



Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011

Rudy Bonfílio^{1,*}; Olímpia Maria Martins Santos¹; Zuleica Raquel de Novaes¹; Audrei Nunes Fernandes Matinatti¹; Magali Benjamim de Araújo¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, Brasil.

RESUMO

O setor magistral promove o acesso da população a medicamentos essenciais e fornece produtos individualizados. Entretanto, a qualidade dos medicamentos manipulados no Brasil é frequentemente questionada, apesar de existirem poucos dados científicos abrangentes sobre a qualidade destes produtos. O objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento de análises físico-químicas e microbiológicas realizadas em 2347 amostras de produtos manipulados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, em 117 diferentes farmácias de 49 municípios brasileiros. Os municípios selecionados foram todos aqueles que possuem farmácias conveniadas ao laboratório que realizou o estudo. Das amostras analisadas, 21,4% apresentaram não conformidades físico-químicas, sendo que vários hormônios e antibióticos foram reprovados. Com relação aos ensaios microbiológicos, 0,96% das bases galênicas e 0,20% dos produtos acabados analisados apresentaram não conformidades, sendo identificados micro-organismos patogênicos nestes produtos. Apesar das exigências cada vez maiores das autoridades sanitárias em relação a produtos manipulados, com base nestes resultados, nós chamamos atenção quanto à qualidade destes produtos.

Palavras-chave: Manipulação de medicamentos. Controle de Qualidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

INTRODUÇÃO

As farmácias de manipulação representam cerca de 10% de todo o mercado brasileiro de medicamentos (Pereira & Servilieri, 2005). Nestes estabelecimentos, o profissional farmacêutico desempenha um grande papel na prestação de diversos serviços de saúde de relevante importância, obedecendo à legislação vigente (Bonfílio et al., 2010).

Os medicamentos manipulados apresentam baixo custo (Rezende et al., 2003), o que torna este segmento

uma importante ferramenta dentro da Política Nacional de Medicamentos (PNM), que tem como objetivos garantir o acesso da população carente a medicamentos essenciais (Brasil, 2001). Além disso, a manipulação apresenta outras vantagens, como a individualização de doses e escolha da melhor forma farmacêutica a ser administrada (manipulação de xaropes para idosos e crianças que têm dificuldade de ingerir comprimidos, por exemplo). Produtos manipulados também evitam desperdícios e diminuem a automedicação, pois são manipulados na quantidade necessária para o uso. Também podem ser prescritos para evitar algum tipo de excipiente que cause reações alérgicas em determinado paciente.

O setor magistral tem passado por profundas transformações, visando atender as crescentes exigências de qualidade, com relação ao fármaco, à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade (Almeida & Nascimento Filho, 2011). Os requisitos mínimos para a manipulação de medicamentos são estabelecidos pelas Resoluções (RDCs) 67 e 87, nas quais são abrangidas questões relacionadas às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, controle de qualidade, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários (Brasil, 2007; Brasil, 2008).

Apesar da evidente importância deste setor e das exigências cada vez maiores por parte das autoridades sanitárias com relação à qualidade dos produtos manipulados, a qualidade destes vem sendo criticada duramente por diversos setores, os quais levantam questionamentos a respeito da impossibilidade da análise final do produto e da associação de fármacos sem estudos de estabilidade e de eficácia clínica. Outro aspecto que gera preocupações com relação a estes produtos, são exemplos de alguns casos relatados de óbito, devido ao uso de medicamentos magistrais sem o devido estudo prévio (Almeida & Nascimento Filho, 2011; Anvisa, 2005).

O maior obstáculo do setor magistral é a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de um controle de qualidade rígido das matérias-primas e produtos acabados, ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade (Ferreira, 2008). A falta de informação a respeito do controle de qualidade dos medicamentos manipulados levou a Sociedade Brasileira de Cardiologia a não recomendar o uso dos anti-hipertensivos manipulados (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006).

Autor correspondente: Rudy Bonfílio - Centro de Equivalência Farmacêutica do Núcleo Controle de Qualidade (EQFAR/NCQ) - Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - MG - e-mail: rudybonfilio@yahoo.com.br

Apesar da relevância deste assunto, uma revisão da literatura revela que existem poucos artigos científicos abrangentes que descrevam a avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos manipulados no Brasil e em outros países (Bugno et al., 2005; Andrade et al., 2005; Ashour et al., 2007; Medeiros et al., 2007; Markman et al., 2010). Sendo assim, o objetivo deste trabalho é fazer um levantamento sobre as análises físico-químicas e microbiológicas realizadas por um laboratório credenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2347 amostras de produtos manipulados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

As amostras utilizadas neste estudo foram adquiridas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, em 117 diferentes farmácias de manipulação. Foram selecionadas todas as farmácias conveniadas ao laboratório que realizou o estudo, as quais estão localizadas em sua grande maioria no Estado de Minas Gerais. Entretanto, 13 farmácias localizadas no Estado de São Paulo e uma localizada em Mato Grosso também forneceram amostras para este estudo. Todas as amostras enviadas no período descrito foram analisadas e incluídas no estudo. As análises foram realizadas em um laboratório de controle de qualidade acreditado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para estudos analíticos de fármacos e medicamentos. O laboratório, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS), está localizado na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

