

FRANCISCO EDUARDO DE PONTES

MEDICAMENTOS MANIPULADOS:  
AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS E DOS LAUDOS DE ANÁLISE DAS AMOSTRAS  
RECEBIDAS PELO LABORATÓRIO CENTRAL NOEL NUTELS (2003-2006)

PPGVS/INCQS

FIOCRUZ

2007

MEDICAMENTOS MANIPULADOS: avaliação dos processos e dos laudos de análise das amostras recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (2003-2006)

Francisco Eduardo de Pontes

Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Maritse Gerth Silveira.

Rio de Janeiro

2007

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Medicamentos Manipulados: avaliação dos processos e dos laudos de análise das amostras recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (2003-2006)

Monografia submetida à Comissão Examinadora composta pelos professores e tecnologistas do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Especialista em Controle da Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Aprovado:

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Pereira da Silva Zamith (INCQS/FIOCRUZ)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Maria do Carmo de Castro Miranda (INCQS/FIOCRUZ)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Marília Monteiro Alvim (CVS/SES/RJ)

\_\_\_\_\_  
Orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maritse Gerth Silveira (ANVISA/MS)

Rio de Janeiro

2007

ii

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pontes, Francisco Eduardo de

Medicamentos Manipulados: avaliação dos processos e dos laudos de análise das amostras recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (2003-2006) / Francisco Eduardo de Pontes. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2007.

xvi, 106 p., il., tab.

Trabalho de conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2007.

Orientadora: Maritse Gerth Silveira.

1. Controle de Qualidade
2. Medicamento Manipulado
3. Farmácia Magistral I. Título.

## DEDICATÓRIA

*À minha família, em especial ao meu sobrinho Flávio, exemplo de vida, à minha avó Julia e à minha filha Sofia, representantes marcantes da figura feminina, fundamentais nessa minha experimental trajetória de vida como neto, filho, irmão, companheiro, amigo e agora, pai.*

## **AGRADECIMENTOS**

*À Diretora Geral do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (CVS/SES/RJ), Maria de Lourdes, pela liberação para participação no Curso.*

*Ao Diretor do Departamento de Fiscalização de Medicamentos e Afins (DFM) do CVS/SES/RJ, Jorge Cavalcanti, pela liberação para participação no Curso.*

*Aos colegas de trabalho, Marília, Renata, Rogéria, Marcelo e Antonio, que na minha ausência, assumiram as responsabilidades do trabalho.*

*Ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) pelas condições proporcionadas para a realização do Curso.*

*Ao Laboratório Central Noel Nutels, Gisele e Eliane, pelo acesso aos dados, imprescindíveis à realização desse trabalho.*

*Aos Coordenadores do Curso, Maria Aparecida e Leonardo, pelo apoio durante o Curso.*

*À Maritse, pela orientação no caminhar do trabalho.*

*Aos professores, pelo compartilhamento dos conhecimentos, em especial ao professor Nilo (in memoriam).*

*Aos colegas de turma, pela divisão de momentos alegres, cansativos, divertidos, tristes, descontraídos, sonolentos enfim, pelos sentimentos compartilhados.*

*Nas favelas, no senado  
Sujeira pra todo lado  
Ninguém respeita a constituição  
Mas todos acreditam no futuro da nação  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
No Amazonas, no Araguaia iá, iá,  
Na baixada fluminense  
Mato Grosso, Minas Gerais e no  
Nordeste tudo em paz  
Na morte o meu descanso, mas o  
Sangue anda solto  
Manchando os papéis e documentos fiéis  
Ao descanso do patrão  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
Terceiro mundo, se for  
Piada no exterior  
Mas o Brasil vai ficar rico  
Vamos faturar um milhão  
Quando vendermos todas as almas  
Dos nossos índios num leilão  
Que país é esse?  
Que país é esse?  
Que país é esse?*

**Faroeste Caboclo - Renato Russo**

## RESUMO

Os recentes eventos de agravos à saúde envolvendo o uso de medicamentos manipulados, comprovados pelos ensaios realizados pelos Laboratórios Oficiais, tem colocado em dúvida a qualidade deste tipo de medicamento. É necessário, portanto, um acompanhamento periódico da qualidade destes medicamentos para que se verifique o potencial risco a saúde da população.

Este trabalho teve como objetivo descrever as características mais importantes dos processos e laudos de análise das amostras de medicamentos manipulados recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (LCNN) no período 2003-2006. Do total de 137 amostras recebidas pelo LCNN no período avaliado, 65% (89 amostras) eram regulamentadas pela Portaria SVS/MS nº 272/98 - Nutrição Parenteral (NP). Foram emitidos laudos de análise para todas as amostras de NP recebidas, 88 amostras foram analisadas como Análise Fiscal e agravo à saúde foi o motivo de envio de 92% dessas amostras (82 amostras).

De todas as amostras analisadas 69% foram insatisfatórias. Foram recebidas 48 amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (35% do total). Foram emitidos laudos de análise para 39 dessas (81%), 85% foram analisadas como Análise de Orientação Técnica, suspeita de ineficácia terapêutica respondeu por 46% (23 amostras) e 19 amostras (38%) estavam envolvidas em algum tipo de agravo à saúde; e o percentual de insatisfatoriedade global foi de 64% (25 amostras).

A forma farmacêutica mais freqüente foi cápsula, respondendo por 85% do total (41 amostras), 34 amostras (71%) possuíam em suas formulações apenas um princípio ativo (monodroga), A rotulagem foi, globalmente, o ensaio responsável pelo maior percentual de insatisfatoriedade (49% = 20 amostras).

De modo geral, este trabalho permitiu um rápido mapeamento dos principais motivos de insatisfatoriedade dos medicamentos manipulados recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (LCNN) no período 2003-2006.

Palavras-Chave: controle de qualidade, medicamento manipulado, farmácia magistral.

## ABSTRACT

The recent events of health impairment related to use of manipulated medicine, confirmed by the results of the assays carried out by the Official Laboratories, has challenged the quality of this type of medicine. It is necessary, therefore, a regular accompaniment of the quality of these medicines to identify a potential health hazard caused by its use.

