

Desvios na qualidade de cápsulas Manipuladas de levotiroxina: revisão integrativa

Deviations in the quality of levotyroxin manipulated capsules: an integrative review

STEFÂNIA RODRIGUES GERMANO
Discente do curso de Farmácia (UNIPAM)
E-mail: stefania.r.germano@gmail.com

SANDRA SOARES
Professora orientadora (UNIPAM)
E-mail: sandra@unipam.edu.br

Resumo: A RDC 67/2007 normatiza as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia (BPMF), responsáveis pelo controle de qualidade, a fim de se obter a excelência na qualidade dos insumos manipulados. Entretanto, as farmácias magistrais se encontram com dificuldades na manipulação de cápsulas, especialmente em alcançar uniformidade de dosagem. A levotiroxina apresenta a dose eficaz próxima à dose tóxica. Pequenos desvios na sua manipulação podem levar à ineficácia terapêutica ou aumentar os seus efeitos adversos e/ou tóxicos. Nesse contexto, justifica-se a presente revisão integrativa, que buscou estudos nas seguintes bases de pesquisa: LILACS, Google Acadêmico e BVS, nos últimos 10 anos. Concluiu-se que vale a pena considerar que os cumprimentos da RDC bem como das BPMF se tornam essenciais para a qualidade de cápsulas magistrais. São etapas determinantes na garantia da qualidade de cápsulas a pesagem e a homogeneização dos pós, bem como a escolha adequada do excipiente, visando a minimizar os possíveis desvios de qualidade.

Palavras chave: Controle de qualidade. Cápsulas magistrais. Levotiroxina.

Abstract: RDC 67/2007, standardizes the Good Practices of Manipulation in Pharmacy (Good Practices of Handling in Pharmacy), responsible for quality control, in order to obtain excellence in the quality of the manipulated inputs. However, compounding pharmacies find it difficult to handle capsules, especially in achieving uniform dosage. Levothyroxine has an effective dose close to the toxic dose. Small deviations in its handling can lead to therapeutic inefficiency, or increase its adverse and/or toxic effects. In this context, this integrative review is justified, which sought studies in the following research bases: LILACS, Google Scholar and BVS, in the last 10 years. It was concluded that it is worth considering that the compliance with the RDC as well as the BPMF becomes essential for the quality of custom-made medicine. The weighing and homogenization of powders are decisive steps in ensuring the quality of capsules, as well as the appropriate choice of excipient, in order to minimize possible quality deviations.

Keywords: Quality control. Custom-made medicine. Levothyroxine.

1 INTRODUÇÃO

A farmácia magistral é um estabelecimento com o intuito de produção de fórmulas magistrais e oficinais. Possui o comércio de medicamentos, insumos

farmacêuticos e correlatos. Para o seu funcionamento, é obrigatória a presença de um farmacêutico habilitado, que conheça as formas farmacêuticas, os métodos de manipulação de matérias-primas e a técnica correta para conseguir o produto requisitado, além de implementar a garantia e qualidade do setor (BRASIL, 2007).

De acordo com Pereira e Servilieri (2005), as farmácias magistrais representam 10% do mercado brasileiro de medicamentos. Nesse estabelecimento, o farmacêutico desempenha um papel significativo, prestando diversos serviços de saúde relevantes, cumprindo a legislação vigente (*apud* BONFILIO; EMERICK; NETTO JÚNIOR; SALGADO, 2010).

O setor de manipulação tem passado por profundas transformações, com o objetivo de atender às crescentes exigências de qualidade. Os requisitos mínimos para o setor são estipulados de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. A definição para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF) baseia-se na constituição de medidas, com o intuito de assegurar padrões de qualidade aos produtos manipulados e controlados, que sejam apropriados para o uso pretendido e requeridos na prescrição (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2011; BRASIL, 2007).

As BPMF abordam aspectos gerais do ambiente da farmácia magistral, como sua organização, recursos humanos, equipamentos, controle de processos, estoque, controle de qualidade, análises de matérias-primas, registros e relatórios. A sistematização correta desses processos tem o intuito de assegurar que a garantia de qualidade minimize os riscos possíveis a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser evitados através de testes de produto final (SILVA, 2007).

O controle de qualidade é um conjunto de processos destinados a verificar e a assegurar que os testes necessários e relevantes sejam executados e que o produto acabado não seja comercializado até que possua comprovação de qualidade preestabelecida pela legislação (BRASIL, 2007).

