosidade de 0,45  $\mu\text{m}$ .
- Dispositivos filtrantes de celulose regenerada MINISART 15 mm x 0,45  $\mu\text{m}$ .

### 5.3.2 Métodos

No controle de qualidade do medicamento magistral Finasterida 1 mg – cápsulas, foram realizados testes de determinação de uniformidade de peso e uniformidade de doses unitárias pelo método de “uniformidade de conteúdo”, seguindo os critérios adotados pela Farmacopéia Brasileira Quarta Edição (F.Bras.IV). Já para os testes de identificação e determinação de teor foi adotada como referência a Farmacopéia Americana 31ª Edição (USP 31).

De cada uma das empresas amostradas foi adquirido um medicamento, aviado por meio de uma prescrição médica. A farmácia fornecedora não tinha conhecimento que o mesmo seria utilizado para as análises propostas nesta pesquisa. Esta conduta foi adotada para que o medicamento seguisse o seu fluxo normal de produção.

### 5.3.2.1 Determinação de peso

Os testes de determinação de peso foram realizados utilizando 20 cápsulas do medicamento, sendo pesadas individualmente e com determinação do peso médio. Os pesos individuais podem variar em relação ao peso médio dentro de uma faixa de 10% para cápsulas com peso médio até 300 mg e 7,5% para aquelas com peso médio acima de 300 mg, conforme a Tabela 10. Se uma ou mais cápsulas estiverem fora da faixa, o teste deverá ser repetido pesando-se 20 cápsulas individualmente e em seguida removendo seu conteúdo e pesando novamente. Determina-se assim o peso médio do conteúdo das cápsulas. Pode-se tolerar até duas unidades fora da faixa de variação em relação ao peso médio do conteúdo, contanto que nenhuma apresente o dobro ou mais da variação indicada. Porém, se mais de duas e não mais de seis estiverem fora da faixa de variação, e nenhuma delas possuir o dobro desta variação, deve-se tomar mais 40 unidades e, utilizando o peso do conteúdo, calcular o peso médio das 60 cápsulas. Toleram-se até no máximo 6 unidades, das 60 cápsulas, fora da faixa em relação ao peso médio do conteúdo, mas nenhuma destas poderá atingir ou exceder o dobro desta variação (FARMACOPÉIA, 1988)

**Tabela 10 - Limites de aceitação de cápsulas duras no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas.**

FORMAS FARMACÊUTICAS	PESO MÉDIO OU VALOR NOMINAL DECLARADO	LIMITES DE VARIAÇÃO
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	até 300,0 mg	± 10,0%
	acima de 300,0 mg	± 7,5%

Fonte: FARMACOPÉIA, 1988.

### 5.3.2.2 Identificação

Neste teste utilizou-se o tempo de retenção do pico principal no cromatograma obtido na determinação do teor (vide Determinação do teor, item 5.3.2.3), que

deve corresponder àquele do cromatograma da preparação padrão (THE UNITED STATES..., 2008).

### 5.3.2.3 Doseamento

Para determinação do teor foi adotado o método específico da monografia para Finasterida comprimidos, descrita na USP 31. Embora a forma farmacêutica analisada seja cápsula e a monografia seja referente a comprimido, procedeu-se uma validação do método como forma de verificar a adequação do mesmo para as análises realizadas. Nessa validação foram verificados os critérios de precisão, linearidade, exatidão, seletividade, robustez e limites de quantificação e detecção e por se tratar de método farmacopéico, todas as condições de análise foram reproduzidas conforme descrito em sua monografia. Os resultados obtidos nesta validação comprovaram a adequação do método para as análises propostas.

Utilizou-se na determinação do teor para a finasterida a CLAE, onde, separadamente injetou-se (injeção automática) iguais volumes da amostra e do padrão (20  $\mu$ L) no cromatógrafo, fez-se o registro dos cromatogramas, e mediram-se as respostas para os picos principais. Calculou-se a quantidade, em mg, da finasterida nas cápsulas, pela fórmula  $\rightarrow 100C(r_u/r_s)$ , onde C é a concentração em mg/mL do padrão e  $r_u$  e  $r_s$  são as áreas dos picos respostas obtidos na amostra e padrão respectivamente. O produto deverá conter entre 95 e 105% do teor declarado no rótulo para passar o teste (THE UNITED STATES..., 2008).

Preparo do padrão – consiste na dissolução de uma quantidade precisamente pesada do padrão “USP Finasteride RS” em solução diluente e diluída até concentração conhecida de 100  $\mu$ g por mL. A solução foi filtrada com dispositivos filtrantes MINISART 15 mm x 0,45  $\mu$ m, transferida para vial identificado e levado ao equipamento de CLAE.

Preparo da amostra a ser doseada – tomou-se 20 cápsulas e removeu-se cuidadosamente seu conteúdo, de maneira a garantir sua total transferência para um gral e pistilo de vidro. Após homogeneização deste conteúdo por cerca de no mínimo cinco minutos, pesou-se de forma precisa duas alíquotas de uma quantidade de pó equivalente a 5 mg de finasterida, transferiu-se cada uma para balão volumétrico calibrado de 50 ml e diluiu-se com a solução diluente até completar o volume. Os balões foram submetidos ao banho de ultrassom por dois tempos de 10 minutos, sendo agitados manualmente no intervalo desses tempos. A mistura foi filtrada com dispositivos filtrantes MINISART 15 mm x 0,45 µm, transferida para vial identificado e levado ao equipamento de CLAE.

#### 5.3.2.4 Uniformidade de conteúdo

Os testes de uniformidade de doses unitárias, mais especificamente o teste de uniformidade de conteúdo, por se tratar de medicamento com dose unitária de 1 mg, foi realizado utilizando 10 cápsulas. Estas foram analisadas em seu teor individualmente conforme indicado na monografia do fármaco para o ensaio de determinação de teor, no qual fez-se os ajustes de diluição a fim de obter solução final com concentração semelhante a deste ensaio, que é de 100 µg/mL.

O conteúdo de cada cápsula foi transferido cuidadosamente para balão volumétrico calibrado de 10 mL e dilui-se com solução diluente até o volume indicado. Os balões foram submetidos ao banho de ultrassom por dois tempos de 10 minutos, sendo agitados manualmente no intervalo desses tempos. Cada mistura foi filtrada com dispositivos filtrantes MINISART 15 mm x 0,45 µm, transferida para vial identificado e levado ao equipamento de CLAE. Determinou-se o teor das cápsulas seguindo a metodologia descrita no ensaio de determinação de teor, a partir do ponto de injeção da amostra e padrão no cromatógrafo.

Passou o teste o produto que em 9 das 10 cápsulas testadas, possuíram conteúdo entre 85% e 115% do valor declarado e nenhuma delas estiverem fora da faixa de 75% e 125% do valor declarado e ainda o Desvio Padrão Relativo (DPR) das 10 unidades testadas for menor ou igual a 6%. Se 2 ou 3 cápsulas estiverem fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, mas nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125%, ou o DPR for superior a 6%, ou se ambas as condições forem observadas, deve-se testar mais 20 cápsulas. O produto passa o teste se até 3 das 30 cápsulas testadas estiverem fora da faixa de 85% a 115% do valor declarado e nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada e ainda o DPR para as 30 cápsulas testadas for menor ou igual a 7,8% (FARMACOPÉIA, 1996).

A realização desses testes tem como principal objetivo verificar a capacidade destas farmácias de produzir medicamentos de baixa dosagem garantindo o teor declarado do fármaco em cada unidade do produto, conforme monografia oficial do mesmo.

Todos os testes citados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Farmácia da UFMG.

### **5.3.3 Resultados e Discussão**

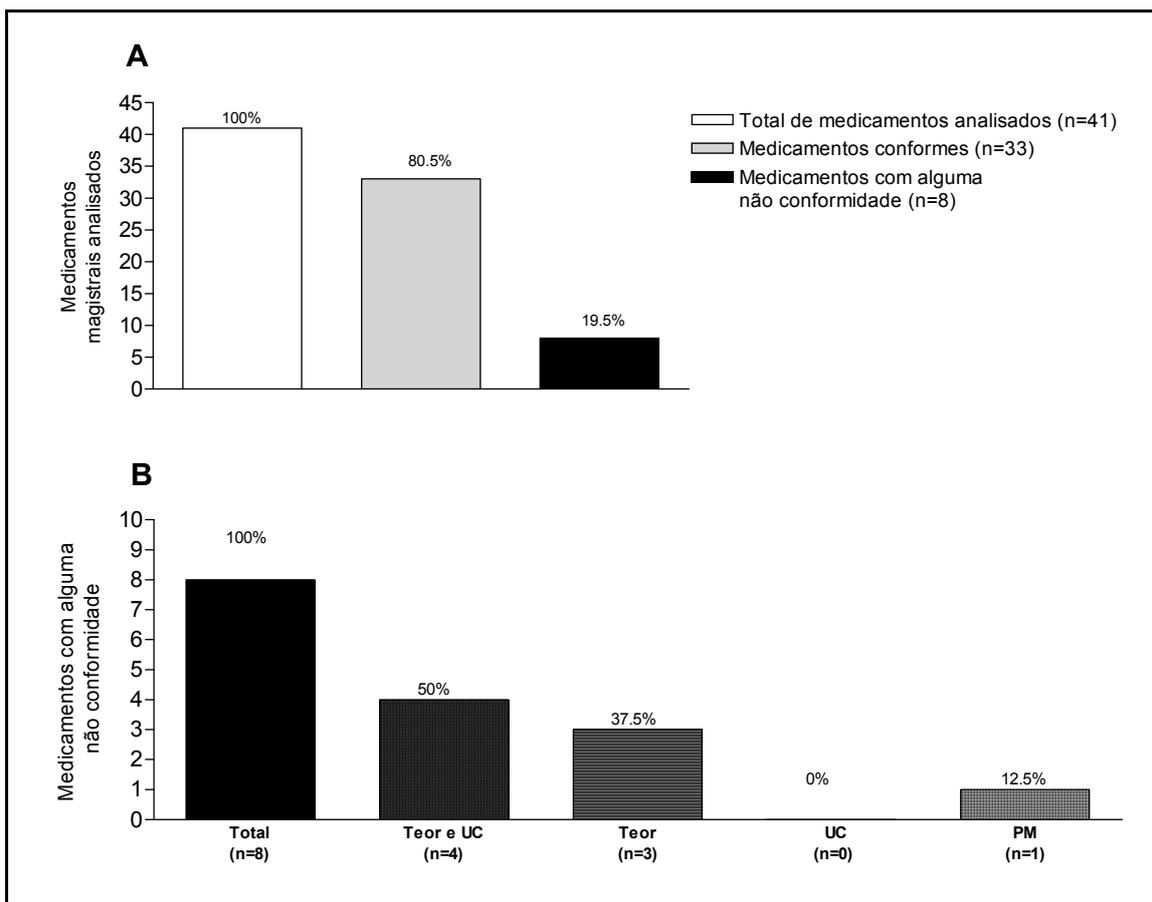
Dos 42 medicamentos magistrais adquiridos, em um deles só foi possível realizar os testes de identificação e peso médio, não sendo possível dar prosseguimento às análises de teor e uniformidade de conteúdo, pois a medida que as injeções das amostras eram feitas no cromatógrafo o sistema perdia eficiência e os valores obtidos ficavam distorcidos. Suspeita-se que o problema tenha sido causado por interferência de algum excipiente no sistema cromatográfico. Nas análises de uniformidade de peso e identificação este medicamento estava conforme.