The aim of this work was to describe the most important characteristics of the analysis processes and decisions of the manipulated medicine samples received by the Central Laboratory Noel Nutels (LCNN) in the period of 2003-2006. Of the total of 137 samples received by the LCNN in the evaluated period, 65% (89 samples) were regularized by the Administrative order SVS/MS n° - 272/98 Parenteral Nutrition (PN) and 48 samples regulated by Resolution RDC ANVISA/MS n° 33/00 (35% of the total). Quality Control Report was emitted by LCNN for all the samples received, 88 PN samples was been analyzed as Fiscal. Analysis and health hazard was the cause of the sending of 92% of these samples (82 samples).

From all the samples analyzed 69% (61 samples) were considered inadequate. For the other 48 samples, were emitted Quality Control Report for 39 (81%) samples, 85% had been analyzed as quality control orientation report, suspicion of therapeutical inefficacy was responsible for 46% (23 samples) and 19 samples (38%) were involved in some type of health hazard; and the percentage of global inadequacy was of 64% (25 samples).

Capsules were the most common pharmaceutical form analyzed, corresponding to 85% of the total (41 samples), 34 samples (71%) included in its formulations only one active principle (monodrug). The labeling was responsible for the greater percentile of inadequacy (49% = 20 samples).

On the whole, this study allowed a quick outline of the main reasons of inadequacy of the manipulated medicines received by the Central Laboratory Noel Nutels (LCNN) in the period of 2003-2006.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de Amostras nos Anos Avaliados (2003-2006)	31
Figura 2 – Número de Amostras por Norma (2003-2006)	31
Figura 3 – Total de Amostras x Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)	33
Figura 4 – Modalidade de Análise nos Anos Avaliados – Portaria 272/98 (2003-2006)	34
Figura 5 – Modalidade de Análise nos Anos Avaliados – RDC 33/00 (2003-2006)	35
Figura 6 – Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003-2006)	.36
Figura 7 – Percentual das Amostras por Norma (2003)	39
Figura 8 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras –RDC 33/00(2003)	40
Figura 9 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2003)	41
Figura 10 - Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33 /00 (2003)	42
Figura 11 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003)	43
Figura 12 - Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)	44
Figura 13 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003)	45
Figura 14 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003)	45
Figura 15 – Percentual – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2003)	46
Figura 16 – Percentual Ensaios Físico-Químicos – RDC 33/00 (2003)	47
Figura 17 – Percentual Ensaios Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003)	48
Figura 18 – Percentual de Insatisfatoriedade Rotulagem – RDC 33/00 (2003)	49
Figura 19 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)	50
Figura 20 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)	51
Figura 21 – Percentual das Amostras por Norma (2004)	52
Figura 22 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2004)	53
Figura 23 – Percentual das Modalidades de Análise – Portaria 272/98 (2004)	54
Figura 24 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2004)	55
Figura 25 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2004)	56
Figura 26 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2004)	56
Figura 27 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)	57
Figura 28 – Percentual Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2004)	58
Figura 29 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2004)	59

Figura 30 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2004)	60
Figura 31 – Percentual – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2004)	60
Figura 32 – Percentual Ensaio Físico-Químicos – RDC 33/00 (2004)	61
Figura 33 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2004)	63
Figura 34 – Percentual de Insatisfatoriedade Rotulagem – RDC 33/00 (2004)	64
Figura 35 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)	66
Figura 36 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2005)	67
Figura 37 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2005)	68
Figura 38 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RD C 33/00 (2005)	69
Figura 39 - Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)	69
Figura 40 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2005)	70
Figura 41 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2005)	71
Figura 42 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00: (2005)	71
Figura 43 – Percentual Ensaio Físico-Químicos – RDC 33/00 (2005)	72
Figura 44 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2005)	73
Figura 45 – Percentual das Amostras por Norma (2006)	76
Figura 46 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2006)	77
Figura 47 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2006)	79
Figura 48 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2006)	80
Figura 49 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2006)	81
Figura 50 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00: (2006)	81
Figura 51 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/0 (2006)	83

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Laboratórios nacionais com o controle transferido a grupos estrangeiros	12
Tabela 2 – Relação de laboratórios readquiridos por capitais nacionais	13
Tabela 3 – Análises de Clonidina do INCQS de 2000 a 2004	22
Tabela 4 – Número Total de Amostras (2003-2006)	30
Tabela 5 – Número de Amostras por Norma (2003-2006)	31
Tabela 6 – Motivo do Envio da Amostra – RDC 33/00 (2003-2006)	32
Tabela 7 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2003-2006)	32
Tabela 8 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)	32
Tabela 9 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003-2006)	33
Tabela 10 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)	33
Tabela 11 – Modalidade de Anal. Definida para a Amostra – Port. 272/98 (2003-2006)	34
Tabela 12 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2003-2006)	34
Tabela 13 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2003-2006)	35
Tabela 14 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003-2006)	35
Tabela 15 – Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003-2006)	36
Tabela 16 – Monodroga/Associação – RDC 33/00 (2003-2006)	36
Tabela 17 – Ensaio Real. – Fís. - Quím. – Ensaio Insatisf.. – RDC 33/00 (2003-2006)	37
Tabela 18 – Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003-2006)	37
Tabela 19 – Cápsula & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003-2006)	38
Tabela 20 – Número Total de Amostras (2003)	39
Tabela 21 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2003)	39
Tabela 22 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2003)	40
Tabela 23 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2003)	40
Tabela 24 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2003)	41
Tabela 25 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2003)	41
Tabela 26 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)	42
Tabela 27 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003)	43
Tabela 28 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)	43
Tabela 29 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2003)	44