As análises físico-químicas foram realizadas em 1006 amostras de produtos acabados. A maioria das amostras analisadas foram cápsulas gelatinosas duras. Porém, alguns produtos nas formas farmacêuticas de soluções, cremes, xampus e xaropes também foram analisados quanto aos aspectos físico-químicos. As amostras em estudo foram codificadas utilizando três letras e estão descritas a seguir: acetato de medroxiprogesterona (MED), aciclovir (ACI), ácido acetilsalicílico (AAS), ácido ascórbico (ASC), alopurinol (ALO), amoxicilina triidratada (AMO), atenolol (ATE), bromazepam (BRO), cafeína (CAF), captopril (CAP), carbonato de cálcio (CAR), cefalexina (CEF), cetoconazol (CET), cetoprofeno (CTO), cimetidina (CIM), cinarizina (CIN), claritromicina (CLA), clordiazepóxido (CDZ), cloridrato de amiodarona (AMI), cloridrato de amitriptilina (AMT), cloridrato de anfepramona (ANF), cloridrato de ciprofloxacino (CIP), cloridrato de diltiazem (DIL), cloridrato de fluoxetina (FLU), cloridrato de hidroxizina (HDZ), cloridrato de metformina (MTF), cloridrato de piridoxina (PIR), cloridrato de propranolol (PRO), cloridrato de ranitidina (RAN), cloridrato de sertralina (SER), cloridrato de tetraciclina (TET), clortalidona (CLO), dapsona (DAP), diazepam (DIA), diclofenaco de potássio (DDP), diclofenaco de sódio (DDS), difosfato de cloroquina (DCL), dipirona (DIP), espironolactona (ESP), famotidina (FAM), finasterida (FIN), fluconazol (FCZ), flutamida (FLT), furosemida (FUR), ginkgo biloba (GIN), glibenclamida (GLI),

hidroclorotiazida (HID), hidroquinona (HDQ), ibuprofeno (IBU), indometacina (IND), ipeca (IPE), itraconazol (ITR), levotiroxina (LEV), liotironina (LIO) sódica, lisinopril (LIS), losartana (LOS), maleato de enalapril (ENA), meloxicam (MEL), metildopa (MTD), metotrexato (MET), metronidazol (MTZ), minoxidil (MIN), naproxeno (NAP), nifedipino (NIF), nimesulida (NIM), norfloxacinol (NOR), nortriptilina (NTL), omeprazol (OME), paracetamol (PAR), piroxicam (PRX), prednisona (PRE), sinvastatina (SIN) sulfadiazina de prata (SDZ), sulfeto de selênio (SDS), valerato de estradiol (EST) e verapamil (VER).

As análises microbiológicas foram realizadas em produtos não estéreis, (classificados como preparações aquosas para uso oral ou preparações não aquosas para uso oral) e em bases galênicas. Bases galênicas são definidas pela ANVISA como preparações compostas de uma ou mais matérias-primas, com fórmula definida, destinadas a ser utilizada como veículo/excipientes de preparações farmacêuticas (Brasil, 2007). As bases galênicas, portanto, não contém ativo. Já os produtos acabados são produtos manipulados que contém um ou mais princípios ativos.

Nas análises microbiológicas, foram avaliadas 836 amostras de bases galênicas e 505 amostras de produtos acabados, totalizando 1341 análises. Os tipos de bases galênicas e produtos acabados analisados foram: bases, condicionadores, cremes, cremes dentais, extratos, filtros solares, fitoterápicos, géis, loções, pomadas, sabonetes líquidos, suspensões, xampus e xaropes.

Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos: cromatógrafo a líquido Shimadzu®, série LC-10A (Quioto, Quioto, Japão), com injetor manual 7725i e alça de amostragem de 20 µL (Rheodyne®, Rohnert Park, Califórnia, EUA), detector SPD-10AVP (Quioto, Quioto, Japão), válvula FCV-10ALVP (Quioto, Quioto, Japão), forno de coluna CTO-10AVP (Quioto, Quioto, Japão) e controlador SCL-10Avp (Quioto, Quioto, Japão); coluna cromatográfica Thermo Scientific® C8, com 15 cm de comprimento, 4,6 mm de diâmetro interno e 5 µm de tamanho de partícula (Barrington, Illinois, EUA); coluna cromatográfica Thermo Scientific® C18, com 25 cm de comprimento, 4,0 mm de diâmetro interno e 5 µm de tamanho de partícula (Barrington, Illinois, EUA); aparelho de dissolução Electrolab®, modelo TDT-08L (Mumbai, Maharashtra, Índia); espectrofotômetro UV/Vis Shimadzu®, modelo UV-1601 PC (Quioto, Quioto, Japão); medidor de pH Marconi®, modelo PA 200 (Piracicaba, Brasil); desintegrador Nova Ética®, modelo 301-3 (São Paulo, São Paulo, Brasil); balança analítica Marte®, modelo AY 220 (São Paulo, São Paulo, Brasil); balança analítica Acculab®, modelo ALC 210.4 (São Paulo, São Paulo, Brasil); balança de topo Acculab®, modelo VIC 303 (São Paulo, São Paulo, Brasil); sistema de purificação de água Millipore®, modelo Direct-Q® 5 (São Paulo, São Paulo, Brasil); sistema purificador de água Gehaka®, modelo osmose reversa 10 LTH (São Paulo, São Paulo, Brasil), aparelho de ultrassom Unique®, modelo USC 2800A (Indaiatuba, São Paulo, Brasil); Bomba à vácuo Logen Scientific®, modelo 131 R (São Paulo, São Paulo, Brasil); estufa de secagem Quimis®, modelo Q317M-42 (Diadema, São Paulo, Brasil); estufa