Com este fato, foram analisados 41 medicamentos quanto a sua uniformidade de peso, teor, uniformidade de conteúdo e identificação. Estas análises, para efeito deste trabalho serão consideradas como análises completas, para diferenciá-las daquela em que foram realizadas apenas a identificação e a uniformidade de peso. Este número de 41 foi tomado como base para o total das análises do medicamento magistral.

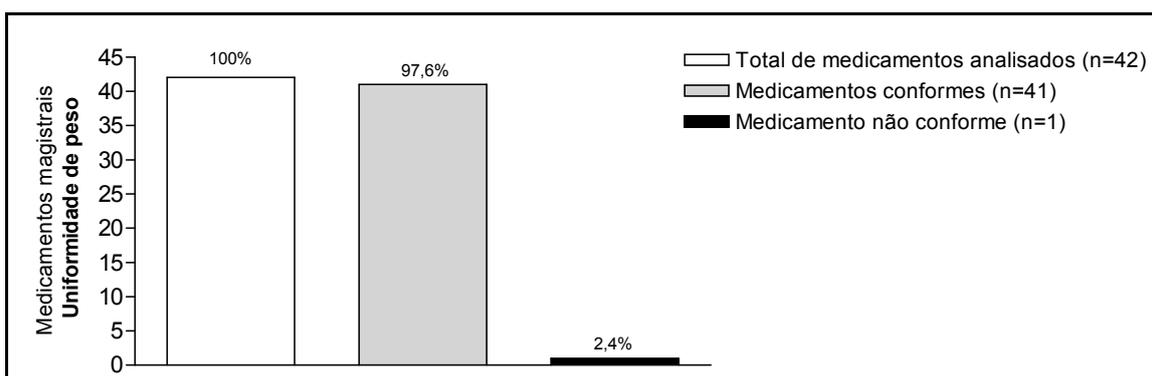
Nas 41 análises completas foi constatado que 33(80,5%) apresentaram os itens verificados em conformidade com os limites das especificações estabelecidas. Portanto, em 8 (19,5%) observou-se alguma não conformidade, relativa a uniformidade de peso, teor ou uniformidade de conteúdo. Todas as amostras estavam de acordo com o item identificação. Estas distribuições podem ser verificadas na Figura 3 A e B.

#### 5.3.3.1 Determinação de peso

Nesta modalidade de análise realizou-se o teste em 42 medicamentos. A Figura 4 demonstra apenas uma não conformidade. Este medicamento não conforme apresentou no teste 2 cápsulas (entre 20) fora da faixa permitida. Foi necessário, portanto, determinar a uniformidade de peso do conteúdo, onde foram encontradas 5 unidades (entre 20) fora da faixa. Desta forma tomou-se mais 40 cápsulas e realizou-se o teste com 60 unidades. O resultado mostrou 12 unidades fora da faixa permitida, porém nenhuma com variação igual ou superior ao dobro desta faixa.



**Figura 3 – A: Análises dos medicamentos, conformes e com alguma não conformidade. B: Distribuição das análises não conformes.**



**Figura 4 – Determinação de peso do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas.**

Este fato chama a atenção para um provável descumprimento desta farmácia em relação aos itens 9.1.1, 9.1.2 e 9.1.3 do anexo da RDC 67/07, conforme a seguir (BRASIL, 2007).

9.1.1. Devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as preparações magistrais e oficinais:

Preparações	Ensaio
Sólidos	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, <u>peso médio</u>
Semi-sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso.
Líquidas não-estéreis	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase.

9.1.2. Os resultados dos 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 dispensação

9.1.3. Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio. (*grifo nosso*)

Outra discussão necessária em relação à execução deste ensaio é o fato de, quando uma ou mais unidades ficam fora da faixa permitida é necessário a verificação do peso médio do conteúdo dessas cápsulas. Portanto, a partir deste ponto constitui-se num processo destrutivo (abertura da cápsula e retirada do seu conteúdo), que para as proporções da produção em escala magistral, pode representar uma grande porção deste medicamento.

É necessário propor uma adaptação desse ensaio, que contemple o processo produtivo magistral, onde a necessidade da abertura das cápsulas fosse eliminada. Assim, considerando que as farmácias utilizam lotes de cápsulas vazias cujo peso pode ser previamente determinado por meio de uma média, realizada com um número de cápsulas representativo deste lote. E também, que a variação de peso nas cápsulas vazias de um mesmo lote é mínima, possuindo reduzido desvio padrão e coeficiente de variação inferior a 2% (conforme constatado nas análises realizadas), propõe-se uma adaptação ao método farmacopéico, onde a verificação do peso do conteúdo das cápsulas fosse realizada pela diferença do peso da cápsula cheia e o peso médio da cápsula vazia, não havendo necessidade de sua abertura e retirada do conteúdo.

É evidente que tal proposta demanda uma série de estudos para sua comprovação, e tem o cunho apenas de contribuir na discussão e na busca de soluções para os problemas enfrentados pelo setor magistral.

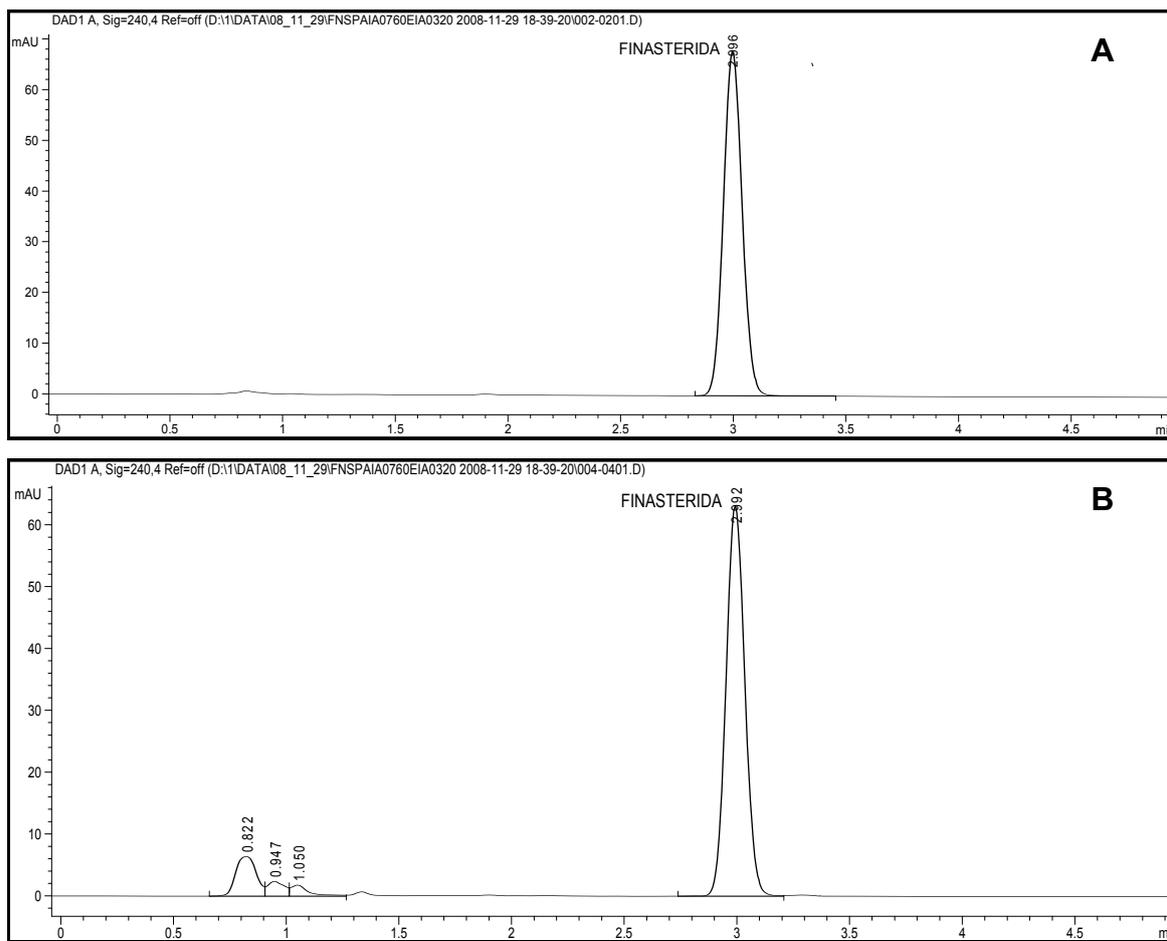
#### 5.3.3.2 Identificação

Todos os medicamentos analisados (42) foram conformes no teste de identificação para a finasterida, inclusive aquele que apresentou problemas nas análises de determinação do teor e uniformidade de conteúdo. Assim, os cromatogramas das amostras coincidiram com aqueles do padrão farmacopéico, apresentando o pico principal no mesmo tempo de retenção, conforme exemplificado na Figura 5 A e B.

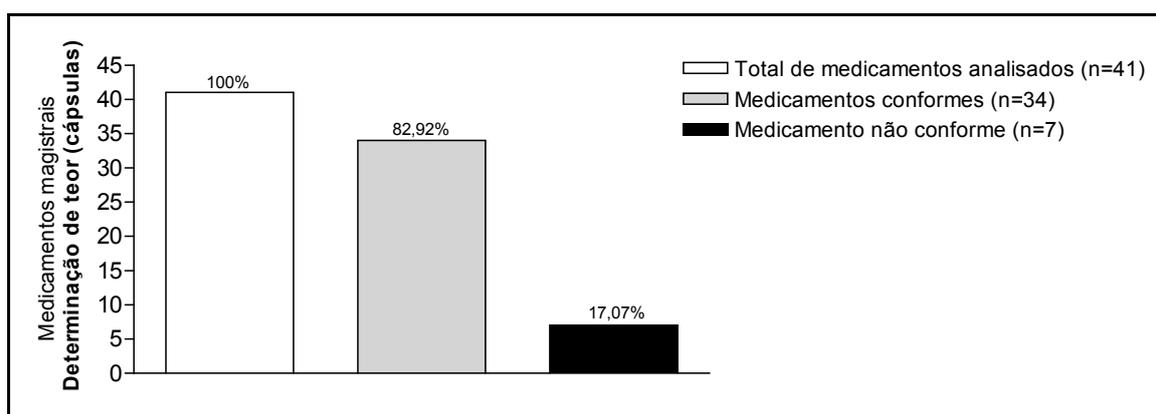
#### 5.3.3.3 Doseamento

O doseamento de finasterida nas cápsulas magistrais foi o item que apresentou maior prevalência dentro das não conformidades verificadas. De 41 medicamentos analisados (Figura 6), 7 apresentaram teor fora do limite definido (95% - 105%), onde os valores extremos encontrados foram 87,26% (mínimo) e 118,63% (máximo). Nas 5 análises não conformes restantes, 3 estavam acima de 105% e 2 abaixo de 95%.