Tabela 30 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003)	44
Tabela 31 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003)	45
Tabela 32 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2003)	46
Tabela 33 – Ensaios Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2003)	46
Tabela 34 - Ensaios Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2003)	47
Tabela 35 - Ensaios Realizados - Microbiológicos – RDC 33/00 (2003)	47
Tabela 36 - Ensaios Insatisfatórios – Portaria 272/98 (2003)	48
Tabela 37 - Ensaios Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003)	48
Tabela 38 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2003)	49
Tabela 39 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Identif. – RDC 33/00 (2003)	49
Tabela 40 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2003)	50
Tabela 41 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)	50
Tabela 42 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)	51
Tabela 43 – Número Total de Amostras (2004)	52
Tabela 44 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2004)	52
Tabela 45 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2004)	53
Tabela 46 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2004)	53
Tabela 47 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2004)	54
Tabela 48 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2004)	55
Tabela 49 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)	55
Tabela 50 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2004)	56
Tabela 51 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)	57
Tabela 52 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2004)	57
Tabela 53 - Instituição Solicitante – Portaria RDC 33/00 (2004)	58
Tabela 54 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2004)	59
Tabela 55 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2004)	60
Tabela 56 – Ensaios Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2004)	61
Tabela 57 - Ensaios Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2004)	61
Tabela 58 - Ensaios Realizados - Microbiológicos – RDC 33/00 (2004)	62
Tabela 59 - Ensaios Insatisfatórios – Portaria 272/98 (2004)	62
Tabela 60 - Ensaios Insatisfatórios – RDC 33/00 (2004)	62
Tabela 61 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2004)	63

Tabela 62 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2004)	64
Tabela 63 - Motivo de Insatisfator. no Ensaio de Variação de Peso – RDC 33/00 (2004)	64
Tabela 64 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2004)	65
Tabela 65 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)	65
Tabela 66 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)	66
Tabela 67 – Número Total de Amostras (2005)	67
Tabela 68 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2005)	67
Tabela 69 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2005)	68
Tabela 70 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)	68
Tabela 71 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)	69
Tabela 72 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2005)	70
Tabela 73 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2005)	70
Tabela 74 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2005)	71
Tabela 75 – Ensaio Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2005)	72
Tabela 76 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2005)	72
Tabela 77 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2005)	73
Tabela 78 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2005)	73
Tabela 79 - Motivo de Insatisf. no Ensaio de Variação de Peso – RDC 33/00 (2005)	73
Tabela 80 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Identificação – RDC 33/00 (2005)	74
Tabela 81 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2005)	74
Tabela 82 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2005)	74
Tabela 83 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2005)	75
Tabela 84 – Número Total de Amostras (2006)	76
Tabela 85 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2006)	76
Tabela 86 – Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2006)	77
Tabela 87 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2006)	77
Tabela 88 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2006)	78
Tabela 89 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2006)	78
Tabela 90 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2006)	78
Tabela 91 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2006)	79
Tabela 92 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2006)	79
Tabela 93 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2006)	79

Tabela 94 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2006)	80
Tabela 95 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2006)	80
Tabela 96 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2006)	81
Tabela 97 – Ensaio Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2006)	82
Tabela 98 - Ensaio Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2006)	82
Tabela 99 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2006)	82
Tabela 100 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2006)	83
Tabela 101 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2006)	83
Tabela 102 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2006)	83
Tabela 103 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2006)	84

## LISTA DE SIGLAS

ABFH	Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas
ABIFARMA	Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica
ANFARMAG	Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CPI	Comissão Parlamentar de Inquérito
Cremesp	Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo
CRF-SP	Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo
CVS/SES/RJ	Centro de Vigilância Sanitária/Secretaria de Estado de Saúde/Rio de Janeiro
DRCCSP	Delegacia de Repressão aos Crimes Contra a Saúde Pública
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
ICCE	Instituto de Criminalística Carlos Éboli
IDEC	Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LCNN	Laboratório Central Noel Nutels
MS	Ministério da Saúde
NP	Nutrição Parenteral
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	01
1.1 – Apresentação	01
1.2 – Histórico da Farmácia	04
1.3 – Ressurgimento da Manipulação de Medicamentos	16
<b>2 – OBJETIVOS</b>	27
2.1 – Objetivo Geral	27
2.2 – Objetivos Específicos	27
<b>3 – MATERIAIS E MÉTODOS</b>	29
<b>4 – RESULTADOS</b>	30
4.1 – Apresentação	30
4.2 – Consolidado do período (2003-2006)	30
4.3 – Anos do Período	39
<b>5 – DISCUSSÃO</b>	85
5.1 – Apresentação	85
5.2 – Discussão dos Resultados	86
<b>6 – CONCLUSÃO</b>	102
<b>7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	103
<b>8 – APÊNDICE</b>	
8.1 – Apêndice 1 – Planilha Padronizada para Coleta de Dados	108

## **1 – INTRODUÇÃO**

### **1.1 – Apresentação**

O Brasil é o 9º país no mundo em consumo de medicamentos per capita, movimentando por ano 10 bilhões de dólares o que, por si só, já explicaria a complexidade e polêmica que caracterizam qualquer abordagem acerca da Área de Medicamentos. Complexa porque os problemas advindos dessa área são multi-causais, exigindo, para sua solução, ações que perpassam várias áreas: econômica, social, cultura, política entre outras. Polêmica devido aos diversos interesses distintos, quando não antagônicos, de inúmeros segmentos relacionados ao medicamento com grandes poderes econômico e político. Seja pela profunda dependência brasileira em relação aos insumos utilizados na produção de medicamentos, apenas 20% dos princípios ativos utilizados na fabricação de medicamentos no Brasil são produzidos no próprio país, o papel secundário das indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil no que se refere aos diferentes estágios de pesquisa e desenvolvimento na área farmacêutica, atuando apenas nos 3º e 4º estágios, produção e *marketing* / comercialização, respectivamente, o alto preço dos medicamentos praticados no Brasil, a absoluta falta de acesso a qualquer tipo de medicamento de 15% a 20% da população brasileira, a desigualdade social observada também na distribuição do consumo de medicamentos, em que 51% da população consomem somente 16% dos medicamentos comercializados no Brasil, entre outros temas, o caráter complexo e polêmico estará presente em qualquer avaliação cujo objeto central seja o Medicamento. (CREMESP, CRF-SP e IDEC, 2006 e CPI dos Medicamentos, 2000)

O Relatório Final da CPI dos Medicamentos, concluído em 2000, apontou outros dados preocupantes que podemos citar aqui a título de exemplificação da complexidade, já citada, dessa área: no período de 1992/1998 os 40 maiores laboratórios farmacêuticos responderam por 86,6% do faturamento total desse segmento; apesar da produção de medicamentos no Brasil ter se estabilizado no período 1990/1998 em cerca de 1,6 bilhão de

unidades o faturamento das indústrias farmacêuticas nesse mesmo período registrou crescimento na ordem de 300%; a região sudeste concentra 50% das farmácias brasileiras, sendo responsável por 62% do seu faturamento; no que se refere ao número de farmácia/drogaria por habitante a média brasileira é de 2.907 habitantes para cada farmácia/drogaria, bem abaixo da recomendação pela Organização Mundial de Saúde (8.000 habitantes para cada farmácia), porém esses valores não se traduzem em maior acesso da população aos medicamentos.