de secagem Quimis[®], modelo Q317M-43 (Diadema, São Paulo, Brasil); banho-maria Nova Técnica[®], modelo NT-265 (São Paulo, São Paulo, Brasil); estufa fúngica Tecnal[®], modelo TE-381 (Piracicaba, São Paulo, Brasil); estufa bacteriológica Quimis[®], modelo Q316M-4 (Diadema, São Paulo, Brasil); estufa bacteriológica Solab[®], modelo SL 101 (Piracicaba, São Paulo, Brasil); refrigerador Consul[®], modelo compacto 50 (Joinville, Santa Catarina, Brasil); refrigerador Electrolux[®], modelo R 360 (Curitiba, Paraná, Brasil); microscópio Micronal[®], modelo Olympus[®] (São Paulo, São Paulo, Brasil); contador de colônias Phoenix[®], modelo CP 600 (Araraquara, São Paulo, Brasil); capela de fluxo laminar Labconco[®] (Kansas, Missouri, Brasil); autoclave vertical Fabbe[®], modelo 103 (São Paulo, São Paulo, Brasil); autoclave vertical Primatec[®], modelo CS (Itu, São Paulo, Brasil); autoclave phoenix[®], modelo AB 25 (São Paulo, São Paulo, Brasil).

Análises físico-químicas

As seguintes análises físico-químicas foram realizadas nas cápsulas gelatinosas duras: aspecto, peso médio, desintegração, identificação, doseamento, uniformidade de doses unitárias e dissolução. Os ensaios de dissolução foram aplicados somente às cápsulas gelatinosas duras contendo hormônios, antibióticos ou citostáticos, de acordo com o estabelecido nas RDCs 67 e 87 (Brasil, 2007; Brasil, 2008).

Nas soluções, cremes, xampus e xaropes, as seguintes análises físico-químicas foram realizadas: aspecto, identificação e doseamento.

Aspecto

Os produtos foram observados visualmente quanto à coloração, coloração do pó, presença ou ausência de manchas, presença ou ausência de desintegração parcial (no caso de cápsulas gelatinosas duras) e presença ou ausência de quebra de emulsões (no caso de semisólidos).

Peso médio

Foram pesadas individualmente 20 unidades. Em seguida, o conteúdo de cada unidade foi removido, os invólucros foram adequadamente limpos e pesados. O peso do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, o peso médio do conteúdo foi determinado.

Desintegração

Neste teste, foi utilizado um desintegrador, consistindo de sistema de cestas e tubos, de um recipiente apropriado para o líquido de imersão, de termostato para manter o líquido a temperatura de 37 ± 1 °C e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão. Foram utilizadas seis cápsulas de cada lote no teste, em cada um dos seis tubos da cesta o aparelho foi acionado, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, a menos que outro líquido fosse especificado

na monografia do medicamento. Ao final do intervalo de tempo especificado, o movimento da cesta foi cessado e o material em cada um dos tubos foi observado. O teste foi realizado de acordo com a quinta edição da Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Identificação, doseamento, uniformidade de doses unitárias e dissolução

As análises de identificação, doseamento, uniformidade de doses unitárias e dissolução foram realizadas de acordo com as monografias específicas de cada produto analisado, contidas em uma das seguintes Farmacopeias: Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 1988; Farmacopeia Brasileira, 2010), Farmacopeia dos Estados Unidos (United States Pharmacopeia, 2009; United States Pharmacopeia, 2011), Farmacopeia Britânica (British Pharmacopoeia, 2009) e Farmacopeia Europeia (European Pharmacopoeia, 2008).

Crítérios de aceitação

Os critérios de aceitação utilizados em cada teste físico-químico estão descritos na Tabela 1. Em caso de reprovação de um produto em determinado ensaio, foi realizada uma reanálise antes da reprovação. Em caso de resultados que se contradizem em mais de 2% no valor da resposta, uma terceira análise foi realizada por um diferente analista.

Tabela 1. Critérios de aceitação utilizados em ensaios físico-químicos

| Ensaio | Critério de aceitação |
|---|---|
| Aspecto | O produto deve apresentar coloração de acordo com a estabelecida pelo fabricante e não deve apresentar alteração visual que comprometa a aceitação do produto pelo paciente (cápsulas desintegradas parcialmente ou com manchas, quebra de emulsões de produtos semi-sólidos, etc.) |
| Peso médio (aplicado somente em cápsulas) | $\pm 10,0\%$ em relação ao peso médio, para cápsulas com peso inferior a 300 mg e $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, para cápsulas com peso igual ou superior a 300 mg. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora destes limites, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. |
| Desintegração (aplicado somente em cápsulas) | Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole após 45 minutos de ensaio, ou conforme especificado na monografia do medicamento. |
| Identificação | O produto deve cumprir com o ensaio descrito na monografia do medicamento. |
| Doseamento | O produto deve cumprir com o ensaio descrito na monografia do medicamento. |
| Uniformidade de doses unitárias (aplicado somente em cápsulas) | O produto cumpre o teste se o Valor de Aceitação (calculado de acordo com especificado na Farmacopeia Brasileira, 2010). Este valor não deve ser maior do que 15. |
| Dissolução (aplicado somente em cápsulas contendo hormônios, antibióticos ou citostáticos). | O produto deve cumprir com o ensaio descrito na monografia do medicamento. |

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

Análises microbiológicas

As mesmas análises microbiológicas foram realizadas nas bases galênicas e nos produtos acabados, a saber: contagem total de bactérias aeróbias (ou viáveis), contagem total de fungos e leveduras, e também pesquisa e identificação dos seguintes patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Salmonella* spp e bactérias gram-negativas bile tolerantes.