Fatores que podem conduzir a desvios de qualidade, com teor abaixo ou acima das especificações, quase sempre estão relacionados a problemas de pesagens não precisas da substância ativa. Por ser a finasterida fármaco de baixa dosagem (1 e 5 mg), sua pesagem na produção magistral constitui fator crítico. Neste caso recomenda-se a utilização de diluições adequadas da substância ativa, o que torna o risco de erros de pesagem, reduzidos.



**Figura 5 – Perfil cromatográfico da Finasterida e identificação do seu pico. A: Padrão, B: Amostra.**

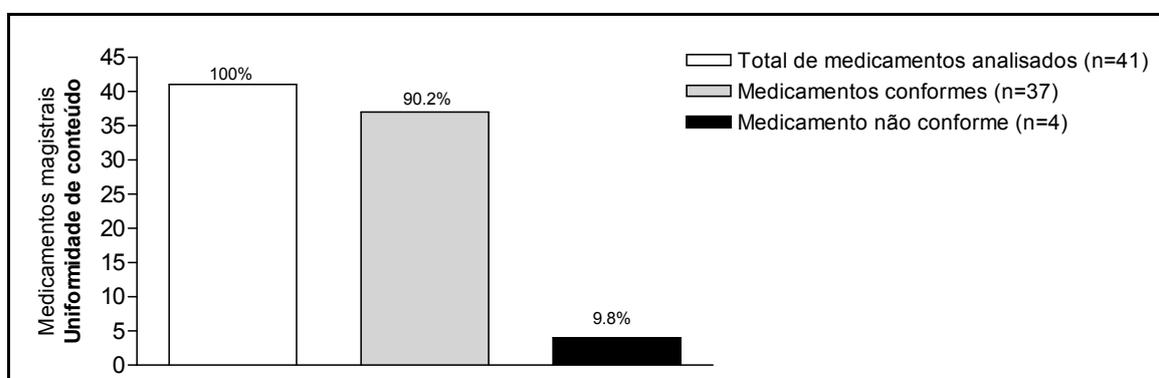


**Figura 6 - Análises de teor do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas.**

### 5.3.3.4 Uniformidade de Conteúdo

A uniformidade de conteúdo busca verificar, principalmente, desvios de qualidade relacionados ao processo de homogeneização da mistura de fármaco e excipientes do conteúdo das cápsulas. Nas 41 análises, 5 apresentaram não conformidade (Figura 7). A faixa de variação permitida na uniformidade de conteúdo é mais ampla do que a do teor, variando de 85% a 115% atrelada a um coeficiente de variação de até 6%.

Dentre as não conformidades deste grupo, uma análise chamou a atenção. Das 10 cápsulas analisadas, 5 apresentaram teor acima de 115%, o que foi confirmado pela análise de teor que apresentou 118,63%. Como o coeficiente de variação da uniformidade de conteúdo foi de 1,8%, supeita-se que a causa mais provável do desvio de qualidade, não foi a falta de homogeneização adequada da mistura, mas sim uma pesagem do fármaco superior a quantidade necessária.



**Figura 7 - Análises de uniformidade de conteúdo do medicamento Finasterida 1 mg cápsulas.**

**RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O  
ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DAS FARMACIAS MAGISTRAIS DO  
ESTADO DO ESPIRITO SANTO E A AVALIAÇÃO DA  
QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL**

---

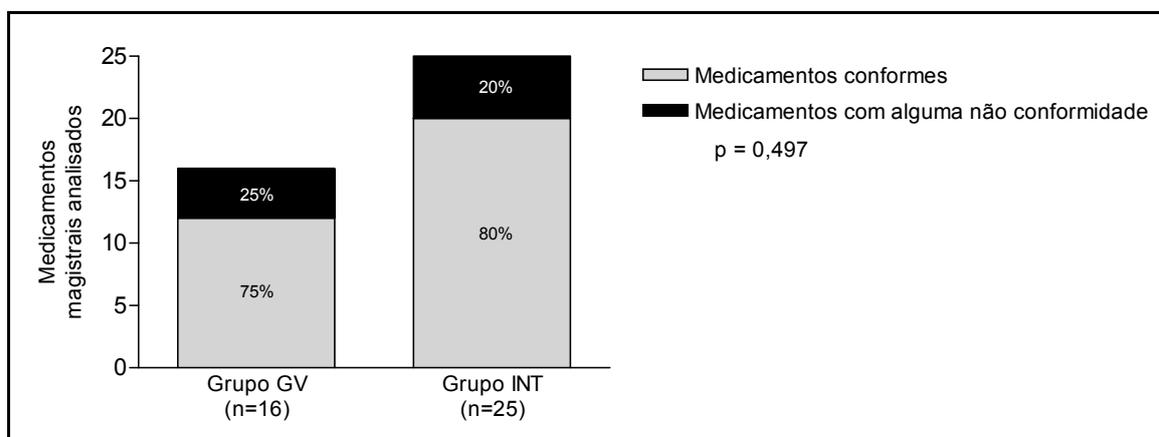
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DAS FARMACIAS MAGISTRAIS DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL

### 6.1 MEDICAMENTO ANALISADO DENTRO DOS CRITÉRIOS DE ESTRATIFICAÇÃO DA AMOSTRA

Os resultados das análises completas (n=41) foram discutidos dentro dos critérios de estratificação da amostra, na intenção de se observar alguma tendência na proteção ou risco da qualidade do medicamento magistral.

#### 6.1.1 Localização

Neste critério observou-se que os Grupos GV e INT apresentaram 4 (25%) e 5 (20%) medicamentos com alguma não conformidade, respectivamente (Figura 8). Para esta análise foi aplicado o Teste Exato de Fisher ( $p = 0,497$ ), não apresentando diferença estatística significativa. Portanto, a localização da farmácia não se apresentou como fator de proteção ou risco à qualidade do medicamento magistral no estado do Espírito Santo.

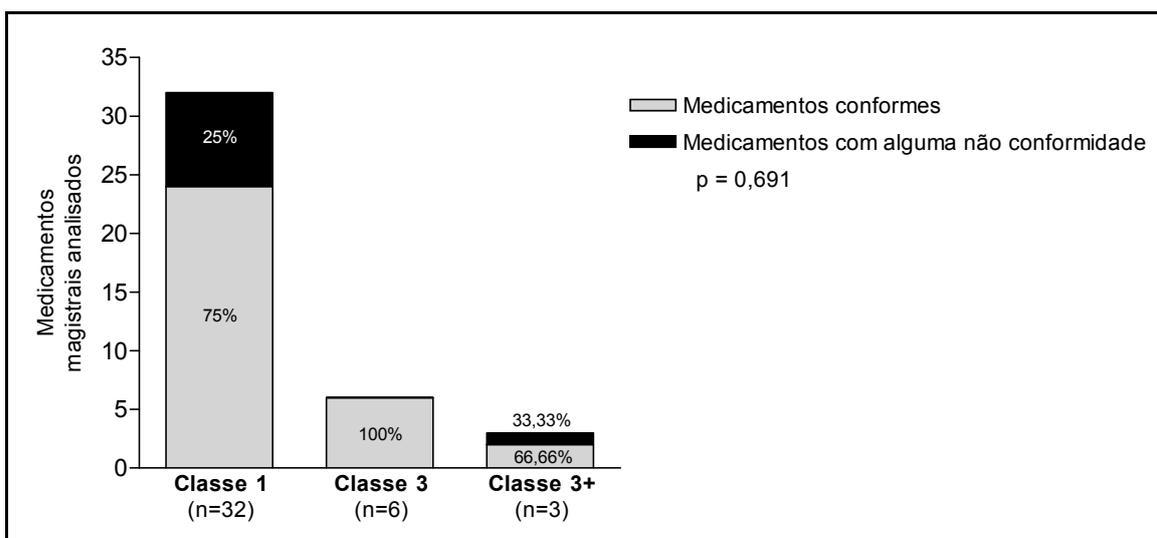


**Figura 8 – Associação entre localização das farmácias (GV, INT) e nível de conformidade do medicamento.**

### 6.1.2 Porte da empresa

Na estratificação verificada pelo porte da empresa encontrou-se 8 análises (33,3%) com alguma não conformidade na classe 1, nenhuma na classe 3 e uma na classe 3+ (33,3%), conforme Figura 9. Para saber se houve alguma tendência de proteção entre as classes foi utilizado o Teste Qui-Quadrado por Tendência ( $p = 0,691$ ) e não foi encontrada nenhuma relação de proteção ou risco para a qualidade do medicamento magistral.

Desta forma, apesar da classe 3 ter apresentado total conformidade nas análises, não se pode afirmar que as empresas que possuam 2 ou 3 estabelecimentos, apresentem maior proteção à qualidade do medicamento manipulado em relação às demais classes.

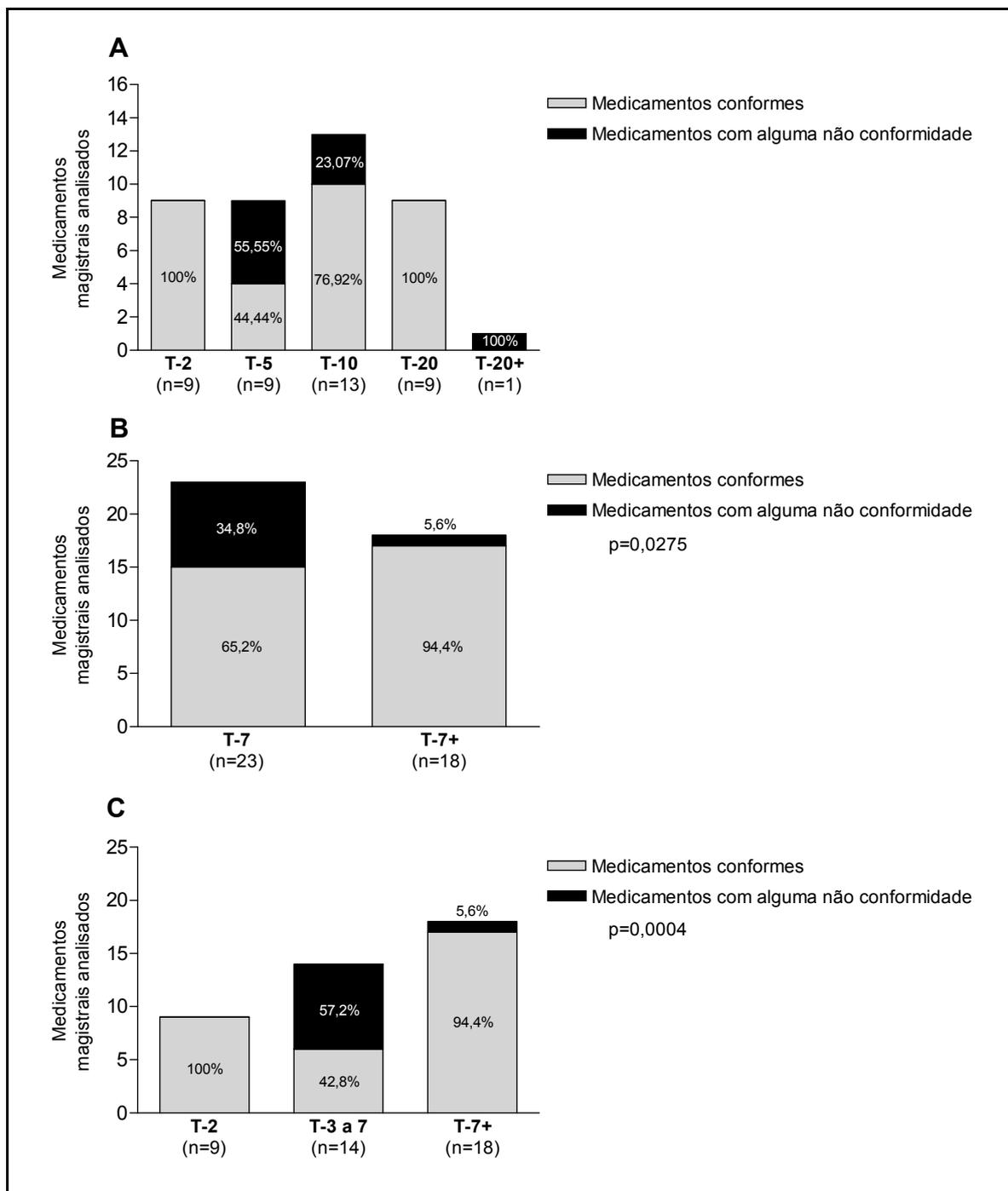


**Figura 9 - Associação entre o “porte das farmácias (classe 1, classe 3, classe 3+)” e o nível de conformidade do medicamento.**