Os medicamentos manipulados, em um cenário como esse, não poderia se constituir em exceção. Esse segmento apresenta clara tendência de expansão, em 1998 eram cerca de 3.100 estabelecimentos dedicados à manipulação de medicamentos, atualmente esse número é estimado em mais de 5.000 farmácias que respondem por 9% de todo o faturamento do mercado de medicamentos no Brasil. (PHARMACIA BRASILEIRA, 2002 e FOLHA DE SÃO PAULO, 2004)

Os recentes casos de agravos à saúde, incluindo óbitos, envolvendo pacientes que fizeram uso de medicamentos manipulados reacendeu o debate acerca da qualidade desse tipo de medicamento no Brasil. A publicação de regulamentos técnicos para manipulação de medicamentos (Portaria SVS/MS nº 272/1998 e Resolução-RDC ANVISA/MS nº 33/2000) parece não ter sido capaz de conferir maior segurança aos medicamentos manipulados, item fundamental no binômio (segurança & eficácia) de qualquer tipo de medicamento, seja industrializado ou manipulado. (FOLHA ONLINE & FOLHA DE SÃO PAULO, 2004 e ANVISA, 2005)

Obviamente, a simples publicação de regulamentos técnicos, por si só, não pode ser capaz de conferir qualidade a um segmento. Mesmo concordando que é de inteira responsabilidade das empresas a qualidade dos seus produtos, oferecidos à população, tem o Poder Público papel fundamental nesse processo, na medida que suas ações sejam vistas de forma mais ampla, em que outros aspectos, além da publicação de normas regulamentares, estejam contempladas, tais como: a implantação de um programa de capacitação dos técnicos que trabalham nas vigilâncias sanitárias, planejamento de inspeções, programas de monitoramento da qualidade de produtos e insumos, campanhas de educação em saúde, aparelhamento dos Laboratórios Oficiais, entre outras ações, que tenham como objetivo primordial fazer cumprir o papel constitucional definido em lei da vigilância sanitária de “*eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde*”. (Lei nº 8.080/90)

O Relatório Final da I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária realizada em 2001, ao tratar da Função Regulatória e dos Desafios à Vigilância Sanitária apresentou em suas proposições (item 34) a necessidade de realização de “ações efetivas para o controle dos medicamentos preparados em farmácias de manipulação”. (ANVISA, 2001)

É precisamente esse o tema abordado nesse trabalho: Medicamentos Manipulados. Sem a pretensão, que seria absurda, de solucionar os problemas apresentados por essa atividade, mas com o intuito de lançar um pouco mais de luz sobre as questões acerca desse tipo de produto e quem sabe poder avançar um pouco mais na compreensão desse segmento é que faço o convite para a leitura dessa monografia.

## **1.2 – Histórico da Farmácia**

Achados arqueológicos confirmam que a arte de formular medicamentos é muito antiga na história da humanidade. O denominado *Papyrus Ebers* datado do século XVI a.C., nome dado em homenagem ao egiptólogo alemão George Ebers que o descobriu, descreve em seu texto mais de oitocentas fórmulas ou prescrições e menciona mais de setecentos fármacos, em sua maioria de origem vegetal. A preocupação com a qualidade dos medicamentos também é muito antiga, em 300 a.C. já havia na Índia lei que proibia a adulteração desse tipo de produto. (ANSEL, et al., 2000; COSTA & ROSENFELD, 2000)

Os gregos, na Antiguidade Clássica, deram enormes contribuições ao desenvolvimento das artes de curar e, por conseguinte, à sistematização dos conhecimentos acerca da preparação de medicamentos.

Os representantes mais importantes desse período são, sem sombra de dúvida, Hipócrates (cerca de 460-377 a.C.) e Galeno (cerca de 130-200 d.C.). Hipócrates sistematizou os conhecimentos médicos de sua época e seus pensamentos foram incorporados aos conceitos e preceitos éticos das profissões da área da saúde até os tempos atuais. Descreveu centenas de fármacos e é nessa fase que o termo *pharmakon* começa a passar por um longo processo histórico em que o seu significado de remédio hegemônizou a compreensão do termo, em detrimento da dimensão de veneno, incorporada de forma dialética na origem da palavra *pharmakon*. Claudius Galeno formulou cerca de 500 tratados sobre medicina e 250 sobre filosofia, legislação e gramática. Os seus tratados médicos descreviam um grande

número de fármacos de origem natural, fórmulas de medicamentos e métodos de preparação, foi tamanha a importância e influência dos trabalhos de Galeno que o seu nome foi incorporado a um ramo da farmácia: A Farmácia Galênica. Outro nome importante da medicina grega foi o de Dioscórides (século I d.C.), seus trabalhos botânicos descreviam a arte de identificar e coletar os produtos naturais, os métodos de armazenagem adequados e meios para detecção de adulterações ou contaminações, seu trabalho mais famoso chama-se *De Materia Médica*. (ANSEL, et al., 2000)

Esses profissionais eram responsáveis por todas as atividades envolvidas no processo de cura, desde o diagnóstico, passando pela preparação dos medicamentos até sua administração. Porém, já nessa época é possível identificar indivíduos especializados na coleta de plantas (*rhyzótomos ou herbarii*) e outros que manipulavam esses produtos vegetais em formas adequadas à administração aos pacientes (*pharmacópolos*). (Santos, 1993)

São esses, provavelmente, os primeiros movimentos que resultaria na separação entre medicina e farmácia, o primeiro identificado com o caráter intelectual do trabalho na área da saúde, e por isso valorizado socialmente, enquanto o segundo ficaria historicamente caracterizado pelo trabalho manual, considerado menos nobre. A relação entre farmácia e trabalho manual é observada inclusive nas tradições religiosas; em Portugal São Miguel é ao mesmo tempo santo protetor de boticários, livreiros, confeitadores e caixeiros, todos fazendo parte de corporações de ofício, ocupações de caráter marcadamente manual. (EDLER, 2006)