Preparo das amostras

Porções de 10 g ou 10 mL da mistura de amostra foram adicionadas a 90 mL de solução de água destilada peptona de carne bacteriológica contendo 1% de peptona e 1% de tween 80, no caso de produtos hidrossolúveis. No caso de produtos de natureza lipídica, porções de 10 g ou 10 mL da mistura de amostra foram adicionadas a 90 mL de miristato de isopropila. A partir desta diluição inicial foram executadas diluições decimais seriadas, utilizando o mesmo solvente da primeira diluição.

Contagem total de bactérias aeróbias (ou viáveis) e fungos/leveduras

Foi utilizada a técnica de semeadura em profundidade *Pour Plate*, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010), utilizando ágar Caseína de Soja e ágar Sabouraud-dextrose mantidos a 32,5 +/- 2,5°C para bactérias e 22,5 +/- 2,5 °C para fungos. O número de UFC por grama ou mL do produto foi calculado através da média aritmética das placas de cada meio.

Pesquisa e identificação de patógenos

A pesquisa e identificação de patógenos foi realizada após diluição inicial das amostras em água de peptona, seguido por enriquecimento da diluição em caldo BHI a 32,5 +/- 2,5°C por 48 horas, conforme indicado na Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010). Após período de incubação, observou-se se houve crescimento microbiano. Em caso positivo, foram realizados ensaios de pesquisa e identificação de patógenos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010), abrangendo a pesquisa para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Salmonella* spp e bactérias gram-negativas bile tolerantes. Para confirmação destes ensaios, foram realizadas provas bioquímicas específicas para cada patógeno de acordo com a Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Crítérios de aceitação

Os critérios de aceitação utilizados em cada teste microbiológico estão descritos na Tabela 2. Em caso de reprovação de um produto em determinado ensaio, foi realizada uma reanálise antes da reprovação. Em caso de resultados que se contradizem em mais de 2% no valor da resposta, uma terceira análise foi realizada por um diferente analista.

Tabela 2. Critérios de aceitação utilizados em testes microbiológicos.

| Via de administração | Contagem total (limites) | | Pesquisa de Patógenos |
|--|--------------------------------|-------------------------------|---|
| | Bactérias aeróbias UFC/g ou mL | Fungos/ leveduras UFC/g ou mL | |
| Produtos sintéticos e biológicos | | | |
| Preparação aquosa para uso oral | 10 ² | 10 ¹ | Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g, ou mL. |
| Preparação não aquosa para uso oral | 10 ³ | 10 ² | Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g, ou mL. |
| Preparação para uso retal | 10 ³ | 10 ² | - |
| Preparação uso tópico | 10 ² | 10 ¹ | Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1 g, ou mL. |
| Inalatórios | 10 ² | 10 ¹ | Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e Bactéria Gram negativa bile tolerante ^a em 1 g, ou mL. |
| Preparação vaginal | 10 ² | 10 ¹ | Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i> em 1 g, ou mL. |
| Dispositivo Transdérmico | 10 ² | 10 ¹ | Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> /dispositivo. |
| Produtos de origem vegetal, mineral e/ou animal a | | | |
| Preparação para uso oral contendo matéria-prima de origem natural | 10 ⁴ | 10 ² | Ausência de <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g, ou 10 mL. Limite máximo de 10 ² bactérias Gram negativa bile tolerante b em 1 g, ou mL. |
| Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a quente | 10 ⁷ | 10 ⁴ | Limite máximo de 10 ² <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de 10 ⁴ bactérias Gram negativa bile tolerante b em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g. |
| Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a frio | 10 ⁵ | 10 ³ | Limite máximo de 10 ¹ <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de 10 ³ bactérias Gram negativa bile tolerante b em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g. |
| Extrato seco | 10 ⁴ | 10 ³ | Ausência de <i>Salmonella</i> spp e <i>Escherichia coli</i> em 10 g. |
| Tintura, Extrato fluido | 10 ⁴ | 10 ³ | - |
| Substâncias para uso farmacêutico | | | |
| Matéria-prima, base galênica | 10 ³ | 10 ² | Ausência de <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> spp em 10 g, ou 10mL. |

(^a) para produtos que se enquadrem em mais de uma situação prevalecerão os limites mais restritivos; (^b) outras enterobactérias
Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

RESULTADOS

As amostras analisadas neste trabalho foram fornecidas por 117 diferentes farmácias de manipulação, localizadas em 49 municípios distribuídos em todo o estado de Minas Gerais, seis municípios do estado de São Paulo e um município do estado do Mato Grosso.

Análises físico-químicas

Neste estudo, 1006 amostras de produtos acabados contendo 76 diferentes ingredientes ativos (listados na seção materiais e métodos) foram analisadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011, quanto à qualidade físico-química. Do total de amostras analisadas, 21,4% apresentaram não conformidades em um ou mais ensaios físico-químicos. Portanto, estes produtos foram considerados reprovados quanto aos aspectos físico-químicos. A Tabela 3 mostra os produtos reprovados nestes ensaios.