De acordo com Bonfilio, Emerick, Netto Júnior, Salgado (2010), o controle de qualidade é uma ferramenta indispensável para a qualidade de medicamentos. Entretanto, o seu custo elevado, a necessidade de área específica, o treinamento de colaboradores capacitados e a aquisição de materiais especializados dificultam a sua execução adequada em farmácias de manipulação, as quais, algumas vezes, não dispõem de recursos suficientes para cumprir todas as adequações necessárias, preferindo, assim, optar pela terceirização da execução do controle de qualidade (*apud* RODRIGUES, 2010).

De acordo com Gil (2007), o conceito de qualidade é um conjunto de atribuições que é desejado para determinado produto, incluindo a satisfação do consumidor e o cumprimento dos aspectos técnicos exigidos nas especificações de cada produto. Entretanto, diversos fatores podem levar a erros na manipulação, os quais devem ser avaliados e controlados. É importante que o farmacêutico sempre esteja atento a três principais fatores: matérias-primas, processos e equipe.

O principal problema encontrado é a manipulação de cápsulas, apresentando como dificuldade a manutenção da uniformidade de dosagem. A gestão da qualidade requer um controle que garanta uniformidade das características de produção. Como o processo nunca será perfeito, sempre existirão variações. O intuito é manter essas variações em níveis aceitáveis para que os manipulados sejam aprovados nas

especificações exigidas (FERREIRA, 2008; ALVES, 2008; SILVA, 2007).

Os medicamentos manipulados, principalmente as cápsulas, são requisitados por fornecer ao consumidor a dosagem personalizada. Entretanto, existem dificuldades para se manter um padrão aceitável na qualidade das formulações (BRASIL, 2007).

A manipulação de cápsulas gelatinosas é composta pelos processos de pesagem do ativo e excipientes, tamisação do pó, homogeneização, preenchimento dos invólucros, limpeza, embalagem e rotulagem. Os principais desvios de qualidade ocorrem nas fases de homogeneização e preenchimento das cápsulas (FERREIRA, 2008). Na manipulação de cápsulas, a mistura de pós é considerada uma fase crítica nas farmácias magistrais, principalmente para fármacos de baixo índice terapêutico. É necessário que a mistura seja homogênea e bem definida, evitando-se a distribuição inadequada da dosagem no processo de encapsulamento (AULTON, 2005).

Os hormônios tireoidianos pertencem à classe de fármacos com baixo índice terapêutico. A levotiroxina, por exemplo, apresenta a dose eficaz próxima à dose tóxica. A resolução RDC 67/2007, em seu anexo III, exemplifica as Boas Práticas de Manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial, especificando as principais condutas que devem ser adotadas na manipulação desse medicamento, com o intuito de minimizar erros (GOODMAN; GILMAN, 2001; BRASIL, 2007).

As principais normas a serem adotadas são a padronização dos excipientes utilizados de acordo com a compatibilidade e o armazenamento correto de matérias-primas. No processo de encapsulamento, devem ser utilizadas cápsulas de menor tamanho, compatíveis com a dose. Deve ser analisada uma amostra a cada três meses de cada uma das classes terapêuticas, e em caso de resultado insatisfatório, a farmácia deve registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma análise (GOODMAN; GILMAN, 2001; BRASIL, 2007).

A dose incorreta de um medicamento pode levar à sua ineficácia terapêutica, bem como aumentar os seus possíveis efeitos adversos e/ou tóxicos. Isto ocorre, principalmente, em cápsulas em que o princípio ativo é utilizado em baixa dosagem terapêutica, como é o caso da levotiroxina, por isso é relevante verificar se o produto final tem realmente o teor do ativo prescrito por dose dentro dos limites preestabelecidos, garantindo, assim, a qualidade do produto acabado.

Sendo a levotiroxina um ativo com baixa dosagem, em que pequenos desvios na manipulação podem levar à ineficácia terapêutica ou aumentar os efeitos adversos, sendo etapas de pesagem e homogeneização críticas e determinantes para a qualidade final da formulação, justifica-se a presente revisão integrativa.