No século VIII essa diferenciação já havia ocorrido no mundo árabe, com a criação, em Bagdá, da primeira farmácia que se tem registro (Santos, 1993). Na Europa, em 1240 a farmácia foi oficialmente separada da medicina através do decreto do imperador alemão Frederick II em seu reino denominado Duas Sicílias, separação motivada não só por questões de diferenciação exigências técnicas, mas também para salvaguardar a população de possíveis abusos nas relações comerciais entre farmacêuticos e médicos. (ANSEL, et al., 2000)

O pensamento médico na Idade Média foi hegemonizado pela tradição hipocrática-galênica, cujos princípios ensinados nas universidades medievais europeias se baseavam no conceito de que o corpo humano seria constituído por humores (sangue, pítuita, bile amarela e bile negra), as doenças surgiriam quando um desequilíbrio entre esses humores se instalava. O papel do médico era então proporcionar condições para que a natureza pudesse restabelecer o equilíbrio dos humores; para isso lançava mão de substâncias que provocassem vômito, diarreia, sudoreses, além da realização de sangrias, aplicação de ventosas e de

sanguessugas, entre outras intervenções terapêuticas muito pouco eficazes. (PIMENTA, 2004; GUIMARÃES, 2005; EDLER, 2006)

O processo de desenvolvimento do pensamento científico iria revolucionar a medicina e a farmácia, o médico suíço autodenominado Paracelsus (1493-1591), nascido Aureolus Philippus Theopastus Bombastus von Hohenheim, foi uma figura marcante nesse processo, inserido num período em que o embrião do pensamento científico abalava os alicerces das crenças teológicas medievais. Foi um grande crítico da medicina hipocrática-galênica, chegando a queimar os livros de Galeno em praça pública, defendia que cada doença específica deveria ser combatida por uma terapêutica também específica, através do uso de substâncias químicas. (ANSEL, et al., 2000; EDLER, 2006)

Lançou as bases que iriam proporcionar a substituição dos medicamentos de origem vegetal pelos originados de sínteses químicas realizadas em laboratórios, responsáveis pelas profundas mudanças nos processos tecnológicos na área da farmácia no fim do século XIX e de todo o século XX. Impacto sentido nas diferentes edições da Farmacopéia Brasileira; a primeira edição, elaborada pelo farmacêutico militar Rodolpho Albino Dias da Silva nascido em Cantagalo/RJ e falecido com apenas 42 anos na cidade do Rio de Janeiro, oficializada em 04/11/1926 (Decreto nº 17.509) e de uso obrigatório a partir de 15/08/1929 continha 138 plantas, esse número foi reduzido a apenas 10 na segunda edição, publicada em 01/09/1955 (Decreto nº 37.843) e de uso obrigatório a partir de 27/02/1959 (Decreto nº 45.502). (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1º Ed., 1929 & 2º Ed., 1959; SANTOS, 2005)

As atividades em farmácias no Brasil tiveram início com a vinda dos jesuítas, esses religiosos possuíam grande conhecimento no preparo de medicamentos. O arsenal terapêutico das boticas dos jesuítas era composto basicamente por drogas e medicamentos vindos de Portugal e por plantas medicinais brasileiras. No período colonial havia poucos médicos no Brasil, transformando as boticas em importantes estabelecimentos de saúde, o que favoreceu a sua expansão. Porém, o comércio de drogas e medicamentos não se dava somente nas boticas, mas em qualquer tipo de comércio. (COSTA, 1999)

As boticas enquadravam-se entre as lojas de oficina e por isso mesmo, a formação dos boticários brasileiros assemelhava-se àquelas praticadas nas corporações de artífices da Idade Média na Europa, onde o conhecimento era transmitido do mestre ao aprendiz de forma bastante empírica, no fazer do dia-a-dia. O *aprendiz*, após 4 anos de experiência em botica licenciada, poderia passar à *oficial* segundo parecer e certificação do próprio boticário, este já examinado pelas autoridades de saúde. O *oficial* poderia receber o título de *boticário*

*examinado* ou *mestre*, devendo para isso se apresentar para exame ao Delegado ou Comissário do Físico-Mor, pagar os emolumentos, uma parte destinado à São Cosme e Damião, e por fim ser aprovado em prova prática perante 3 boticários examinadores. Sendo aprovado, o certificado era encaminhado ao Físico-Mor do Reino para concessão do título de *boticário examinado* ou *mestre*. (OLIVEIRA, in SANTOS, 1993)

Para coibir os abusos praticados por toda sorte de profissionais que atuavam de alguma forma nas artes de curar no Brasil o Físico-Mor elabora o Regimento de 1744, considerado um marco na legislação farmacêutica por apresentar dispositivos extremamente atuais, como por exemplo: legalização do profissional responsável, existência de balanças, pesos, livros elementares, fixação da carta de aprovação (Alvará) em local visível ao público, exigências até hoje não cumpridas por todas as farmácias. (SANTOS, 1993; ALVIM, 2004)

A chegada da família real ao Brasil em 1808 provocou mudanças significativas na organização social brasileira. O Brasil é incluído nas rotas comerciais inglesas e de outras “nações amigas”, aumentando em muito a circulação de passageiros e mercadorias nos portos brasileiros, trazidos por embarcações de várias regiões do mundo. Essa nova posição do Brasil no cenário mundial, ao abrigar a corte portuguesa, impôs mudanças estruturais em diversas áreas, observadas também na saúde. O ensino da medicina, até então proibido no Brasil, é regulamentado e são criados os cursos de cirurgia e anatomia nos hospitais militares de Salvador e Rio de Janeiro; já em 1809 é criada a disciplina de matéria médica e farmácia para a formação dos cirurgiões. (COSTA, 1999; ROZENFELD, 2000; EDLER, 2006)