A observação da Tabela 3 mostra que todos os produtos contendo claritromicina, cloridrato de amiodarona e dipirona foram reprovados no período considerado deste estudo. Além disso, os produtos contendo cloridrato de ciprofloxacino, finasterida, levotiroxina, ácido acetilsalicílico, clordiazepóxido e difosfato de cloroquina apresentaram um índice de reprovação igual ou maior a 50%.

Os tipos de não conformidades encontradas nos 215 produtos reprovados quanto aos aspectos físico-químicos estão demonstrados na Figura 1.

A Figura 1 demonstra que as não conformidades mais frequentes foram encontradas em ensaios de doseamento e uniformidade de doses. Além disso, 14 produtos apresentaram não conformidades nos ensaios de peso médio e dissolução e três produtos não apresentaram o ingrediente ativo que foi declarado no rótulo do medicamento. Vários produtos reprovados apresentaram mais de um tipo de não conformidade, o que justifica um total de 321 não conformidades e 215 reprovações.

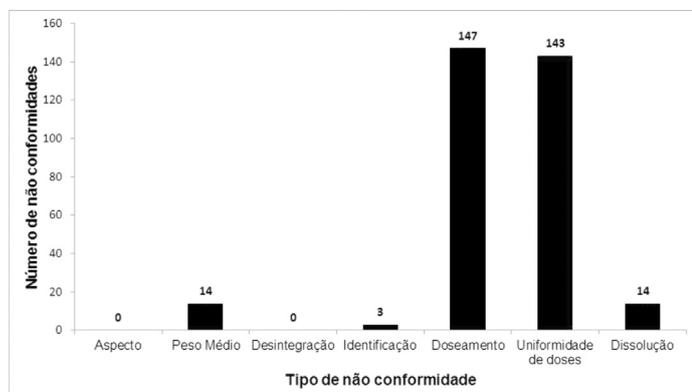


Figura 1. Não conformidades encontradas nos produtos reprovados quanto aos aspectos físico-químicos.

Tabela 3. Produtos farmacêuticos reprovados quanto aos aspectos físico-químicos.

| Princípio ativo contido no produto analisado | Número de produtos analisados | Número de produtos que foram reprovados | Reprovações (%) |
|--|-------------------------------|---|-----------------|
| Claritromicina | 1 | 1 | 100,0 |
| Cloridrato de amiodarona | 1 | 1 | 100,0 |
| Dipirona | 2 | 2 | 100,0 |
| Cloridrato de ciprofloxacino | 6 | 5 | 83,3 |
| Finasterida | 61 | 40 | 65,6 |
| Levotiroxina | 31 | 17 | 54,8 |
| Acido acetilsalicílico | 4 | 2 | 50,0 |
| Clordiazepóxido | 8 | 4 | 50,0 |
| Difosfato de cloroquina | 10 | 5 | 50,0 |
| Valerato de estradiol | 25 | 12 | 48,0 |
| Liotironina sódica | 5 | 2 | 40,0 |
| Meloxicam | 38 | 15 | 39,5 |
| Aciclovir | 8 | 3 | 37,5 |
| Minoxidil | 3 | 1 | 33,3 |
| Sinvastatina | 54 | 15 | 27,8 |
| Prednisona | 33 | 9 | 27,3 |
| Acetato de medroxiprogesterona | 19 | 5 | 26,3 |
| Cloridrato de ranitidina | 31 | 8 | 25,8 |
| Cetoprofeno | 4 | 1 | 25,0 |
| Cloridrato de hidroxizina | 12 | 3 | 25,0 |
| Espirinolactona | 8 | 2 | 25,0 |
| Cloridrato de sertralina | 13 | 3 | 23,1 |
| Diclofenaco de sódio | 9 | 2 | 22,2 |
| Cloridrato de amitriptilina | 5 | 1 | 20,0 |
| Dapsona | 5 | 1 | 20,0 |
| Indometacina | 10 | 2 | 20,0 |
| Lisinopril | 16 | 3 | 18,8 |
| Omeprazol | 52 | 9 | 17,3 |
| Cetoconazol | 12 | 2 | 16,7 |
| Cloridrato de diltiazem | 6 | 1 | 16,7 |
| Nimesulida | 24 | 4 | 16,7 |
| Cefalexina | 20 | 3 | 15,0 |
| Alopurinol | 14 | 2 | 14,3 |
| Cloridrato de piridoxina | 7 | 1 | 14,3 |
| Flutamida | 14 | 2 | 14,3 |
| Norfloxacino | 14 | 2 | 14,3 |
| Bromazepam | 8 | 1 | 12,5 |
| Furosemida | 24 | 3 | 12,5 |
| Metotrexato | 8 | 1 | 12,5 |
| Cloridrato de fluoxetina | 25 | 3 | 12,0 |
| Captopril | 18 | 2 | 11,1 |
| Amoxicilina triidratada | 20 | 2 | 10,0 |
| Hidroclorotiazida | 23 | 2 | 8,7 |
| Atenolol | 35 | 3 | 8,6 |
| Cloridrato de tetraciclina | 12 | 1 | 8,3 |
| Maleato de enalapril | 30 | 2 | 6,7 |
| Famotidina | 16 | 1 | 6,3 |
| Losartana | 32 | 2 | 6,3 |
| Fluconazol | 27 | 1 | 3,7 |

Análises microbiológicas

Bases galênicas

Considerando-se a qualidade microbiológica, 836 amostras de bases galênicas foram analisadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011. Do total de amostras analisadas, somente oito amostras foram reprovadas nestes ensaios (0,96%). A Tabela 4 mostra as bases galênicas reprovadas nos ensaios microbiológicos.