### 6.1.3 Tempo de atuação na atividade magistral

Em relação ao tempo que as empresas estão em atividade no mercado magistral verificou-se que nos grupos T-2 e T-20 todas as análises estavam em conformidade. Já o grupo T-5 apresentou 5 análises (55,6%) com alguma não

conformidade, o grupo T-10, 3 (23,1%) e por fim o grupo T-20+, 1 (100%) (Figura 10 A). Para esta distribuição não foi possível o teste estatístico pela existência de caselas vazias.



**Figura 10 - Associações entre o “tempo de mercado das farmácias na atividade magistral” e o nível de conformidade do medicamento. A: (T-2, T-5, T-10, T-20, T-20+), B: (T-7, T-7+), C: T2, T-3 a 7, T-7+).**

Verificou-se, porém que as empresas com tempo de mercado até dois anos (T-2) e aquelas com tempo de 11 a 20 anos (T-20), estavam conformes nas análises do medicamento, representando 43,9% (n=18) das empresas. Dentro deste critério, foram realizados dois novos agrupamentos com suas respectivas frequências de análises do medicamento, conforme descrito na Tabela 11.

**Tabela 11 - Critério de agrupamento: Tempo de mercado com atividade magistral.**

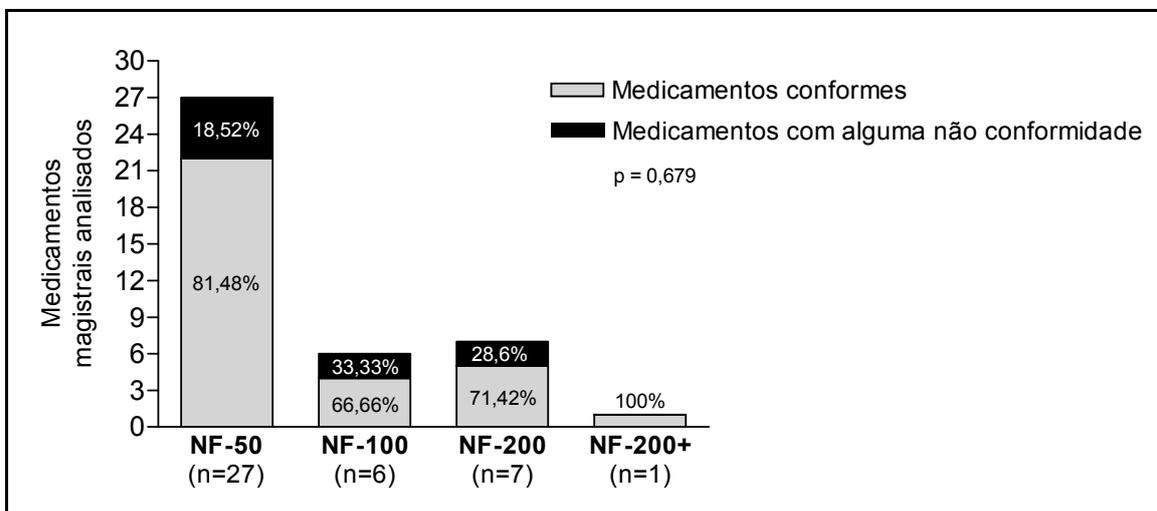
FORMAS DE AGRUPAMENTOS	CLASSIFICAÇÃO	ALGUMA NÃO CONFORMIDADE	CONFORME	TOTAL
1º Agrupamento	T-7 (Até 07 anos de mercado)	8	15	23
	T-7+ (mais de 07 anos de mercado)	1	17	18
2º Agrupamento	T-2 (Até 02 anos de mercado)	0	9	9
	T-3a7 (de 3 a 07 anos de mercado)	8	6	14
	T-7+ (mais de 07 anos de mercado)	1	17	18

Os grupos T-7 e T-3 a 7 (Figura 10 B e C) foram criados por observação de que a maioria das análises com alguma não conformidade (n=8) estava dentro da classe de empresas com até 7 anos de mercado. Tal período coincide com o início da vigoração da RDC 33/00. Desta forma estes novos grupos foram analisados pelo Teste Qui-Quadrado e em ambos verificou-se diferença estatística significativa ( $p = 0,0275$  e  $p = 0,0004$ ), onde as empresas que possuem entre 3 e 7 anos de mercado, apresentaram maior risco à qualidade do medicamento manipulado no estado do ES, dentro deste critério.

#### 6.1.4 Produção média diária

As empresas agrupadas de acordo com a produção média diária por estabelecimento apresentaram na classe NF-50 5 análises (18,5%) com alguma não conformidade, classe NF-100 2 análises (33,3%), classe NF-200 2 análises (28,6%) e nenhuma não conformidade na classe NF-200+. Essa distribuição foi verificada pelo Teste Qui-Quadrado por Tendência ( $p = 0,679$ ) e não apresentou diferença estatística significativa (Figura 11). Portanto, o

número médio de fórmulas produzido por uma farmácia não pode ser determinante como fator de proteção ou risco à qualidade do medicamento manipulado.



**Figura 11 - Associação entre a “produção média diária das farmácias (NF-50, NF-100, NF-200, NF200+)” e nível de conformidade do medicamento.**

## 6.2 ANÁLISE DE ITENS DO GUIA DE VERIFICAÇÃO E ENTREVISTA RELACIONADOS DIRETAMENTE À QUALIDADE DO MEDICAMENTO MAGISTRAL ANALISADO

Para as próximas discussões, o grupo de farmácias cujo medicamento analisado apresentou algum desvio na qualidade foi denominado de Grupo – Medicamento Não Conforme (n=9) e as demais como Grupo – Medicamento Conforme (n=32). Para isso, foram selecionados alguns itens verificados pelo GVE, aqueles considerados de relação direta com a produção do medicamento analisado.

Constatou-se que o número de farmacêuticos, funcionários com nível superior e outros níveis e o total de funcionários apresentaram médias praticamente idênticas nos dois grupos (Tabela 12). Observou-se também, uma predominância de funcionários do sexo feminino (66,5%). Desta forma, verificou-se que a assistência técnica farmacêutica, bem como a força laboral está distribuída de maneira equilibrada nos grupos.

**Tabela 12 – Distribuição do número médio de farmacêuticos e funcionários nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme”.**

ITEM	GRUPO MEDICAMENTO	
	NÃO CONFORME (n=9)	CONFORME (n=32)
Número médio de farmacêuticos	2,33	1,97
Número médio de funcionários com nível superior	2,78	2,78
Número médio de funcionários com outros níveis	12,33	13,03
Número médio de funcionários (total)	15,11	15,81
Número médio de funcionários do sexo feminino	10,00	10,59
Número médio de funcionários do sexo masculino	5,11	5,22

A publicação da resolução RDC 354/03 reduziu de forma expressiva a manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico (SBIT) pelas farmácias, sendo observada uma frequência de apenas 11% em média. Em contrapartida as frequências encontradas para a manipulação das classes de antibióticos, citostáticos e hormônios, ficam próximas dos 100%, em ambos os grupos (Tabela 13). Vale ressaltar que no período das visitas às farmácias, os itens específicos da legislação (RDC 67/07) referentes à adequação para a produção de medicamentos dessas classes, ainda não estavam vigorando. Faz-se necessário novas verificações para observar a manutenção ou não desta informação.

Na análise de alguns itens relacionados à estrutura e equipamentos da farmácia, que pudessem de alguma forma impactar na qualidade do medicamento produzido, verificou-se que a distribuição das frequências nos dois grupos ficou muito próxima, não dando indicativo de diferenças relevantes entre eles, e que a maioria desses itens apresentou elevado índice de adequação (Tabela 14). Porém, o item que verificou a adequação para evitar a contaminação cruzada no laboratório de sólidos, foi atendido em apenas um

terço das farmácias (33,3% e 37,5%). Isso indica a necessidade de adequação por meio de adoção de medidas corretivas.

**Tabela 13 – Distribuição de frequência de acordo com os grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia, nos agrupamentos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme”.**

ITEM	GRUPO MEDICAMENTO NÃO CONFORME (n=9)			GRUPO MEDICAMENTO CONFORME (n=32)		
	SIM	NÃO	%	SIM	NÃO	%
Manipula SBIT?	1	8	11,1	4	28	12,5
Manipula SBIT baixa dosagem?	1	8	11,1	3	29	9,4
Manipula SBIT alta dosagem?	1	8	11,1	4	28	12,5
Manipula antibióticos?	9	0	100	32	0	100
Manipula citostáticos?	8	1	88,9	31	1	96,9
Manipula hormônios?	9	0	100	31	1	96,9

SBIT – substância com baixo índice terapêutico

Outros itens relacionados aos processos (Tabela 15) foram verificados a fim de observar alguma diferença entre os grupos analisados. As frequências encontradas demonstraram uma tendência de adequação e não adequação semelhante nesses grupos. Alguns itens apresentaram baixo índice de adequação, a citar: utilização de rótulos com alertas, diferenciando as matérias primas diluídas das puras; identificação imediata dos materiais após pesagem, a fim de se evitar trocas; limpeza adequada dos equipamentos no laboratório de sólidos; programa de treinamento inicial e contínuo para os funcionários. Isso indica a necessidade de ações que devem ser implementadas pelas farmácias para maior adequação aos itens mencionados.