O objetivo geral da pesquisa é uma revisão, de caráter integrativo, sobre como a pesagem, a homogeneização e a escolha adequada dos excipientes influenciam nos desvios de qualidade em cápsulas magistrais de substâncias de baixo índice terapêutico como a levotiroxina.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa trata de um estudo de revisão da literatura científica do tipo integrativa, acerca da qualidade e dos métodos de manipulação em cápsulas de

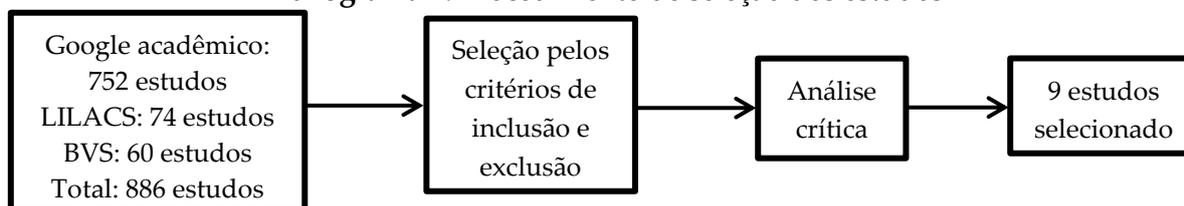
levotiroxina. Para a sua execução, foi feita a escolha das bases de pesquisa, a definição dos descritores de busca, a definição dos critérios de inclusão e exclusão das publicações, a avaliação dos estudos incluídos na revisão, a síntese das análises, a discussão dos dados e a apresentação das considerações finais.

Foram utilizados os descritores “controle de qualidade e baixo índice terapêutico”, “controle de qualidade e levotiroxina”, “manipulação e baixo índice terapêutico” e “manipulação e levotiroxina”. As bases de pesquisa utilizadas foram LILACS (Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Acadêmico (Google scholar) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde Brasil).

Os critérios de inclusão foram trabalhos publicados no ano de 2010 a julho de 2020, na língua portuguesa e inglesa, que se enquadravam no objetivo da revisão, ou seja, que abordavam o controle de qualidade de cápsulas magistrais de substâncias de baixo índice terapêutico, em especial, a levotiroxina. Portanto, os trabalhos que não abordavam o tema de modo direto e satisfatório, os que foram publicados antes do ano de 2010 e os que não estavam no idioma inglês ou português foram excluídos da pesquisa.

Ao final das buscas, foram encontrados 886 trabalhos, sendo 74 estudos na base LILACS, 752 no Google Acadêmico e 60 na BVS. Os estudos foram verificados, e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, 877 artigos foram excluídos, portanto foram selecionados 9 estudos para a discussão. Após, foi feita uma rigorosa leitura, a fim de obter uma resposta ao objetivo da pesquisa, conforme descrito no fluxograma 1.

Fluxograma 1: Procedimento de seleção dos estudos



Fonte: dados da pesquisa, 2020.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Os principais tipos de estudos encontrados são artigos (5 estudos), monografias de conclusão de curso (3 estudos) e dissertação de mestrado (1 estudo).

Em relação ao local de estudo, 3 trabalhos foram realizados no estado de São Paulo, 1 no Mato Grosso, 1 na Paraíba, 1 no Distrito Federal, 1 em Minas Gerais, 1 na Bahia e 1 em Recife.

A maioria dos artigos foi publicada no ano de 2013 (5 estudos); no ano de 2010 (2 estudos); nos anos de 2014, 2016 e 2018, foram encontrados um estudo correspondente a cada ano. O Quadro 1 apresenta um compilado das principais informações referentes ao ano de publicação, título, autores, local, tipo de estudo e objetivos. Os artigos foram organizados em ordem crescente, a partir do ano de sua publicação, de 2010 a 2018; não foram encontrados estudos dentro dos requisitos estipulados nos anos de 2011, 2012, 2019 e 2020.

Quadro 1: Estudos selecionados para leitura e análise

Ano	Título	Autores	Local do estudo	Tipo de estudo	Objetivo
2010	Problemas recorrentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico	MAGNELLI, R. F.; MARKMAN, B. E. O.; KOSCHTSCHAK, M. R. W.; WU, E. M.; OLIVEIRA, D. M.; OLIVEIRA, E. S.	São Paulo - SP	Artigo	Relatar desvios de qualidade em medicamentos contendo T3 e/ou T4, relacionados a queixas de eventos adversos provenientes de farmácias magistrais de cidades paulistas.
2010	Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no Município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul	RODRIGUES, R. H. R. M.	Campo Grande -MS	Dissertação de mestrado	Avaliar o controle de qualidade de medicamentos realizado pelas farmácias de manipulação do setor privado no município de Campo Grande/MS.
2013	Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas sendo Comercializadas no Município de João Pessoa - PB	BARROS, R. B.	João Pessoa - PB	Monografia Conclusão de Curso	Avaliar a qualidade de cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina, equivalente a 20mg de Fluoxetina, estabelecer o a uniformidade de peso entre as cápsulas manipuladas para cada farmácia magistral, determinar a quantidade de princípio ativo, em relação percentual à da quantidade declarada no rótulo do produto manipulado.
2013	Uso de paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e da eficácia dos produtos manipulados em farmácias do distrito federal	DUTRA, J. A.	Ceilândia - DF	Monografia Conclusão de Curso	Verificar a adequação das farmácias a RDC 67/07 quanto ao preconizado para o rótulo e determinação de peso, demonstrar os erros cometidos durante o processo de manipulação de cápsulas que reflitam no seu conteúdo final, discutir o impacto que doses erradas podem