Tabela 4. Bases galênicas reprovadas nos ensaios microbiológicos.

| Produto analisado | Número de produtos analisados | Número de produtos que foram reprovados | Reprovações (%) |
|----------------------|-------------------------------|---|-----------------|
| Base imulsi-fi | 2 | 1 | 50,0 |
| Base de filtro solar | 10 | 1 | 10,0 |
| Aristoflex gel base | 19 | 1 | 5,3 |
| Carbopol | 51 | 1 | 2,0 |
| Base polawax | 53 | 1 | 1,9 |
| Creme lanette | 164 | 3 | 1,8 |

Os tipos de não conformidades encontradas foram: seis amostras apresentaram contagem de bactérias viáveis acima dos limites; uma amostra apresentou contagem de *Escherichia coli* acima dos limites; duas amostras apresentaram contagem de *Pseudomonas aeruginosa* acima dos limites e uma amostra apresentou contagem de *Salmonella spp* acima dos limites. Alguns produtos reprovados apresentaram mais de um tipo de não conformidade, o que justifica um total de dez não conformidades e oito reprovações.

Produtos acabados

Foram analisadas 505 amostras de produtos acabados, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011 quanto à qualidade microbiológica. Somente uma amostra foi reprovada (0,20%). Trata-se do produto Cáscara sagrada (*Rhamnus Purshiana*) que apresentou o teste de contagem total de bactérias viáveis acima da especificação. Esta amostra apresentou um número de unidades formadoras de colônias acima de 100.000 por grama, sendo, portanto, reprovada.

DISCUSSÃO

Análises físico-químicas e microbiológicas são fundamentais para garantir a eficácia, segurança e qualidade de cosméticos e medicamentos manipulados (Andrade et al., 2005; Medeiros et al., 2007).

Nas resoluções RDCs 67 e 87, a ANVISA determina que as farmácias realizem análises, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial, de no mínimo uma fórmula a cada três meses, e que estas análises sejam realizadas preferencialmente em laboratório da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (Brasil, 2007; Brasil, 2008).

Embora possa se verificar nas RDCs 67 e 87 uma preocupação com relação a todas as atividades de manipulação, incluindo o controle de qualidade dos produtos acabados, os ensaios preconizados pelas farmacopeias não são exigidos de todos os lotes produzidos. Isto se torna claro, pois como os medicamentos magistrais, em teoria, devem ser formulados a partir de prescrições individualizadas, torna-se impossível a realização de ensaios físico-químicos e microbiológicos em todos os produtos. Este fator, além da ausência de estudos de eficácia, equivalência farmacêutica, bioequivalência e estabilidade nos produtos manipulados, levantam questionamentos por diversos setores a respeito da qualidade de produtos manipulados (Anvisa, 2005; Bonfílio et al., 2010; Almeida & Nascimento Filho, 2011).

Com base nestas considerações, a fim de se estudar a qualidade dos produtos manipulados, fez-se um levantamento representativo de todo o estado de Minas Gerais de análises físico-químicas e microbiológicas realizadas por um laboratório credenciado pela ANVISA entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011.

Os ensaios físico-químicos mostraram 21,4% de não conformidades nos produtos analisados. Um fator que chamou a atenção é que, dentre os produtos que apresentaram maior índice de reprovação em ensaios físico-químicos, estão incluídos antibacterianos (claritromicina e cloridrato de ciprofloxacino) e hormônios (finasterida, levotiroxina, valerato de estradiol, liotiroxina sódica, prednisona) (Tabela 3).

Medicamentos anti-hipertensivos e anti-inflamatórios também apresentaram altos índices de não conformidades físico-químicas. Isto é extremamente relevante, pois uma não conformidade observada não só em hormônios ou antibacterianos, mas também em qualquer outro medicamento, seja ele de uso contínuo ou não, pode prejudicar a terapia medicamentosa e acarretar em sérios danos à saúde do paciente.

Com relação ao tipo de não conformidade, percebe-se claramente na Figura 1 que o doseamento e a uniformidade de doses, foram os ensaios que detectaram maior número de não conformidades nos produtos analisados. Sabe-se que as etapas de pesagem, mistura de pós e enchimento das cápsulas são críticas para a qualidade de produtos manipulados. Dentre os produtos que apresentaram não conformidades, observou-se que os hormônios apresentaram maiores problemas de dosagem e uniformidade de conteúdo (dados não demonstrados). Isto pode ter ocorrido devido à pequena quantidade de princípios ativos que é utilizada na manipulação de hormônios, o que certamente aumenta a probabilidade de erros nas etapas de pesagem, mistura de pós e enchimento das cápsulas. Portanto, estes procedimentos devem ser executados com extrema atenção nas farmácias de manipulação e, se possível, controlados e validados.

Além disso, três medicamentos não continham o ativo declarado, podendo causar toxicidade em caso de troca, ou ineficácia terapêutica em caso de ausência de fármaco. Em ambos os casos pode haver comprometimento da saúde dos pacientes que necessitam da terapia. Portanto, medidas de controle que evitem tais ocorrências devem ser implementadas. Um dado que evidencia a importância da qualidade de medicamentos manipulados, principalmente os de baixo índice terapêutico, como digitálicos,

psicotrópicos e hormônios, é que foram descritos casos de intoxicação medicamentosa e reações adversas por digitálicos, benzodiazepínicos, levotiroxina, clonidina, colchicina, entre outros (Fiocruz, 2005).