Apesar da criação da *polícia médica*, da publicação de normas que visavam disciplinar o comércio de drogas e medicamentos, nem mesmo a presença da família real e seu aparato burocrático foi suficientemente eficaz no combate aos mais diversos tipos de ilegalidades relacionados à área farmacêutica. As boticas não eram inspecionadas, medicamentos secretos oriundos sobretudo da Europa eram vendidos sem nenhum constrangimento, drogas e medicamentos podiam ser adquiridos em qualquer estabelecimento, mesmo em lojas de ferragens. Por sua vez, as boticas ofereciam produtos não farmacêuticos, tais como ventosas, lancetas, sanguessugas e até galinhas para os famosos caldos. (SANTOS, 1993; EDLER, 2006)

Nessa época, as artes de curar eram praticadas por físicos, cirurgiões, cirurgiões-barbeiros, barbeiros, parteiras, sangrador, algebristas, curiosos, boticários, anatomistas, curandeiros, entendidos e outros, sem delimitações muito claras entre elas, quadro que caracterizou a área da saúde por todo o século XIX (PIMENTA, 2004), o boticário Bastos do

conto A Nova Califórnia de Lima Barreto (1910) não se limitava a manipular medicamentos “*Por fim, achou ao fundo, bem no fundo, o quartinho que lhe servia para exames médicos mais detidos ou para as pequenas operações, porque Bastos também operava.*”

Apesar da hierarquização entre trabalho manual e intelectual ser evidente:

Os cirurgiões, cirurgiões-barbeiros, barbeiros e boticários eram considerados ofícios com características próprias e diferentes entre si, mas tinham em comum o fato de serem ofícios de base operacional e manual. Suas atividades não mexem essencialmente com o intelecto e sim com ações concretas, visíveis e palpáveis. Na hierarquia valorativa da época, tem menos valor que o tratamento clínico que envolve o interior do corpo humano, desconhecido e inacessível aos sentidos, envolvendo basicamente o raciocínio abstrato (PIRES, *in* SANTOS, 1999)

Os cursos de Farmácia foram criados somente em 1832 funcionando no interior das Faculdades de Medicina de Salvador e do Rio de Janeiro. Em 1839 foi criada a Escola de Farmácia de Ouro Preto onde, diferentemente dos cursos do Rio de Janeiro e Salvador, os farmacêuticos podiam lecionar. Até 1883 os diplomas de farmacêutico emitidos pela Escola de Ouro Preto era somente reconhecido nas províncias mineiras. O título de Farmacêutico concedido aos alunos que completavam esses cursos buscava diferenciar os antigos boticários, com formação puramente empírica, dos profissionais com formação acadêmica, científica. Na França, desde o século XVI, por ordem do rei Luís XV a palavra boticário, anteriormente utilizada para designar o profissional do medicamento, já havia sido substituída pelo termo farmacêutico. (SANTOS, 1993; EDLER 2006)

A farmácia brasileira experimentaria sua melhor fase nas últimas décadas do século XIX e nas primeiras do século XX, onde seu prestígio podia ser aferido na medida que era espaço de importantes encontros e debates das elites locais. Houve reuniões em algumas boticas na cidade do Rio de Janeiro para discussão acerca da abdicação de D. Pedro I, em 1831. (EDLER, 2006)

Esse papel exercido pela farmácia, foi registrado pela literatura brasileira, ainda no conto de Lima Barre o Capitão Pelino “*encaminhava-se para a botica do Bastos a dar dous dedos de prosa*”, e no romance A Majestade do Xingu (SCLIAR, 1997) onde “*o ponto de reunião era a farmácia do seu Buarque. Ali juntavam-se os notáveis da cidade, o prefeito, o pároco, o médico, o dono do engenho.*”, esse livro é particularmente importante no contexto desse trabalho porque retrata de forma romanceada a vida de Noel Nutels, médico sanitário que dá nome ao Laboratório Oficial do Estado do Rio de Janeiro.

As farmácias seriam o embrião dos laboratórios farmacêuticos, passando a produzir os medicamentos de forma padronizada e em larga escala. Exemplos desse processo são o laboratório farmacêutico de propriedade de Ezequiel Corrêa dos Santos que já o tinha fundado em 1838, considerado ponto de partida da indústria farmacêutica brasileira; a história da, inicialmente denominada, Imperial Drogaria e Pharmacia de Granado & Cia, que passou a industrializar seus produtos e na década de 1940 agora chamado de *“Laboratório Chimico-Pharmaceutico Granado produzia em torno de trezentas especialidades farmacêuticas e contava com mais de seiscentos funcionários, sendo considerado um dos maiores da América do Sul”* e o caso do farmacêutico Cândido Fontoura que montou o Laboratório Fontoura & Serpe para a produção em série do seu produto mais famoso: O Biotônico Fontoura. (SANTOS, 1993; TOMAZ, 2001; SANTOS, 2005; EDLER, 2006)

No início do século XX os fármacos utilizados na terapêutica eram na sua maioria de origem vegetal, as epidemias que assolaram o país direcionaram a produção de medicamentos no Brasil para os produtos biológicos, impulsionando a criação de importantes institutos, que além de pesquisas nessa área passaram a produzir vacinas e soros, são exemplos desse movimento os Institutos de Manguinhos, Butantan e Vital Brazil. Até 1930 os laboratórios farmacêuticos brasileiros não se distanciavam tecnologicamente, na produção de seus produtos, dos padrões encontrados internacionalmente.

A expansão capitalista observada após a Segunda Guerra foi sentida na área farmacêutica com o início da produção em larga escala de medicamentos que utilizavam substâncias, não mais de origem vegetal, mas obtidas por sínteses químicas. A união sinérgica entre pesquisa e tecnologia deu origem as grandes indústrias, entre elas a farmacêutica dos países mais desenvolvidos, o que não ocorreu no Brasil. A descoberta crescente de novas substâncias com ação terapêutica, entre elas os antibióticos, impulsionou ainda mais os investimentos em pesquisa na área farmacêutica, proporcionando o aumento gigantesco no faturamento das grandes indústrias estrangeiras. Nesse período, as indústrias farmacêuticas de capital estrangeiro começam a se instalar, notadamente nos anos 50 no Brasil, e na década de 60 já hegemonizam o mercado de medicamentos brasileiro. O distanciamento tecnológico e econômico entre as indústrias de capital nacional e as multinacionais é cada vez mais aprofundado. Às indústrias nacionais estaria reservada a produção de medicamentos de baixo valor agregado, por utilizar baixa tecnologia e que, obviamente, não interessavam aos laboratórios estrangeiros. Esse quadro de profunda transformação tecnológica no modelo de produção de medicamentos, caracterizado pela utilização cada vez maior de fármacos obtidos

através de sínteses químicas e a padronização na forma de especialidades farmacêuticas obtida por meio do uso de tecnologias industriais, provocou a instalação de uma grave crise na área farmacêutica. (SANTOS, 1993)

As indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil como subsidiárias de empresas de capital estrangeiro passaram a adquirir laboratórios nacionais, num processo de franca desnacionalização do setor industrial farmacêutico. Chamamos atenção para a tabela abaixo que apresenta os laboratórios nacionais absorvidos por empresas transnacionais no período 1957-79:

Tabela 1 – Laboratórios nacionais com o controle transferido a grupos estrangeiros

<b>Ano</b>	<b>Empresa Nacional</b>	<b>Empresa Estrangeira</b>	<b>Capital</b>	<b>Nova Razão Social</b>
1957	Laborterápica	Bristol S.A.	Americano	Laborterápica Bristol S.A.
1957	Pravaz	Recordati	Europeu	Pravaz-Recordati S.A.
1959	Sanitas	Léo do Brasil	Europeu	Vendido à Squibb S.A.
1960	Moura Brasil	Merrell	Americano	Richardson Merrell-Moura
1961	Novoterápica	Bracco	Europeu	Veja tabela a seguir
1962	Myrtolnil	Immuno	Europeu	Immuno S.A.
1963	Torres	Silva-Araújo-Roussel	Europeu	Lab Silva Araújo-Roussel
1965	Exactus	Midy	Europeu	Mydi farmacêutica S.A.
	Schering S.A.	Quim. Farm. Schering	Americano	Ind. Quim. e farm. Schering
1967	Sintético	Searle	Americano	Searle Farmacêutica
	Cyrillo Mothé (Wadel)	A.H. Robins	Americano	A.H. Robin & Cia Ltda
	Lafi	U.S. Vit. Corp. Revlon	Americano	Laboratório Lafi Ltda
1968	Laboran	Syntex	Americano	Syntex Brasil S.A.
1969	Prociex	Byk	Europeu	Ind. E Com. Byk-Prociex
	Haemo Derivados	Hoechst	Europeu	Hoechst do Brasil S.A.
1970	Hormoq. e Biol. Rorer	Rorer	Americano	Rorer do Brasil Ltda
1971	Yatropan	Recofarma	Europeu	Recofarma S.A. Ind.
1971	Usafarma	ICN	Americano	ICN-Usafarma
1972	Kerato-Lok	Allergan	Americano	Allergan-lok Ltda
1972	Quimiofarma	Boehringer do Brasil	Europeu	Veja tabela a seguir
1972	Maurício Villela	Beecham	Europeu	Lab. Beecham Ltda
1972	Instituto Pinheiros	Syntex	Americano	Syntex do Brasil S.A.
1973	Enila Lutécia	Smith-Kline & French	Americano	Lab. Smith-Kline Ltda
1974	Quimioterápico	Mundifarma	Americano	Instituto Quimioterápico

1974	Scil	C.S.C. Int'l	Americano	Inst. terapêutico Scil Ltda
1974	Panquímica	Emusa	Europeu	Veja tabela a seguir
1974	Pelosi	Ulriach	Europeu	Laboratório Pelosi Ltda
1975	Vemaco	Eaton	Americano	Labs. Eaton-Vemaco Ltda
1976	Baldassari-Alciati	Medprod	Europeu	Famalab S.A.
1977	Hiplex	Soesenius	Europeu	Hiplex S.A. lab. De Hipod.
1979	Buller	Riker do Brasil	Americano	Buller Ltda
1979	Biossintética	Nestlé/Sintelabo	Europeu	Lab. Biossintética S.A.

Fonte: ABIFARMA (in Bermudez et al., 2000)

Tabela 2 – Relação de laboratórios readquiridos por capitais nacionais

Ano	Denominação Anterior	Nova Situação
1977	Labonobel S.A. (Ferrer)	Adquirido por Laboratório Gross S.A.
1978	Bracco / Novortherpaica S.A.	Adquirido por Ache Laboratórios S.A.
	Elmu-Panquímica S.A. (Emusa)	Adquirido por Laboratório Gross S.A.
	Boehringer do Brasil	Linha de produção adquirida por Darrow S.A.

Fonte: ABIFARMA (in Bermudez et al., 2000)

Segundo Bermudez et al (2000) três fatores são fundamentais para explicar esse processo de desnacionalização da indústria farmacêutica:

a ausência de uma política setorial por parte do governo objetivando proteger a indústria nacional da competição estrangeira; a situação de maior fragilidade das empresas locais, gerada pelas inovações tecnológicas da década de 40 que não foram incorporadas; e, finalmente, as medidas de estímulo à entrada de capital estrangeiro que foram características da política econômica da década dos 50, fragilizando o poder de competição das empresas nacionais.

O farmacêutico, até então detentor de um saber que o habilitava a obter o medicamento, desde a aquisição ou extração do fármaco, passando pela farmacotécnica de manipulação até a embalagem final e por isso o único capaz de estabelecer o seu próprio padrão de qualidade encontra-se obsoleto e sua farmácia ameaçada a se constituir em mero revendedor de medicamentos industrializados, reforçando a visão mercantilista que concebe, equivocadamente, a farmácia como um comércio indiferenciado. (Santos, 1993)

A preocupação com o futuro da farmácia devido a tendência à industrialização dos medicamentos é registrada na literatura brasileira; no romance *Dona Flor e seus Dois Maridos* escrito por Jorge Amado entre 1965 e 1966 podemos observar esse debate, entre partidários

dos medicamentos manipulados e os que defendiam a industrialização. O tema do debate era *“Da crescente aplicação pela classe dos médicos de produtos manufacturados, com o conseqüente declínio do receituário manipulado, e das imprevisíveis conseqüências resultantes”*, o doutor Teodoro Madureira, farmacêutico e defensor da escola tradicional, questionaria: *“De que valerá o farmacêutico, quando só existirem produtos manufacturados? Não passará de mais um balconista, um mero caixeiro em sua farmácia”*, o velho diretor da faculdade, um velhinho de 88 anos se exaltaria: *“Remédio feito por máquina não entra em minha farmácia...”*. Porém, mesmo os defensores da manipulação sabiam que a entrada dos medicamentos industrializados era inevitável, como reconhecia o doutor Madureira *“nem ele nem nenhum dos mais ardentes defensores do receituário manipulado deixavam de adquirir para suas farmácias os produtos dos laboratórios. Como fazer à concorrência, se desprovessem seus estabelecimentos dessas malditas drogas tão em moda”*.