					causar ao consumidor.
2013	Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011.	BONFILIO, R.; SANTOS, O. M. M.; NOVAES, Z. R.; MATINATTI, A. N. F.; ARAÚJO, M. B.	Alfenas - MG	Artigo	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.
2013	Avaliação da qualidade de cápsulas de Nifedipino (10mg) manipuladas em farmácias magistrais de Santo Antônio de Jesus-BA	PEIXOTO, F. S.	Santo Antônio de Jesus - BA	Monografia de Conclusão de Curso	Avaliar a qualidade física das cápsulas de nifedipino quanto aos ensaios de aspecto, desintegração e peso médio do conteúdo, avaliar a qualidade química das cápsulas de nifedipino quanto aos ensaios de uniformidade de dose, dissolução e teor.
2014	Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina.	GUIMARÃES, S. S.; SOUSA, G. D.; MELO, E. K. S.; ALBUQUERQUE, M. M.; LEAL, L. B.; SANTANA, D. P.	Recife - PE	Artigo	Avaliar o processo de mistura de pós na manipulação magistral da clonidina, buscando segurança e reprodutibilidade no referido processo.
2016	Análise de excipientes utilizados em cápsulas preparadas em farmácias magistrais	AMARAL, P. A.; SANT'ANNA, J. L. U. C.	Votuporanga-SP	Artigo	Verificar o índice de acerto quanto ao uso de excipientes por parte de farmácia magistrais do município referencial, determinar o índice de erro na escolha destes adjuvantes para alguns fármacos pré-selecionados, analisar quais foram os excipientes mais utilizados nas formulações de forma geral, a qualidade dos produtos finais oferecidos por estas farmácias.
2018	Deteção de desvios de	FARIAS, F. F.; YANO, H. M.;	São Paulo - SP	Artigo	Relatar desvios de qualidade nos

	qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetozonazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4	YUDICE, E. D. C.; GUILHERME, M. P.; MARTINS, V. A. P.; TRUJILLO, L. M.; SANTA BÁRBARA, M. C.; MARKMAN, B. E. O.			medicamentos solução de ácido acético, xarope de cetozonazol e cápsulas de T4.
--	---	---	--	--	--

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

A farmácia magistral tem assumido uma importância cada vez mais significativa no mercado, devido à preparação de medicamentos personalizados aos seus consumidores, na quantidade exata para o tratamento e com o ajuste de dosagem de acordo com as necessidades terapêuticas do paciente. Um empecilho enfrentado pela farmácia magistral é a falta de credibilidade de seu produto manipulado, pela suposta ausência de um controle de qualidade rígido. O setor tem passado por profundas transformações, com o objetivo de atender as exigências de qualidade, tanto em relação ao fármaco, quanto à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2011; FERREIRA, 2008).

O controle de qualidade tem a finalidade de verificar a conformidade de matérias-primas, embalagens, produtos acabados, sendo de cunho obrigatório no setor magistral, assim como as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF), que visam a assegurar que os produtos manipulados obtenham um padrão de qualidade apropriado ao uso (BRASIL, 2007).

O conceito de qualidade de medicamentos abrange os seguintes parâmetros: conteúdo do princípio ativo dentro dos limites estipulados, uniformidade de conteúdo, ausência de contaminantes, eficácia terapêutica e liberação do fármaco de forma a garantir máxima disponibilidade. Com isso, a verificação da qualidade dos medicamentos manipulados torna-se essencial, com o intuito de avaliar a eficácia do sistema de qualidade e detectar possíveis não conformidades, podendo resultar em ineficácia terapêutica, toxicidade e morte (BARROS, 2013; SANTORO, 1988).

Em 2007, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007, que, além de dispor sobre as boas práticas de manipulação e controle de qualidade de produtos acabados, estipulou as boas práticas de manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial. A RDC também exige que se faça um monitoramento do processo de manipulação de hormônios, antibióticos e citostáticos. Caso alguma análise seja insatisfatória, a farmácia deve reconhecer, registrar e avaliar as medidas adotadas, por meio de uma nova análise (BRASIL, 2007).