Os dados de análises físico-químicas levantados neste estudo são de difícil comparação com outros relatos da literatura, pois não foram encontrados estudos com uma população amostral de tal magnitude deste trabalho.

Entretanto, alguns estudos em um número menor de amostras também mostram um alto índice de não conformidades físico-químicas em produtos manipulados. Markman et al. (2010) avaliaram 18 amostras de cápsulas de sinvastatina 40 mg de farmácias magistrais quanto aos aspectos físico-químicos. Os autores encontraram que as 18 formulações avaliadas apresentaram algum desvio de qualidade.

Meneghini & Adams (2007) analisaram quatro lotes de cápsulas de diazepam de 5 mg quanto aos aspectos físico-químicos e encontraram reprovações em dois lotes, as quais foram associadas a erros nas etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas.

Pissatto et al. (2006) avaliaram a qualidade de cápsulas de fluoxetina provenientes de três diferentes farmácias magistrais através da determinação da variação de peso, determinação do teor de fluoxetina e uniformidade de conteúdo e todas as formulações apresentaram-se fora dos limites farmacopeicos nos ensaios de uniformidade de conteúdo.

Caiaffà et al. (2002) analisaram cápsulas de amoxicilina, provenientes de três laboratórios farmacêuticos nacionais e de duas farmácias magistrais através de testes de dissolução e perfis de dissolução. Os autores encontraram que os dois produtos magistrais analisados mostraram perfis de dissolução diferenciados, sugerindo que não são equivalentes.

Marcatto e colaboradores et al. (2005) analisaram cápsulas de captopril 25 mg elaboradas em quatro farmácias de manipulação quanto aos ensaios físico-químicos preconizados pela Farmacopeia Brasileira. Os autores encontraram que todas as amostras analisadas foram aprovadas quanto ao teor médio de captopril e limite de dissulfeto de captopril, indicando a qualidade adequada da matéria-prima utilizada. Por outro lado, das quatro amostras adquiridas em farmácias de manipulação, duas foram reprovadas no ensaio de peso médio, provavelmente devido a problemas durante o encapsulamento.

Com relação ao controle de qualidade microbiológico, deve-se ressaltar que a carga microbiana elevada pode comprometer a estabilidade, levando a perdas de eficácia devido à degradação do princípio ativo ou por alteração de parâmetros físico-químicos, o que pode comprometer a aceitação do medicamento pelo consumidor e até mesmo acarretar em problemas de biodisponibilidade (Andrade et al., 2005). Além disso, um produto farmacêutico contaminado com microrganismos patogênicos tais como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Salmonella spp* é extremamente perigoso, pois pode vir a agravar ainda mais o quadro de saúde do paciente.

Neste trabalho, 0,96% das bases galênicas apresentaram não conformidades e somente uma amostra de produto acabado foi reprovada (0,20%). Entretanto,

apesar destes números serem baixos em comparação aos encontrados nas análises físico-químicas, não são menos importantes, pois foram identificados nestes produtos os seguintes microrganismos patogênicos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella spp*. Outra observação pertinente é que o produto acabado reprovado é um fitoterápico. Dados da literatura, que serão exemplificados a seguir, mostram um expressivo índice de contaminação microbiológica de fitoterápicos acima dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2010).

A comparação dos dados de análises microbiológicas deste trabalho com outros relatados na literatura também é difícil, pois não foram encontrados estudos com um número de amostras representativo como neste trabalho, com exceção de um trabalho publicado por Ashour et al. (2007), no qual os autores analisaram a qualidade microbiológica de 2660 amostras de cosméticos e produtos farmacêuticos não estéreis produzidos no Egito, utilizando os métodos descritos na Farmacopeia Americana. Os autores não encontraram nenhuma não conformidade.

No Brasil, foram encontrados alguns relevantes trabalhos sobre a qualidade microbiológica de medicamentos manipulados, como o artigo publicado por Andrade et al. (2005) no qual os autores analisaram 241 amostras (incluindo água, matérias-primas vegetais, produtos naturais, e em bases galênicas de cremes, loções e géis) quanto aos aspectos microbiológicos. Os autores verificaram que 65% das amostras de água, 3,51% das matérias-primas vegetais, 10,5% dos produtos naturais e 2,83% das bases galênicas estavam em desacordo com as especificações farmacopeicas.

Medeiros et al. (2007) avaliaram nove amostras de produtos não estéreis quanto aos aspectos microbiológicos especificados pela Farmacopeia Brasileira. Os autores encontraram que 44,5% das amostras estudadas apresentaram valores significativos para contagem de microrganismos viáveis e identificaram presenças de *Staphylococcus aureus* e *Salmonella*, nas amostras estudadas. Também foram verificados fungos, os quais, segundo os autores, poderiam ser dos seguintes gêneros: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Microsporium*, *Epidermophyton* e *Phialophora*.

Bugno et al. (2005) descreveram a avaliação de noventa e uma amostras compostas por sessenta e cinco espécies vegetais quanto à contaminação microbiana presente. Os resultados indicaram que 93,2% das espécies vegetais não cumpriram com os parâmetros farmacopeicos de aceitação.

Os resultados apresentados neste trabalho mostraram um alto índice de não conformidades em ensaios físico-químicos. Dentre estes produtos, foram identificados hormônios e antibacterianos, o que pode causar danos à saúde do paciente. Com relação aos ensaios microbiológicos, os números foram expressivamente inferiores. Entretanto, foram identificados microrganismos patogênicos, o que também pode comprometer seriamente o quadro de saúde de um paciente.