**Tabela 14 – Distribuição de frequência de itens relacionados à estrutura nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme”.**

ITEM	GRUPO MEDICAMENTO NÃO CONFORME (n=9)			GRUPO MEDICAMENTO CONFORME (n=32)		
	SIM	NÃO	%	SIM	NÃO	%
Temperatura e Teor de Umidade estão adequados ao armazenamento?	7	2	77,8	27	5	84,4
Sensibilidade da balança do laboratório de sólidos é compatível com as quantidade a ser pesada?	9	0	100	31	1	96,9
Existe local específico para encapsulas ou comprimir?	9	0	100	31	1	96,9
Equipamentos dispostos de maneira a evitar a contaminação cruzada no laboratório sólidos?	3	6	33,3	12	20	37,5
Possui área ou local para o controle de qualidade?	9	0	100	31	1	96,9
Possuem pelo menos balaça semi-analítica ou analítica, pH metro e Aparelho de Ponto de Fusão	9	0	100	32	0	100

**Tabela 15 – Distribuição de frequências de itens relacionados aos processos, nos grupos “medicamento não conforme” e “medicamento conforme”.**

ITEM	GRUPO MEDICAMENTO NÃO CONFORME (n=9)			GRUPO MEDICAMENTO CONFORME (n=32)		
	SIM	NÃO	%	SIM	NÃO	%
Matérias-primas diluídas armazenadas em local distinto das puras?	8	1	88,9	22	10	68,8
Matérias-primas diluídas e puras estão identificadas c/ alertas?	4	5	44,4	8	24	25
Procedimento escrito para a avaliação da prescrição antes de iniciar a manipulação?	6	3	66,7	22	10	68,8
Os cálculos necessários para manipulação são registrados?	9	0	100	31	1	96,9
Existem procedimentos para manipulação de sólidos?	8	1	88,9	30	2	93,8
Após a pesagem os materiais são identificados imediatamente a fim de evitar trocas?	3	6	33,3	17	15	53,1
Procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?	5	4	55,6	21	11	65,6
Existe limpeza adequada dos equipamentos no laboratório de sólidos?	4	5	44,4	10	22	31,3
O medicamento manipulado é imediatamente identificado?	5	4	55,6	22	10	68,8
Realiza teste de peso médio em todas as preparações sólidas?	6	3	66,7	20	12	62,5
Terceiriza testes de teor e uniformidade de conteúdo do medicamento?	8	1	88,9	20	12	62,5
Registra as análises efetuadas na própria farmácia?	7	2	77,8	29	3	90,6
Possui manual de BPMF?	6	3	66,7	25	7	78,1
Existe programa de treinamento inicial e contínuo para os funcionários?	2	7	22,2	13	19	40,6

## CONCLUSÕES



## 7 CONCLUSÕES

- O processo amostral demonstrou-se representativo do universo das farmácias magistrais do Estado do Espírito Santo.
- O guia de verificação e entrevista utilizado nesta investigação, baseado nos roteiros de inspeção da ANVISA, não apresentou poder de discriminação satisfatório entre as farmácias. Tal fato pode se dever ao seu caráter meramente demonstrativo da existência ou não de itens referentes à estrutura e processos, sem verificação qualitativa desses processos.
- O medicamento utilizado como marcador da qualidade da atividade magistral no Estado do Espírito Santo, apresentou nível de qualidade dentro das especificações farmacopéicas avaliadas em 78% das farmácias.
- O medicamento marcador analisado não apresentou associação entre sua qualidade e a localização, o porte da empresa e a produção média diária. Porém se associou com o tempo de funcionamento, apresentando maior índice de desvios da qualidade (57,2%) nas empresas com 3 a 7 anos de mercado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L. V. J. A importância da farmácia de manipulação nos tratamentos atuais. **Anfarmag**, São Paulo, ano 11, n. 58, p. 42-46, 2005.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: **Introdução à epidemiologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002, Cap. 8, p. 169-214.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 78-E, seção 1, p.27, 24 de abril de 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC 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, seção 1, p. 56-67, 22 de dezembro de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 73, seção 1, p.85, 18 de abril de 2005a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 232, de 17 de agosto 2005. Estabelece a inclusão da substância colchicina junto às substâncias de baixo índice terapêutico da Resolução RDC-354/2003, nos anexos I e V. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, p. 41, 18 de agosto de 2005b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Uma melhor regulamentação para os medicamentos manipulados no Brasil**. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos\\_1.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos_1.htm)> Acesso em: 19 maio 2006a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/060705.htm>> Acesso em: 09 junho 2006b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Posição da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), do Instituto Nacional de Controle de Qualidade Em Saúde (INCQS/FIOCRUZ), da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV/FIOCRUZ) e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) em relação à Consulta Pública da ANVISA nº 31/2005, sobre o Regulamento Das Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/130905\\_manifesto.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/130905_manifesto.pdf)> Acesso em: 30 junho 2006c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Institucional.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/apresentacao.htm>> Acesso em: 08 agosto 2006d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Fármacos manipulados têm sido consumidos cada vez mais.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos.htm>> Acesso em: 14 agosto 2006e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manipulação de Colchicina restrita após mortes de usuários.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/180805\\_4.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/180805_4.htm)> Acesso em: 18 agosto 2006f.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Proibida a manipulação da Clonidina em todo o País.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/031003.htm>> Acesso em: 21 agosto 2006g.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Clonidina – medicamento manipulado**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2003/federal\\_9\\_03.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2003/federal_9_03.htm)> Acesso em: 21 ago. 2006h.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 214, seção 1, p.1, 18 de dezembro de 2006i.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 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, nº 195, seção 1, p.29-58, 9 de outubro de 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 87, de 8 de outubro de 2007. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 228, seção 1, p.58-59, 24 de novembro de 2008.

BUURMA, H. *et al.* Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies. **Pharmacy World & Science**, Netherlands, v. 25, n. 6, p. 280-287, 2003.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO, 2006. Vitória. Relação de farmácias com manipulação e farmácias homeopáticas do Estado do Espírito Santo. Vitória: CRF-ES, 2006. 11 p.

CONTROLE DE QUALIDADE. **Anfarmag**, São Paulo, ano 14, nº 72, p. 50-8, 2008.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte 1.

FOCO na qualidade. **Anfarmag**, São Paulo, ano 11, n. 57, p.26-34, 2005.

GOIÂNIA. Federação Nacional dos Farmacêuticos. **Manifesto do Conselho de Representantes da Fenafar sobre a Consulta Pública 31**. Disponível em: <[http://www.fenafar.org.br/central/visu\\_central.asp?id=20](http://www.fenafar.org.br/central/visu_central.asp?id=20)> Acesso em 22 agosto 2006.

GORMLEY, G. J. Finasteride: a clinical review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 49, p 319-324, 1995.

GORMLEY, G. J., STONER, E., RITTMASER, R. *et al.* Effects of finasterida (Mk-906), a 5 $\alpha$  reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 70, p.1136-41, 1990.

GORMLEY, G. J.; STONER, E.; BRUSKEWITZ, R.C. *et al.* The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. **The New English Journal of Medicine**, v. 327, p. 1185-91, 1992.

GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO  
<[http://www.es.gov.br/site/Espirito\\_santo/populacao.aspx](http://www.es.gov.br/site/Espirito_santo/populacao.aspx)> Acesso em 04 de dezembro 2008.

KAUFMAN, K.D. *et al.* Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 39, p. 578-589, 1998.

MAGLIA, J. B.de *et al.* Intoxicación por triyodotironina. Estudio clínico y farmacocinético. **Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 20, n. 12, p. 627-629, 2003.

PINTO, T. de J.A. *et al.* Controle total e garantia de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. In: Controle biológico de qualidade de

produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 2.ed. São Paulo: ATHENEU, 2003. p. 1-56.

PRESTI, J. C.; JR FAIR W. C.; ANDRIOLE, G. *et al.* Multicentric, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 148, n. 4, p. 1201-1204, 1992.

RASMUSSEN, G. H. Biochemistry and pharmacology of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. In: Furr B. J. A, Wakeling A. E., eds. **Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action**. London: Bailliere Tindall, 1987. p. 308-325.

ROMANO, M. J.; DINH, A. A. 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding error in a 5-year-old child with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, Lubbock, v. 108, n. 2, p. 471-472, 2001.

SINAMM – É preciso compartilhar. **Anfarmag**, São Paulo, ano 12, n. 60, p. 29-34, 2006.

SINAMM: novos paradigmas para a farmácia magistral. **Anfarmag**, São Paulo, ano 14, n. 72, p. 8-21, 2008.

STONER, E. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Prostate**, v. 22, p. 291-199, 1993.

THE UNITED STATES pharmacopeia: USP31-NF26. Rockville: United States Pharmacopeial Conventions, 2008.

**ANEXOS**



**ANEXO 1**

**Parecer nº 475/06 - Comitê de Ética  
em Pesquisa da UFMG.**

**Parecer nº. ETIC 0475/06**

**Interessado: Prof. Edson Perini  
Depto de Farmácia Social  
Faculdade de Farmácia - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de dezembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado "O processo magistral de medicamentos em farmácias de manipulação do Estado do Espírito Santo em cumprimento à legislação específica do setor." bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Eléna de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP  
PARECER

Nº Processo: CAAE: 0475.0.203.000-06  
- recebido pelo COEP: 08/12/2006

Título O processo magistral de medicamentos em farmácias com manipulação do estado do Espírito Santo em cumprimento à legislação específica do setor.

Área do conhecimento: Ciências da saúde – Farmácia - Epidemiologia

Pesquisador Orientador: Edson Perini  
Pesquisador co-orientador: Gerson Pianetti  
Pesquisador: Giovani Margotto Bertollo

Instituição responsável: Universidade Federal de Minas Gerais

Instituição onde será realizado: Faculdade Federal de Minas Gerais – Departamento de farmácia social

Datas: Início do Projeto: 12/06  
Encerramento previsto: 03/08

Objetivo geral: Verificar o grau de cumprimento de itens considerados de maior relevância na legislação vigente, na atividade fim da manipulação de fármacos, em estabelecimentos magistrais do estado do Espírito Santo, atrelando este fato à qualidade do produto elaborado pelo segmento.

Objetivos específicos: Elaborar um cadastro das farmácias com manipulação em atividade no estado do Espírito Santo;

Fazer uma amostragem representativa do grupo cadastrado, utilizando critérios específicos.

Desenvolver um "guia de verificação e entrevistas" que contemple um elenco de itens básicos, de maior relevância, extraídos do anexo IV (Roteiro de inspeção para farmácia) da RDC 33/2000-Anvisa, que será utilizado nas verificações a serem realizadas nos estabelecimentos amostrados.

Realizar visitas aos estabelecimentos para a verificação "in loco" das condições e processos, usando como ferramenta documental o guia de verificação e entrevista.

Definir o medicamento marcador de qualidade, propiciar sua manipulação, aquisição, e proceder à análise laboratorial quanto aos itens mínimos exigidos na legislação.

Analisar os dados e realizar correlação dos resultados obtidos pr meio da aplicação do guia de verificação e dos resultados laboratoriais buscando estabelecer o elo entre o cumprimento da legislação e a qualidade do produto manipulado.

Parecer final: comentários e solicitações

O presente projeto de pesquisa trata-se de uma dissertação de mestrado da pós-graduação em farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

O TCLE, bem como, a submissão deste projeto ao comitê mostram-se desnecessários. Uma vez que o termo foi elaborado para proteger a empresa que será pesquisada e não pessoas. Desta feita, não há como analisar os riscos para o sujeito da pesquisa ou sujeitos envolvidos nesta pesquisa, pois o questionário de perguntas não se encontra no corpo do protocolo, e o sujeito da pesquisa é uma pessoa jurídica e não física.