Em um estudo feito por Bonfilio, Santos, Novaes, Matinatti e Araújo (2013), foram analisadas 1006 amostras de 117 farmácias de manipulação diferentes; 21,4% das amostras analisadas apresentaram não conformidades físico-químicas. Os produtos que apresentaram maior índice de reprovação foram os antibacterianos (claritromicina e cloridrato de ciprofloxacino) e hormônios (finasterida, levotiroxina, valerato de estradiol, liotironina sódica, prednisona). As não conformidades físico-químicas mais

frequentes foram encontradas em ensaios de doseamento e uniformidade de doses; entre os principais produtos não conformes estão os hormônios, como a levotiroxina, que apresentaram maiores problemas de uniformidade de dosagem. Das 31 amostras manipuladas de levotiroxina analisadas, 54,8% foram reprovadas por não conformidade.

Sabe-se que as etapas de pesagem, mistura de pós e enchimento das cápsulas são críticas para a qualidade de produtos manipulados. Os hormônios podem ter apresentado maiores problemas de dosagem e uniformidade de conteúdo, pela pequena quantidade de princípios ativos que é utilizada na sua manipulação, o que certamente aumenta a probabilidade de erros nessas etapas. Portanto, estes procedimentos devem ser executados com extrema atenção nas farmácias de manipulação e, se possível, controlados e validados (BONFILIO; SANTOS; NOVAES; MATINATTI; ARAÚJO, 2013).

Uma das maiores dificuldades de se obterem a manipulação e o controle de qualidade precisos está relacionada aos medicamentos com baixo índice terapêutico e baixa dosagem, como a levotiroxina. As dosagens usuais da levotiroxina estão entre 75µg a 125µg, considerando limite de dose 150 µg a 200µg por dia, em pacientes com má absorção ou falta de adesão ao tratamento (CAETANO, 2016). Como a pesagem da levotiroxina é em microgramas (µg), deve ser realizada de maneira cautelosa e precisa, pois qualquer desvio ou erro pode incorrer em alterações importantes na dose do produto final. Com esse objetivo, a pesagem monitorada é adotada em farmácias magistrais. Ela consiste em um sistema automatizado, com o intuito de rastrear a formulação, os princípios ativos utilizados e suas respectivas quantidades. O seu sistema impede que seja pesada uma quantidade superior ou inferior do ativo, minimizando assim possíveis erros.

Importante ressaltar também a etapa de homogeneização dos pós antes do encapsulamento. Nesse caso, a homogeneização recomendada dos pós deve-se dá pelo método da diluição geométrica. Esse método tem o intuito de auxiliar e garantir a homogeneidade dos componentes da formulação. O fármaco é colocado em volume aproximadamente igual ao diluente, em um gral, e misturado completamente; em seguida, a segunda porção do diluente é adicionada em volume igual ao da mistura previamente adicionada do gral, o processo continua em adição de volumes iguais de diluente na mistura até que tudo seja incorporado na formulação (THOMPSON, 2006; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Para o processo de manipulação em cápsulas de baixo índice terapêutico, estando entre elas os hormônios, a obtenção de uma mistura homogênea é considerada uma etapa crítica nas farmácias magistrais. A falta de uniformidade em cápsulas contendo hormônio T3 e T4 mostram resultados não conformes, que podem resultar em altas doses e falta de uniformidade de conteúdo, sendo considerados desvios de qualidade graves (AULTON, 2005; MAGNELLI; MARKMAN; KOSCHTSCHAK; WU; OLIVEIRA e OLIVEIRA, 2010).

Quando se está diante da manipulação de medicamentos de alta potência e de baixa dosagem (por exemplo, hormônios T3 e T4), devem estar bem estabelecidos os requisitos mínimos das Boas Práticas a serem observados na manipulação, na conservação e na dispensação de preparações magistrais, bem como os requisitos de

aquisição de matérias-primas, pois pequenas variações no processo de produção, incluindo a possibilidade de erros aleatórios imprevisíveis, podem levar a resultados catastróficos (MAGNELLI; MARKMAN; KOSCHTSCHAK; WU; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2010).

Guimarães e colaboradores (2014) avaliaram os processos de misturas de pós em farmácias magistrais e obtiveram um resultado satisfatório, pois as cápsulas se encontravam dentro dos limites especificados na literatura, em testes de peso médio, teor e uniformidade de conteúdo, concluindo que o processo de mistura de pós é uma etapa crítica na preparação de cápsulas, mas que é possível a obtenção de produtos manipulados de qualidade, desde que os padrões técnicos referentes às Boas Práticas de Manipulação de Substâncias de Baixo Índice Terapêutico sejam seguidos.