Com base nestes resultados, nós chamamos a atenção para todos os profissionais farmacêuticos envolvidos no setor magistral e para os órgãos competentes quanto à qualidade de produtos manipulados.

Por outro lado, os produtos magistrais não devem ser vistos como de “qualidade inferior”, pois se observa uma exigência cada vez maior das autoridades sanitárias em relação a estes produtos e as farmácias magistrais fornecem tratamentos individualizados e promovem o acesso da população a medicamentos essenciais. Além disso, mesmo nas indústrias farmacêuticas, que possuem validação de processos e controle de qualidade de cada lote, há relatos frequentes de problemas de qualidade, com retiradas do mercado (Bonfilio et al., 2010).

A intenção deste trabalho foi mostrar o número de produtos manipulados que são reprovados em análises de controle de qualidade, para fornecer subsídios para a discussão deste importante tema.

A descrição de todos os resultados seria impossível, pois temos que considerar que são realizadas em média três análises microbiológicas por produto, o que totalizariam cerca de 4023 análises microbiológicas (1341 amostras x 3 análises). No caso de análises físico-químicas, o estudo abrange aproximadamente 7042 análises (1006 x 7 análises). Cabe ressaltar que tal levantamento só foi possível porque o laboratório que realizou este estudo terceiriza análises para farmácias de manipulação, sendo que os resultados já se encontravam arquivados em uma base de dados.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), ao Centro de Equivalência Farmacêutica do Núcleo de Controle de Qualidade, e a Universidade Federal de Alfenas pelo apoio aos nossos projetos.

ABSTRACT

Physicochemical and microbiological quality of 2347 samples of medications compounded in Brazil in 2010 and 2011

Compounding pharmacies allow the population access to essential medications and individualized products. Despite the insufficient comprehensive scientific data on this issue, the quality of medications compounded in Brazil is often questioned. The aim of the present study was to evaluate the physicochemical and microbiological quality of 2347 samples of medications compounded between January 2010 and December 2011 at 117 different pharmacies located in 49 Brazilian cities. All cities with pharmacies affiliated to the laboratory that undertook the study were selected. A total of 21.4% of the samples analyzed exhibited physicochemical non-compliance and a number of hormones and antibiotics were rejected in the tests. Regarding microbiological tests, 0.96% of the galenic bases and 0.20% of the finished products analyzed exhibited non-compliance. Moreover, pathogens were identified in these products. Despite the demands of health authorities for higher standards regarding compounded medications, the present findings call the quality of such products into question.

Keywords: Medicine manipulation. Quality control. National Health Surveillance Agency.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Informes técnicos. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulação para as farmácias magistrais. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(4):691-4.

Almeida MLC de, Nascimento Filho AP. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/ MS para a garantia da qualidade. *Rev Bras Farm*. 2011;91(3):119-25.

Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR de, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm*. 2005;2(2):38-44.

Ashour MSE, Radwan SMR, El-Dahshan RSA. Microbiological quality control of non-sterile products and cosmetics produced by some Egyptian pharmaceutical companies. *Egypt J Biomed Sci*. 2007;24(1):168-87.

Bonfilio R, Emerick GL, Júnior AN, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev Baiana Saúde Públ*. 2010;34(3):653-64.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 09 out 2007.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 24 nov 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos, série C, projetos, programas e relatórios, n. 25. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001.

British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2009.

Bugno A, Buzzo AA, Nakamura CT, Pereira TC, Matos D de, Pinto TJA. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. *Brazilian J Pharm Sci*. 2005;41(4):491-7.

Caiaffa MC, Oliveira DL, Pinheiro VA, Guerra MO, Pinho JJRG. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. *Rev Lecta*. 2002;20(1):77-90.

European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2008.

Farmacopeia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1988.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância; 2010.

- Ferreira AO. O Guia prático de Farmácia Magistral. 3rd ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2008.
- Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ. Posição da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio 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. 2005 [citado 2012 Julho 17]. Disponível em: Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/130905_manifesto.pdf
- Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2005;26(3):221-5.
- Markman BEO, Rosa PCP, Koschtschak MRW. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. Rev Saúde Pública. 2010;44(6):1055-62.
- Medeiros ACD, Porto KL, Paiva AVR, Procópio JVV. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. Rev Biol Farm. 2007;1(1):1-12.
- Meneghini LZI, Adams AIH. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. Rev Bras Farm. 2007;88(2): 67-70.
- Pereira AC, Servilieri KM. Um estudo de caso sobre a mensuração dos custos em uma farmácia de manipulação. In: 9. Congresso Internacional de Custos; 2005 nov 28 – 30; Florianópolis: Associação Brasileira de Custos; 2005.
- Pissatto S, Prado JN, Morais E, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. Acta Farm Bonaer. 2006;25(4): 550-4.
- Rezende AJ, Pereira CA, Athayde TR, Leite Filho GA. Análise do comportamento dos preços de medicamentos na cidade de São Paulo. In: 8. Congreso del Instituto Internacional de Costos; 2003; nov 26 – 28; Punta del Este, Uruguay: Instituto Internacional de Costo; 2003.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2006 [cited 2012 July 17]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>.
- United States Pharmacopeia. 32th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2009.
- United States Pharmacopeia. 34th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2011.

Recebido em 08 de agosto de 2012

Aceito para publicação em 24 de outubro de 2012