Desta forma, S.M. J. somos pela aprovação do projeto supremencioando.

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2006.

**APÊNDICES**



**APÊNDICE 1****Guia de Verificação e Entrevista em Farmácias Magistrais.**

<b>1. IDENTIFICAÇÃO DA FARMÁCIA: (E)</b>				
1.1 Razão Social:				
1.2 C.N.P.J. (C.G.C.):				
1.3 Nome Fantasia:				
1.4 N.º da Autorização de Funcionamento Especial de Empresa				
1.5 N.º da Licença de Funcionamento				
1.6 Endereço				
Rua: _____				
Número: _____	Complemento: _____	Bairro: _____		
CEP: _____				
DDD: _____	Telefone: _____	Fax: _____		
E-mail: _____				
1.7 Nome do Responsável Técnico:				
CRF/U.F nº				
Presente: ( ) Sim ( ) Não				
1.8. Tipo de preparação que manipula: ( ) Homeopatia ( ) Alopátia ( ) Preparações estéreis ( ) Fitoterápicos				
1.9 Quais as formas farmacêuticas preparadas? ( ) Sólidos ( ) Semi-Sólidos ( ) Líquidos Oraís ( ) Injetáveis de Pequeno Volume ( ) Colírios				
1.10 Possui Filiais? ( ) Sim Quantas? _____ ( ) Não				
1.11 A quanto tempo atua com a atividade magistral (em anos) ? _____				
1.12 Qual o número médio de fórmulas manipuladas por dia por estabelecimento? _____				
1.13 Pessoas Entrevistadas/função: _____				
<b>2. CONDIÇÕES GERAIS:</b>			<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
2.1	E R	Existe programa de desratização e desinsetização?		
2.1.1	O R	Existem registros?		
2.2	O N	Não existem infiltrações e /ou mofo e/ ou acúmulo de lixo?		
2.3	O N	Possui rotinas escritas de limpeza e desinfecção do estabelecimento?		
2.4	O R	Existe local adequado para paramentação?		
2.4.1	O R	Está limpo?		
2.5	O INF	O estabelecimento possui: Área/local de armazenamento ( ) Área de manipulação ( ) Área ou local para o controle de qualidade ( ) Área de dispensação ( ) Área administrativa ( )		
2.6	E INF	N.º total de funcionários: (M) _____(F) _____ Nível superior: _____ Outros níveis: _____		
2.7	O I	Existe farmacêutico presente?		
2.8	O R	Os funcionários estão uniformizados?		
2.8.1	O R	Os uniformes estão limpos e em boas condições?		
2.9	E N	São realizados treinamentos dos funcionários?		

2.9.1	<input type="radio"/>	R	Existem registros?		
2.10	<input type="radio"/>	N	Existe Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios oficiais e outras literaturas para consulta?		
2.11			Observações:		
3.				SIM	NÃO
<b>ARMAZENAMENTO:</b>					
3.1	<input type="radio"/>	R	A disposição do armazenamento é ordenada e racional de modo a preservar a integridade das matérias primas e materiais de embalagem ?		
3.2	<input type="radio"/>	N	O local oferece condições de temperatura e umidade compatíveis para o armazenamento de matérias primas e materiais de embalagem?		
3.2.1	<input type="radio"/>	R	Existem registros de temperatura e grau de umidade?		
3.3	<input type="radio"/>	R	O local está em bom estado de conservação, quanto as paredes, teto e piso e são de materiais laváveis?		
3.4	<input type="radio"/>	R	O local está limpo?		
3.5	<input type="radio"/>	N	Os produtos e matérias primas instáveis a variação de temperatura estão armazenados em refrigerador?		
3.5.1	<input type="radio"/>	N	Esse refrigerador é exclusivo para guarda de matérias primas e produtos farmacêuticos?		
3.5.2	<input type="radio"/>	N	Existe controle e registro de temperatura?		
3.6	<input type="radio"/>	N	As matérias primas encontram-se armazenadas em embalagens íntegras e em perfeitas condições de conservação?		
3.6.1	<input type="radio"/>	N	As matérias primas estão corretamente identificadas com: a) denominação do produto (em DCB ou DCI). e código de referência interno, quando aplicável;b) identificação do fabricante / fonecedor; c) número do lote;d) teor e /ou potência, sempre que possível;e) prazo de validade e /ou data de reanálise; f) condições de armazenamento e advertência, quando necessário; g) a situação interna da matéria prima (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido, recolhido).		
3.6.2	<input type="radio"/>	N	Os rótulos das matérias primas fracionadas pelas farmácias contém identificação que permita a rastreabilidade até a sua origem?		
3.7	<input type="radio"/>	N	O estabelecimento dispõe de local apropriado ou sistema de identificação para matéria-prima em quarentena?		
3.8	<input type="radio"/>	N	Existe área segregada para estocagem de produtos, matérias primas e materiais de embalagem reprovados, recolhidos ou devolvidos ?		
3.9	<input type="radio"/>	I	As substâncias sujeitas a controle especial estão guardadas em armário resistente ou sala própria, fechados à chave ou com outro dispositivo que ofereça segurança?		
3.10	<input type="radio"/>	R	Existem recipientes para lixo com tampa e estão devidamente identificados?		
3.11	<input type="radio"/>	N	As matérias primas estão dentro do prazo de validade?		
3.11.1	<input type="radio"/>	N	O prazo de validade e /ou data de reanálise estão indicados no rótulo?		
3.12	<input type="radio"/>	N	As matérias primas são acompanhadas dos respectivos laudos		

			de análises dos fabricantes / fornecedores, devidamente assinados pelos seus responsáveis?		
3.13	E	N	As matérias primas e materiais de embalagem que não são aprovados na inspeção de recebimento são segregados para serem rejeitados, devolvidos ou destruídos?		
3.13.1	O	R	Existem registros?		
3.14	O	R	Existem procedimentos operacionais escritos para as atividades do setor?		
3.15	Observações:				
<b>4. ÁGUA</b>					
<b>ÁGUA POTÁVEL</b>					
4.1	E	INF	Qual a procedência da água utilizada no estabelecimento? ( ) Poço artesiano ( ) rede pública ( ) outros Quais? _____		
4.2	E	N	É feita a limpeza da caixa d'água?		
4.2.1	O	R	Existem registros?		
4.2.2	O	R	Existem procedimentos escritos para limpeza da caixa d'água?		
4.2.3	E	INF	O estabelecimento utiliza: ( ) água potável ( ) água purificada ( ) água para injeção		
4.3	E	N	São realizados ensaios físico-químicos e microbiológicos na água potável ?		
4.3.1	E	INF	Qual a periodicidade?		
4.3.2	O	R	Existem registros?		
<b>ÁGUA PURIFICADA</b>					
4.4	O	N	A farmácia possui equipamentos para produção de água purificada?		
4.5	O	INF	Qual o sistema utilizado? Especifique: _____		
4.6	E	R	Realiza manutenção e limpeza do sistema?		
4.6.1.	O	R	Existe procedimento escrito?		
4.6.2.	O	R	Existem registros?		
4.7	E	N	Quando a água é obtida por deionização as resinas são regeneradas com frequência?		
4.7.1	O	R	Existem registros?		
4.8	O	INF	Existem depósitos para a água purificada?		
4.9	E	R	Existe algum cuidado para evitar a contaminação microbiológica da água armazenada?		
4.9.1	E	INF	Qual?		
4.10	E	N	São feitos testes físico-químicos?		
4.10.1	E	INF	Com que frequência?		
4.10.2	O	R	Existem registros?		
4.11	E	N	São feitos testes microbiológicos?		
4.11.1	E	INF	Com que frequência?		
4.11.2	O	R	Existem registros?		
<b>5. MANIPULAÇÃO (GERAL):</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
5.1	O	R	As áreas destinadas à manipulação de preparações magistrais e /ou oficinais são adequadas e suficientes ao desenvolvimento		

			das operações, dispondo de todos os equipamentos de forma organizada e racional?		
5.2	O	N	Os manipuladores estão devidamente uniformizados?		
5.3	O	R	Existem recipientes para lixo com tampa e pedal e estão devidamente identificados?		
5.4	O	R	O local está em bom estado de conservação, quanto às paredes, teto e piso e são de materiais laváveis?		
5.5	O	R	A iluminação é suficiente e adequada?		
5.6	O	R	A ventilação é suficiente e adequada garantindo conforto térmico?		
5.7	O	R	Possui sistema eficiente de exaustão, quando necessário?		
5.8	O	N	Existem equipamentos de segurança e proteção individual (máscaras, luvas, gorros)?		
5.8.1	O	N	São utilizados ?		
5.9	O	R	O local está limpo?		
5.10	O	R	Existem balanças em número suficiente?		
5.11	E	N	É efetuado ajuste/calibração periodicamente?		
5.12	O	R	Existem registros?		
5.13	O	R	Existe procedimento escrito para a avaliação farmacêutica da prescrição antes de iniciar a manipulação?		
5.14	O	N	São realizados e registrados os cálculos necessários para a manipulação da preparação?		
5.15	O	R	O estabelecimento possui procedimentos escritos para manipulação e dispensação das fórmulas magistrais e oficinais?		
5.16	O	N	Existe procedimento escrito para o estabelecimento do prazo de validade das fórmulas manipuladas?		
5.17	O	INF	A farmácia mantém estoque mínimo de bases galênicas e preparações oficinais?		
5.18	O	N	As preparações que compõem o estoque mínimo estão devidamente rotuladas, apresentando: identificação do produto, data da manipulação, número do lote e prazo de validade?		
5.19	O	N	As preparações seguem uma ordem de manipulação específica?		
5.20	O	N	Existem documentos e registros de controle em processo de cada lote manipulado?		
5.21	E	N	O controle em processo é realizado na própria farmácia?		
5.22	O	N	Existe área ou local devidamente equipado para realizar os testes e ensaios necessários?		
5.23	O	N	Existem procedimentos escritos para realizar os ensaios aplicáveis?		
5.24	E	INF	São terceirizados testes e ensaios?		
5.25	O	N	Existem contratos formalmente estabelecidos com o(s) laboratório(s)?		
5.26	O	R	A farmácia mantém amostra de referência de cada lote manipulado?		
5.27	E	INF	Por quanto tempo as amostras de referência são mantidas em arquivo?		
5.28	E	INF	A farmácia manipula produtos para serem dispensados em outro estabelecimento da empresa?		
5.29	E	INF	A farmácia dispensa produtos manipulados em outros estabelecimentos da empresa?		
<b>6. MANIPULAÇÃO DE SÓLIDOS:</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>