Magnelli, Markman, Koschtschak, Wu, Oliveira e Oliveira (2010) desenvolveram um estudo analisando cinco amostras de cápsulas contendo levotiroxina (T4) e apenas uma contendo também liotironina (T3), vindas de farmácias de manipulação diferentes. Foram realizados testes de determinação de teor, uniformidade de conteúdo de T4 por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) conforme descrito na Farmacopeia Americana (31ª edição). Foram identificados que os valores de teor e uniformidade de conteúdo de quatro amostras estavam não conformes aos valores de referência e com o desvio padrão relativo apresentado uma variação maior que a permitida. Os autores evidenciaram que os medicamentos se encontravam com flutuações de doses terapêuticas aumentadas e ineficazes, caracterizando desvios de qualidade graves, em cápsulas com baixa dosagem.

Rodrigues (2010) realizou uma avaliação do controle de qualidade em farmácias de manipulação em Campo Grande – MS. Observou que as farmácias magistrais avaliadas possuíam um desempenho mediano e que as médias mais baixas encontradas na avaliação se relacionavam ao aspecto de controle de qualidade de medicamentos (hormônios, antibióticos e citostáticos). No período estudado, quinze estabelecimentos manipulavam hormônios, antibióticos e citostáticos, entretanto somente uma farmácia cumpria o requisitado pela RDC 67/2007, uma não cumpria o item de realização de nova análise em caso de laudo insatisfatório e todas as outras farmácias não cumpriam os requisitos do estudo.

A execução do controle de qualidade é de caráter obrigatório para as farmácias magistrais, entretanto algumas não disponibilizam de recursos suficientes para a sua execução de forma correta, sendo necessária a terceirização do serviço. A maior dificuldade na realização do controle de qualidade à base de antibióticos, hormônios e citostáticos é a escolha de laboratórios terceirizados para desenvolver a análise, já que grande parte dos locais não se encontram física e metodologicamente preparados para a realização do teste, conforme requisitado pela RDC 67/2007 (BONFILIO; EMERICK; NETTO JÚNIOR; SALGADO, 2010; RODRIGUES, 2010).

Magnelli, Markman, Koschtschak, Wu, Oliveira e Oliveira (2010) observaram resultados insatisfatórios de desvios de qualidade, que ocasionaram duas internações por intoxicação, resultando em um óbito, indicando a falta de implantação das BPF, enfatizando a necessidade da verificação e cumprimento da legislação sanitária. Farias e colaboradores (2018) observaram resultados similares, em que os desvios de qualidade encontrados podiam ser atribuídos à falta de calibração adequada dos equipamentos

utilizados, à falta de treinamento e qualificação da equipe técnica, do estabelecimento de POP em todo o processo de manipulação.

Para melhor desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos manipulados, é essencial sempre manter o cadastro de fornecedores qualificados atualizado; além disso, os equipamentos, como balanças e vidrarias, devem estar em local específico e calibrados de forma correta; a averiguação diária de balanças e equipamentos antes do início da atividade, a fim de se garantir que a pesagem e os testes como peso médio sejam feitos em equipamentos calibrados, deve ser realizada; deve haver treinamento atualizado de funcionários e colaboradores do local (DUTRA, 2013).

O peso médio é um teste de preenchimento obrigatório na manipulação de qualquer medicamento sólido preparado em farmácias magistrais; a sua não conformidade indica falha na técnica de manipulação, e a sua reprovação exclui a necessidade de qualquer outro teste para liberação do medicamento, sendo ele descartado (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2007).

Peixoto (2013) avaliou qualidade de cápsulas de nifedipino manipuladas em três farmácias magistrais diferentes. Constatou que, apesar de apresentarem resultados satisfatórios em relação ao peso médio, os três lotes avaliados foram reprovados quanto ao ensaio de uniformidade de dose; um lote foi reprovado no teste de teor de nifedipino por cápsula. Observou que a mistura adequada de pós proporciona a uniformidade do material em qualquer ponto, tornando a mistura homogênea.

Dutra (2013) constatou que, apesar de os testes de peso médio e desvio padrão serem exigidos na legislação como ensaio de controle de qualidade, estes não permitem fazer estimativas reais sobre a homogeneidade da mistura do pó. Observou, em seu estudo, que as cápsulas de paracetamol analisadas atendem, em sua maioria, aos valores de referência peso médio e desvio padrão relativo, entretanto encontram-se não conformes no teste de teor de conteúdo, podendo estar também inadequadas nos testes de dissolução e biodisponibilidade.

Sem uniformidade de mistura, uma determinada cápsula pode possuir uma quantidade insuficiente ou superior de princípio ativo, comprometendo a segurança do paciente, principalmente em medicamentos que contêm substâncias com baixo índice terapêutico e substâncias potentes (BRAGA, 2009).

O teste de uniformidade de conteúdo avalia a uniformidade de dose unitária do fármaco contida em cada cápsula, verificando a eficiência dos métodos de mistura e encapsulação, durante a produção de cápsulas. Fatores como mistura, densidade do pó e tamanho de partícula podem ocasionar uma distribuição não uniforme, podendo resultar em doses menores, não eficazes para o tratamento, ou doses maiores que o necessário, tornando-se prejudicial ao paciente (BARROS, 2013).

Analisando o controle de qualidade das cápsulas de Fluoxetina industrializadas e manipuladas, Barros (2013) obteve resultados satisfatórios quanto aos testes de peso médio, doseamento e uniformidade de conteúdo, observando que a pesagem, a mistura de pós (fármaco e excipiente) e o processo de encapsulação foram eficientes e distribuíram o princípio ativo de forma uniforme.

Com o intuito de assegurar a administração de doses corretas, o teste de uniformidade de conteúdo assegura que cada medicamento contenha uma quantidade de princípio ativo próxima à quantidade declarada. O mesmo é preconizado para

cápsulas duras com um valor menor que 25mg ou menor 25% proporção do fármaco (BRASIL, 2010). Todavia, levando-se em consideração que o volume de manipulados em uma farmácia magistral é menor que o de uma indústria, é inviável a realização de testes de uniformidade de conteúdo e doseamento em cada produto manipulado, tornando-se, assim, imprescindíveis a padronização correta da formulação, a pesagem adequada do princípio ativo e excipientes, a calibração diária do material, a homogeneização dos componentes da formulação e o encapsulamento de forma precisa.

Amaral e Sant'Anna (2016) analisaram a escolha de excipientes utilizados em cápsulas em farmácias magistrais. Eles observaram índices elevados de erros no momento da escolha de excipientes, comprometendo a estabilidade, a segurança e a eficácia do medicamento, refletindo diretamente na qualidade final de preparações magistrais. Foi quantificada a porcentagem de erro comparando com dados de artigos científicos publicados em bases de dados, como também confrontando com os da literatura do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), verificando que a fluoxetina e a sertralina apresentam um índice de falha significativo na escolha dos excipientes. De acordo com o SCB, a levotiroxina pertence à classe I, indicando princípio ativo com alta solubilidade e alta permeabilidade.

No estudo supracitado, observou-se ainda que tanto na fluoxetina como na sertralina, a principal falha foi o uso do adjuvante Lauril Sulfato de Sódio (LSS). O LSS é um tensoativo molhante, detergente e emulsificante, muito utilizado com o objetivo de melhorar a dissolução de formulações cuja solubilidade se apresenta baixa comprometendo a absorção, o que não é o caso da Fluoxetina e da Sertralina, que, segundo o SCB, pertencem à classe I, com alta solubilidade e alta permeabilidade, não apresentando dificuldades quanto à dissolução e posterior absorção (FERREIRA, 2008). Portanto, além dos processos de pesagem, mistura e encapsulamento da formulação serem feitos de forma correta, a escolha dos excipientes adequados se torna indispensável para uma formulação adequada.

O uso inadequado do excipiente pode afetar a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo o seu efeito terapêutico, por isso se fazem necessários o conhecimento e o estudo das características físico-químicas do medicamento, garantindo a segurança e a eficácia do produto, exigindo um estudo prévio da formulação para a escolha adequada do excipiente, devido a sua influência na ação terapêutica (GIL; BRANDÃO, 2007; FERREIRA, 2008).

Dos estudos analisados, seis deles retratavam os desvios de qualidade e inconformidade em teste de doseamento. Foi possível observar que, dentre eles, cinco relataram não conformidade aos testes e a sua reprovação, sendo esse um número alto de reprovações. Em relação aos quatro estudos que apresentaram execução da RDC 67 de 2007 e BPFM, dois necessitavam de maior implantação e delineamento da legislação. E um relatou erros na escolha dos excipientes utilizados na manipulação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmácia magistral possui grande importância na manipulação de medicamentos. Suas fórmulas são feitas personalizadas conforme a necessidade do consumidor, entretanto ela passa por dificuldades em relação a sua credibilidade, o que

é prejudicial a sua imagem.

Nos estudos analisados, foi possível constatar que a criação da RDC 67 de outubro de 2007 junto com as Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica são importantes para estipular os processos e as especificações a serem seguidas, principalmente as Boas Práticas de manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial e as boas práticas de medicamentos de baixo índice terapêutico.