6.1	O	R	Existe local exclusivo para manipulação de pós?		
6.2	O	R	O local é condizente com o volume de operações?		
6.3	O	R	O local está limpo?		
6.4	O	R	Existe procedimento de limpeza?		
6.5	O	N	Existem sistemas de exaustão de pó ou capelas restritivas?		
6.6	O	N	São utilizados equipamentos de proteção individual (máscaras, luvas, gorros)?		
6.7	O	N	O pessoal encontra-se adequadamente uniformizado?		
6.8	O	N	Existem procedimentos para a manipulação de sólidos?		
6.9	O	N	A sensibilidade da balança é compatível com a quantidade a ser pesada?		
6.10	O	N	Os materiais para pesagem e medidas (recipientes, espátulas, pipetas e outros) estão limpos?		
6.11	O	R	Após a pesagem e /ou medida, os materiais são etiquetados imediatamente, quando for o caso, a fim de evitar trocas?		
6.12	O	INF	Os recipientes utilizados na pesagem/medida das substâncias são reutilizados para outras pesagens?		
6.13	O	N	No caso de serem reutilizados, são limpos adequadamente?		
6.14	O	INF	Existe local específico para encapsular/comprimir?		
6.15	O	N	Todos os equipamentos estão dispostos de maneira a evitar a contaminação cruzada?		
6.16	O	R	Existe procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?		
6.17	O	N	Existe limpeza adequada dos equipamentos?		
6.18	O	N	O produto manipulado é imediatamente identificado?		
6.19	Observações:				
<b>7. MANIPULAÇÃO DE LÍQUIDOS E SEMI-SÓLIDOS:</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
7.1	O	R	Existe local apropriado para a manipulação de líquidos e semi-sólidos?		
7.2	O	R	O local é condizente com o volume de operações?		
7.3	O	R	O local está limpo?		
7.4	O	R	Existe procedimento escrito de limpeza?		
7.5	O	R	Existem procedimentos para a manipulação de líquidos e semi-sólidos?		
7.6	O	N	São utilizados equipamentos de proteção individual (máscaras, luvas, gorros e outros)?		
7.7	O	N	O pessoal encontra-se adequadamente uniformizado?		
7.8	O	N	Os materiais para pesagem e medidas (recipientes, espátulas, pipetas e outros) estão limpos?		
7.9	O	R	Após a pesagem e /ou medida, os materiais são etiquetados imediatamente, quando for o caso, a fim de evitar trocas?		
7.10	O	INF	Os recipientes utilizados na pesagem/medida das substâncias são reutilizados para outras pesagens?		
7.11	O	N	No caso de serem reutilizados são limpos adequadamente?		
7.12	O	N	A manipulação é realizada de forma a evitar mistura ou contaminação cruzada, quando são manipulados simultaneamente fórmulas diferentes?		
7.13	O	R	Existe procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?		

7.14	<input type="radio"/>	N	O produto manipulado é imediatamente identificado?		
7.15	Observações:				
<b>9. MANIPULAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A REGIME ESPECIAL DE CONTROLE</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
9.1	<input type="radio"/>	inf	A farmácia manipula e dispensa fórmulas contendo substâncias sujeitas a controle especial?		
9.2	<input type="radio"/>	I	Possui Autorização Especial emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária?		
9.3	Observações				
<b>10. MANIPULAÇÃO DE PREPARAÇÕES HOMEOPÁTICAS</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
10.1	<input type="radio"/>	I	Existe área específica e segregada para manipulação de preparações homeopáticas?		
10.2	<input type="radio"/>	N	A área destinada a manipulação de preparações homeopática é adequada para esta finalidade?		
10.3	<input type="radio"/>	N	A área está limpa?		
10.4	<input type="radio"/>	R	Existe procedimento de limpeza?		
10.5	<input type="radio"/>	N	Na limpeza desta área são utilizados produtos que não deixam resíduos e odores?		
10.6	<input type="radio"/>	N	O pessoal encontra-se adequadamente uniformizado?		
10.6.1	<input type="radio"/>	N	Os funcionários estão orientados a não estarem odorizados?		
10.7	<input type="radio"/>	N	Existem equipamentos de proteção individual (máscara, gorros, luvas)?		
10.8	<input type="radio"/>	R	Existem procedimentos para orientar a manipulação das formas farmacêuticas?		
10.9	<input type="radio"/>	N	A balança é de uso exclusivo para esta área?		
10.10	<input type="radio"/>	N	A sensibilidade das balanças é compatível com a quantidade a ser pesada?		
10.11	<input type="radio"/>	N	É efetuado ajuste e calibração periódica das balanças?		
10.12	<input type="radio"/>	R	Existem registros?		
10.13	<input type="radio"/>	N	Existe vidraria para medição volumétrica adequada e suficiente para as preparações?		
10.14	<input type="radio"/>	N	Os utensílios para pesagem e medida (recipientes, espátulas, pipetas e outros) estão limpos?		
10.15	<input type="radio"/>	INF	Os recipientes utilizados na pesagem ou medida das substâncias são reutilizados?		
10.16	<input type="radio"/>	N	Se reutilizados são limpos adequadamente?		
10.17	<input type="radio"/>	R	Existem procedimentos para limpeza e inativação dos recipientes?		
10.18	<input type="radio"/>	R	Existem registros?		
10.19	<input type="radio"/>	N	Os materiais limpos são estocados de maneira a preservar a sua higiene e inativação?		
10.20	<input type="radio"/>	R	Existem recipientes para lixo com tampa e pedal e estão devidamente identificados?		

# GUIA DE VERIFICAÇÃO E ENTREVISTA EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

10.21	O	R	A iluminação do local é adequada e suficiente ?		
10.22		R	A ventilação do local é adequada e suficiente?		
10.24	O	R	O local está em bom estado de conservação, quanto às paredes, teto e piso e são de materiais laváveis?		
10.32	O	R	Existem procedimentos adequados de manipulação para evitar misturas dos produtos ou das preparações, quando são manipulados simultaneamente?		
10.33	E	N	Estes procedimentos são seguidos?		
10.34	O	R	Existe procedimento de higienização das mãos?		
10.35	O	N	O armazenamento das matrizes e dos pontos de partidas é feito em local adequado?		
<b>11. ENVASE, ROTULAGEM E EMBALAGEM</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
11.1	O	N	Existe procedimento escrito para evitar a troca de rótulos /embalagens ?		
11.2	O	N	Os rótulos apresentam todas as informações exigidas por este Regulamento?		
11.3	O	R	Os recipientes usados no envase do produto garantem a estabilidade físico-química?		
11.4	Observações:				
<b>12. CONSERVAÇÃO, TRANSPORTE E DISPENSAÇÃO:</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
12.1	O	R	O local de conservação e dispensação dos produtos manipulados e fracionados está limpo?		
12.2	O	N	Os produtos manipulados estão armazenados ao abrigo da luz direta, sem poeira, protegidos de temperatura e umidade excessivas?		
12.3	O	I	Os produtos estão dentro do prazo de validade?		
12.4	O	I	Os medicamentos sujeitos ao controle especial estão guardados em local com chave ou outro dispositivo?		
12.5	O	N	Os produtos prontos para serem entregues aos pacientes estão devidamente identificados e guardados de forma a oferecer segurança?		
12.6	Observações:				
<b>13. GARANTIA DA QUALIDADE:</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
13.1.	O	N	A empresa possui Manual de Boas Práticas de Manipulação?		
13.2	E	INF	A farmácia possui um sistema de Garantia da Qualidade implantado, com base nas diretrizes deste Regulamento Técnico e seus Anexos ?		
13.3	O	N	Existem procedimentos escritos para todas as operações da manipulação e de controle da qualidade das preparações?		
13.4	O	N	A documentação existente possibilita o rastreamento para investigação de qualquer suspeita de desvio de Qualidade das preparações?		
13.5	O	R	Existem registros de reclamações referentes a desvios de qualidade das preparações?		
13.6	O	N	Existem registros das investigações e correções, bem como das		

			ações corretivas?		
13.7	O	INF	As conclusões das investigações são transmitidas por escrito ao reclamante?		
13.8	O	R	A documentação referente à manipulação de fórmulas é arquivada, conforme recomendado por este Regulamento Técnico e seus Anexos?		
13.9	O	N	Estão definidos os prazos de validade para as preparações manipuladas?		
13.9.1	E	INF	Como é feita a determinação do prazo de validade para preparações manipuladas?		
13.10	O	N	Existem registros?		
13.11	E	R	Existe um programa de treinamento inicial e contínuo para todos os funcionários?		
13.12	O	R	Existem registros?		
13.13	E	INF	Com que frequência?		
13.14	E	R	São realizadas auto-inspeções?		
13.15	E	INF	Com que frequência?		
13.16	O	R	Existem registros?		
13.17	Observações:				
<b>14. CONTROLE DE QUALIDADE:</b>				<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
14.1	O	I	Existe área ou local para as atividades de Controle de Qualidade na empresa?		
14.2	E	N	O Controle de Qualidade possui pessoal técnico qualificado para exercer as funções ?		
14.3	O	N	O Controle de Qualidade está equipado com aparelhos adequados para executar as análises necessárias?		
14.4	O	INF	Quais são os equipamentos e aparelhos existentes? _____ _____ _____		
14.5	E	R	Existe programa de limpeza e manutenção periódica de equipamentos e aparelhos?		
14.6	O	R	Os equipamentos e aparelhos estão instalados de maneira adequada para o seu correto funcionamento?		
14.7	O	R	A verificação dos equipamentos é feita por pessoal treinado, do próprio estabelecimento, empregando procedimento escrito?		
14.8	E	N	Os equipamentos e aparelhos são calibrados?		
14.9	E	INF	Com que frequência?		
14.10	O	R	Existem registros?		
14.11	E	R	A calibração dos equipamentos é executada por pessoal capacitado, utilizando padrões rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração?		
14.12	O	R	Existem registros?		
14.13	O	R	Existem procedimentos operacionais escritos para o setor?		
14.14	E	INF	A empresa realiza ensaios específicos com terceiros?		
14.15	E	INF	Quais?		
14.16	E	INF	Com quem ?		
14.17	O	N	O controle da qualidade dispõe de especificações escritas para		



**APÊNDICE 2**



**Carta de Apresentação**

## CARTA DE APRESENTAÇÃO

Belo Horizonte, março de 2007.

O objetivo desta carta é tecer uma breve justificativa do presente trabalho, bem como esclarecer alguns pontos de extrema importância para a que a sua participação ocorra dentro de um processo de total transparência e respeito aos princípios éticos e científicos.

O setor magistral brasileiro vem sendo alvo de constantes mudanças e de novas regulamentações nos últimos anos (RDC 33/2000, RDC 214/2006). Aliado a isto, a carência de dados sobre a real situação do segmento, quanto a sua adequação às exigências sanitárias vigentes é fato incontestável. Atualmente verificam-se apenas algumas notícias veiculadas pela ANVISA de inspeções focais.

A Faculdade de Farmácia da UFMG, na qualidade de instituição de pesquisa idônea, através deste trabalho propõe uma verificação na atual situação das farmácias com manipulação do Estado do Espírito Santo, aproveitando o momento de transição entre duas regulamentações de alta complexidade que regulam o setor. À luz dos fatos buscará ainda discutir o grau de adequação do mercado às normas, sinalizando caminhos para que o setor busque sua melhoria constante.

**DEVE FICAR BEM CLARO E EVIDENTE QUE TAIS VERIFICAÇÕES NÃO POSSUEM CARÁTER FISCAL**, portanto, não são inspeções sanitárias. Seu objetivo é simplesmente fazer um levantamento das condições observadas nas empresas, onde todas as informações coletadas serão tratadas com total sigilo e anonimato.

Os pesquisadores envolvidos neste trabalho colocam-se desde já à disposição para todo e qualquer esclarecimento que se faça necessário ao seu entendimento, e ficam na expectativa do seu aceite, que será de grande valia na construção de um conhecimento legítimo e valioso para a ciência.

Atenciosamente,

---

Prof. Dr. Edson Perini  
Orientador

---

Prof. Dr. Gerson Antônio  
Pianetti  
Coorientador

---

Giovanni Margotto  
Bertollo  
Mestrando

### **APÊNDICE 3**



**Documentação solicitada na  
verificação e entrevista das  
farmácias participantes da pesquisa.**

## **Documentação solicitada na Verificação/Entrevista das farmácias participantes da pesquisa – “O Processo Magistral de Medicamentos em Farmácias com Manipulação do Estado do Espírito Santo em Cumprimento à Legislação Específica do Setor”**

*Nota: Esta lista tem apenas o intuito de informar aos participantes da pesquisa, os documentos que serão solicitados/verificados durante a visita e com isso reduzir o tempo gasto na sua realização. Caso a empresa não disponibilize de alguns desses documentos, ou não tenha conseguido disponibilizá-los a tempo para a visita, isto não gerará nenhum problema ou limitação na condução das atividades. Portanto, tem por objetivo apenas otimizar o processo.*

- Alvará sanitário ou protocolo,
- Autorização de funcionamento da anvisa (afe),
- Autorização especial da anvisa (ae),
- Certidão de regularidade técnica emitida pelo conselho regional de farmácia ou protocolo (crt)
- Certificado de desinsetização e desratização,
- Certificados de análise emitidos pelo estabelecimento,
- Certificados de análises expedidos pelos fornecedores/fabricantes das matérias-primas,
- Certificados de análises físico-químicas e microbiológicas para a água potável e purificada,
- Certificados de análises microbiológicas das matrizes homeopáticas em estoque (por amostragem representativa)
- Contrato formal entre a farmácia e laboratórios de controle de qualidade,
- Ficha de pesagem,
- Fichas ou algo similar que contenha as especificações para as matérias-primas e embalagens,
- Licença de funcionamento ou protocolo,
- Livro de receituário com as informações referentes a cada medicamento manipulado (pode ser informatizado),
- Manual de boas práticas de manipulação,
- Métodos analíticos para o processamento das análises realizadas pelo estabelecimento.
- Ordem de manipulação específica das preparações do estoque mínimo,

- Pop(s) adequados para evitar a mistura de produtos ou preparações quando manipulados simultaneamente,
- Pop(s) de limpeza e inativação dos recipientes,
- Pop(s) de limpeza do setor de homeopatia,
- Pop(s) de limpeza do setor de líquidos e semi-sólidos,
- Pop(s) de todas as operações da manipulação e de controle da qualidade das preparações,
- Pop(s) do setor de armazenagem,
- Pop(s) e registro de manutenção e limpeza do equipamento de purificação de água,
- Pop(s) para a limpeza do setor de sólidos,
- Pop(s) para a manipulação de fórmulas magistrais e oficinais,
- Pop(s) para a realização de ensaios para o controle em processo dos lotes do estoque mínimo,
- Pop(s) para avaliação farmacêutica da prescrição,
- Pop(s) para evitar a troca de rótulos/embalagens,
- Pop(s) para evitar contaminação cruzada no setor de líquidos e semi-sólidos,
- Pop(s) para evitar contaminação cruzada no setor de sólidos,
- Pop(s) para limpeza da caixa d'água,
- Pop(s) para manipulação de formas homeopáticas,
- Pop(s) para manipulação de líquidos e semi-sólidos,
- Pop(s) para manipulação de sólidos,
- Pop(s) para o setor de controle de qualidade,
- Pop(s) para paramentação e higienização das mãos e antebraços antes do início da manipulação,
- Pop(s) para verificação dos equipamentos do controle de qualidade,
- Procedimento escrito para acesso de pessoas estranhas à área de manipulação,
- Procedimento escrito para o caso de matérias-primas vencidas,
- Procedimento para definição das condições de temperatura e umidade adotadas no armazenamento,

- Procedimento para o destino de medicamentos manipulados com o prazo de validade expirado
- Procedimento para orientação aos funcionários quanto ao uso, manutenção, conservação e descarte dos epi's.
- Procedimento para recebimento das matérias-primas e materiais de embalagem,
- Protocolo ou ordem de manipulação,
- Registro da limpeza e inativação dos recipientes,
- Registro de ajuste e calibração das balanças do setor,
- Registro de ajuste e calibração das balanças,
- Registro de auto-inspeções,
- Registro de calibração dos equipamentos do controle de qualidade,
- Registro de controle em processo dos lotes de estoque mínimo,
- Registro de destino das matérias-primas vencidas,
- Registro de investigações e/ou ações corretivas dos desvios encontrados,
- Registro de limpeza de caixa d'água,
- Registro de matérias-primas e/ou embalagens não aprovadas e segregadas para serem descartadas, devolvidas ou destruídas,
- Registro de recebimento de matérias-primas e materiais de embalagem,
- Registro de reclamações de desvios de qualidade das preparações,
- Registro de regeneração de colunas deionizadoras,
- Registro de temperatura do refrigerador de matérias-primas,
- Registro de temperatura e tempo do processo de inativação dos recipientes, utensílios e acessórios utilizados nas preparações homeopáticas,
- Registro de temperatura e umidade no local de armazenagem,
- Registro de treinamento dos funcionários,
- Registro de um programa de treinamento inicial e contínuo para todos os funcionários,

- Registro do destino de medicamentos manipulados com o prazo de validade expirado
- Registro dos cálculos necessários à manipulação da preparação,
- Registro para a determinação do prazo de validade das preparações manipuladas,
- Resposta por escrito da reclamação aos clientes,
- Rotinas escritas de limpeza e desinfecção,
- Rótulos

**APÊNDICE 4**



**Termo de Consentimento Livre e  
Esclarecido.**

# TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta Empresa está sendo convidada para participar da pesquisa "**Verificação do Processo Magistral através da Legislação Específica do Setor, Realizada em Farmácias de Manipulação no Estado do Espírito Santo**". Ela foi selecionada por um método de amostragem aleatória simples e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Esta recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador, com a UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais, ou a ANFARMAG.

O objetivo deste é fazer um estudo do setor magistral no Estado do Espírito Santo quanto ao seu grau de adequação à legislação específica, analisando a atual situação após decorridos mais de seis anos da sua implantação (RDC 33/2000-ANVISA).

Sua participação nesta pesquisa consistirá em dar permissão para que o pesquisador faça uma verificação na empresa e também responder a alguns questionamentos, através dos quais será preenchido um relatório intitulado de "Guia de Verificação e Entrevista".

Os riscos relacionados com a participação da empresa são nulos, visto que todas as informações ali tomadas serão tratadas com o mais elevado rigor no seu sigilo e anonimato.

A participação da empresa não trará benefícios isolados. Os pesquisadores acreditam que o trabalho pode reforçar as discussões que se processam no país para a evolução da qualidade dos serviços prestados pelo setor.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a participação da empresa. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador: Giovanni Margotto Bertollo – Ass.: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua Moacir Avidos, 247/302, Praia do Canto. Vitória-ES. CEP 29057-230. Tels: (27) 3325-1255 e (27) 9975-0776. email: giovanni@essenciamanipulacao.com.br.

Orientador: Prof. Dr. Edson Perini – Depto. Farmácia Social. Faculdade de Farmácia/UFMG. Campus Pampulha. Tel (31) 3499-6856. Email: eperini@ufmg.br.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios desta pesquisa e concordo em permitir a participação da empresa \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ e para tal assino este termo de compromisso como representante legal da mesma.

Representante Legal: \_\_\_\_\_

Ass.: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_.

**APÊNDICE 5**

**Tabela com os dados das amostras dos medicamentos magistrais analisados.**

	MUNICÍPIO	Nº REGISTRO (LOTE)	VALIDADE	PREÇO DE VENDA
1.	Alegre	20027637/1	23.05.09	R\$ 23,75
2.	Aracruz	179075/1	23.03.09	R\$ 35,00
3.	Baixo Guandu	87840	23.03.09	R\$ 20,60
4.	Barra de São Francisco	243010/1	23.03.09	R\$ 19,71
5.	Cachoeiro de Itapemirim	076699	04.04.09	R\$ 37,71
6.	Cachoeiro de Itapemirim	17017/1	04.04.09	R\$ 23,22
7.	Cachoeiro do Itapemirim	481653	04.04.09	R\$ 26,80
8.	Cachoeiro do Itapemirim	12676	05.04.09	R\$ 35,00
9.	Cachoeiro do Itapemirim	569263	05.04.09	R\$ 19,20
10.	Cariacica	280580/1	01.12.08	R\$ 28,00
11.	Castelo	328124/1	24.05.09	R\$ 20,00
12.	Colatina	317792	23.03.09	R\$ 36,00
13.	Domingos Martins	10023661/1	23.04.09	R\$ 40,30
14.	Guarapari	113069544/1	22.01.09	R\$ 36,75
15.	Guarapari	20095231/1	22.01.09	R\$ 33,75
16.	Guarapari	79291/1	21.01.09	R\$ 25,00
17.	Guarapari	30033462/1	26.01.09	R\$ 24,30
18.	Linhares	10708394/1	11.04.09	R\$ 37,75
19.	Linhares	159808	12.04.09	R\$ 44,90
20.	Marataízes	75917	23.05.09	R\$ 28,00
21.	Marechal Floriano	143874	27.01.09	R\$ 40,60
22.	Marilândia	61540	23.03.09	R\$ 50,00
23.	Muniz Freire	106944	23.05.09	R\$ 14,00
24.	Pinheiros	10007142	12.04.09	R\$ 32,30
25.	São Mateus	283008	12.04.09	R\$ 42,00
26.	Vargem Alta	29641/1	24.05.09	R\$ 17,40
27.	Venda Nova do imigrante*	113339	29.10.08	R\$ 23,00
28.	Vila Velha	312572	01.09	R\$ 31,14
29.	Vila Velha	75937/1	21.01.09	R\$ 27,00
30.	Vila Velha	114994/1	21.01.09	R\$ 36,00
31.	Vila Velha	10129465/1	21.01.09	R\$ 23,40
32.	Vila Velha	30072056/1	01.12.08	R\$ 51,00
33.	Vila Velha	496186	30.11.08	R\$ 36,00
34.	Vitória	2584	25.01.09	R\$ 41,60
35.	Vitória	61829/1	21.01.09	R\$ 31,23
36.	Vitória	1000295684	02.10.08	R\$ 30,00
37.	Vitória	500143686/1	01.11.08	R\$ 42,26
38.	Vitória	104649421	02.10.08	R\$ 35,00
39.	Vitória	102328441	01.12.08	R\$ 49,00
40.	Vitória*	200014545/1	02.09.08	R\$ 27,48
41.	Vitória	82870/1	01.12.08	R\$ 40,50
42.	Vitória	510888279/1	02.10.08	R\$ 31,30

\*Medicamentos contendo 90 cápsulas

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)