É necessário que as farmácias magistrais cumpram, com mais rigor, o estipulado na resolução e que sejam adotados melhores procedimentos para manter sempre os equipamentos calibrados, os processos definidos e validados e a equipe qualificada e atualizada. É necessária, ainda, uma atenção especial à pesquisa feita previamente na escolha dos excipientes adequados para cada formulação, levando em consideração a classificação biofarmacêutica de cada princípio ativo.

As etapas de pesagem e homogeneização são determinantes para a qualidade final de cápsulas magistrais, por isso é imperioso que sejam feitas de forma criteriosa e correta, com o intuito de impedir a distribuição da dosagem de forma inadequada no encapsulamento.

Para o controle de qualidade de cápsulas magistrais, muito além dos testes de peso médio e desvio padrão, é necessário que os processos sejam delineados e executados com vistas a se obter um produto final com dosagem uniforme. Mesmo com a inviabilidade de realizar testes de uniformidade de conteúdo e doseamento, lote a lote, o setor tem, na garantia da qualidade dos processos, a possibilidade de minimizar os erros e entregar ao paciente um medicamento seguro e com os menores desvios possíveis.

REFERÊNCIAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. P. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmácia**, São Paulo, v. 91, n. 3, p. 119-125, 2011.

ALVES, J. A. Índice de aceitação de medicamentos manipulados no município de Cacoal. **Revista Pharmacia Brasileira**, Brasília, v. 20, n. 11/12, p. 3-7, 2008.

AMARAL, P. A.; SANT'ANNA, J. L. U. C. Análise de excipientes utilizados em cápsulas preparadas em farmácias magistrais. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, Araraquara, v. 19, n. 1, p. 47-57, jul. 2016.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BARROS, R. B. **Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e**

Manipuladas sendo Comercializadas no Município de João Pessoa – PB. 2013. 83 f. (Monografia Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; NETTO JÚNIOR, A.; SALGADO, H. R. N. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 34, n. 3, p. 653-664, jul. 2010.

BONFILIO, R.; SANTOS, O. M. M.; NOVAES, Z. R.; MATINATTI, A. N. F.; ARAÚJO, M. B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.

BRAGA, G. K. **Identificação dos riscos sanitário na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos.** 2009. 128 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Farmacopeia Brasileira.** 5. ed. Brasília, 2010. v. 2.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67, de 08 de outubro de 2007. Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. **Diário Oficial da União**, Brasília, p. 1-58, out. 2007.

CAETANO, N. (Ed.). **Guia de remédios.** 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

DUTRA, J. A. **Uso de paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e da eficácia dos produtos manipulados em farmácias do distrito federal.** 2013. 59 f. (Monografia Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade de Brasília, Ceilândia, 2013.

FARIAS, F. F.; YANO, H. M.; YUDICE, E. D. C.; GUILHERME, M. P.; MARTINS, V. A. P.; TRUJILLO, L. M.; SANTA BÁRBARA, M. C.; MARKMAN, B. E. O. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetozonazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. **Revista Visa em Debate**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 22-27, ago. 2018.

FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral. **Pharmabooks**, São Paulo, v. 1, n. 20, 2008.

GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. **Pharmabooks**, São Paulo, 2007.

- GIL, E.; BRANDÃO, A. L. Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico. **Pharmabooks**, São Paulo, 2007.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. T. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. Nova York: McGrall Hill, 2001.
- GUIMARÃES, S. S.; SOUSA, G. D.; MELO, E. K. S.; ALBUQUERQUE, M. M.; LEAL, L. B.; SANTANA, D. P. Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 35, n. 1, p. 75-79, 2014.
- MAGNELLI, R. F.; MARKMAN, B. E. O.; KOSCHTSCHAK, M. R. W.; WU, E. M.; OLIVEIRA, D. M.; OLIVEIRA, E. S. Problemas reincidentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 7, n. 79, p. 6-11, jul. 2010.
- PEIXOTO, F. S. **Avaliação da qualidade de cápsulas de Nifedipino (10mg) manipuladas em farmácias magistrais de Santo Antônio de Jesus - BA**. 2013. 45 f. (Monografia Conclusão de Curso em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, Santo Antônio de Jesus, 2013.
- RODRIGUES, R. H. R. M. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso Do Sul**. 2010. 105 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância à Saúde) – Escola Nacional de Saúde Pública, Campo Grande, 2010.
- SANTORO, M. I. R. M. **Introdução ao controle de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Atheneu, 1988.
- SILVA, R. F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos: uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação**. 2007. 118f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 19, n. 1, p. 17-23, 2007.