Infelizmente o personagem de Jorge Amado estava certo, ao longo dos anos o farmacêutico passou a ser um mero balconista, com a manipulação em declínio, a farmácia se tornou cada vez mais decadente e o prestígio do farmacêutico junto à população foi desaparecendo. Como podemos verificar nas palavras de dona Rozilda, mãe de dona Flor:

Farmacêutico... Doutor de pé-quebrado... Doutor de verdade, de primeira, é médico, é advogado, é engenheiro civil. Dentista e farmacêutico, agrônomo, veterinário, tudo isso é doutor de segunda, de meia-tigela, é doutorzinho...Gente que não teve cabeça nem competência para estudar até o fim...

A resposta a essa crise veio através da ampliação das atividades em que o profissional farmacêutico pudesse atuar, são cunhados outros termos para designar essa profissão, ao título de farmacêutico passa a ser incorporado os adjetivos bioquímico e industrial, dependendo da modalidade cursada. Como no setor industrial havia pouco espaço para a atuação desse profissional, devido ao modelo de profunda dependência e hegemonia das empresas transnacionais, e as farmácias não mais manipulavam, os alunos se direcionavam cada vez mais para a formação em bioquímica, particularmente pela opção análises clínicas. Dessa forma, o farmacêutico se distanciou cada vez mais do seu objeto central de trabalho: O medicamento. (SANTOS, 1993; SANTOS 1999)

### 1.3 – Ressurgimento da Manipulação de Medicamentos

Alguns movimentos tentavam resgatar o perfil do profissional farmacêutico como profissional do medicamento; foi assim com o MIF (Movimento de Incentivo ao Formulário) iniciado ainda na década de 60 por um grupo de professores da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, porém esse movimento não logrou êxitos práticos fora desse estado. Foi somente no início dos anos 80 que a atividade de manipulação tomou fôlego, principalmente voltada para a manipulação de formulações dermatológicas, não disponíveis no mercado. Outros fatores também contribuíram para o ressurgimento da manipulação de medicamentos além do fato da indústria farmacêutica não suprir determinados medicamentos, a valorização das medicinais ditas alternativas (homeopatia) e tradicionais (fitoterápicos) são alguns exemplos. O ressurgimento da manipulação levou a criação de duas entidades farmacêuticas que congregam os profissionais que atuam nesse segmento, a ANFARMAG em 1986 e em 1990 a ABFH (LOPEZ et al., 95; CONDACK & MARTINS, 1996; THOMAZ, 2001; ABFH)

O retorno da manipulação de medicamentos revalorizou o profissional farmacêutico, reaproximando-o de seu verdadeiro perfil enquanto profissional do medicamento, porém trouxe consigo algumas distorções nos idos dos anos 90, fundamentalmente no que se refere ao papel que as farmácias deveriam exercer.

Visões equivocadas advindas não somente do interior do segmento magistral farmacêutico, mas também de representantes médicos, e o mais preocupante, sanitaristas. Equívoco explicitado, por exemplo, por Cavalcanti (1997), médico sanitário e conselheiro do Conselho Federal de Medicina, que na década de 90 concebia as farmácias como verdadeiras fábricas ao afirmar textualmente:

... farmácias de manipulação adequadas às condições de atendimento e demanda do Sistema Único de Saúde (SUS). Elas constituir-se-iam, na realidade, de **pequenas fábricas** que passariam a ter uma produção dirigida para o atendimento dessa demanda e das necessidades básicas do SUS. Afinal, o que o país precisa é de medicamentos essenciais. (Grifos nossos)

Visão compartilhada por Zanchet (1997), presidente, naquela época, da ANFARMAG:

Outra sugestão que temos apresentado seria a de criar a exemplo da RENAME, uma **relação de medicamentos genéricos essenciais**, para serem produzidos ou reembalados pelas farmácias de manipulação a um custo mais baixo que os medicamentos de marca, atendendo em convênio com o SUS (Sistema Único de Saúde) a população de baixa renda”.

A publicação do Decreto 793/93 pelo Ministério da Saúde que buscava, de forma simplista e errônea, implantar os medicamentos genéricos no Brasil pode ter contribuído para a formação de visões equivocadas como as citadas anteriormente, ao determinar:

Constarão, ainda, obrigatoriamente, das embalagens, rótulos, bulas prospectos, textos, ou qualquer outro tipo de material de divulgação e informação médica, referentes a medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos, a terminologia da Denominação Comum Brasileira (DCB) em destaque com relação ao nome e/ou marca, observadas ainda as seguintes exigências:

I - O tamanho das letras do nome e/ou marca não poderá exceder a 1/3 (um terço) do tamanho das letras da denominação genérica.

Equívocos que tiveram como resultado prático a criação de inúmeras farmácias públicas, funcionavam como verdadeiras fábricas, com produção em série de produtos padronizados nas mesmas concentrações das especialidades farmacêuticas existentes no mercado, ferindo a principal característica do medicamento manipulado magistral que é o atendimento as necessidades individuais, específicas de cada paciente e por isso mesmo, impossível de ser padronizado. A CPI dos Medicamentos tratou do assunto, dada a sua relevância para a saúde pública, transcrevendo o Parecer Técnico nº 1 expedido em 1999 pela Diretoria Adjunta de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária a respeito das farmácias públicas do Rio Grande do Sul:

Entendemos que os estabelecimentos denominados Farmácias Públicas Municipais estão desenvolvendo atividades relacionadas à fabricação de medicamentos, devendo obedecer critérios referentes às instalações, procedimentos, equipamentos e responsabilidade técnica observados na legislação sanitária em vigor – Lei 6.360/76, Decreto 79.094/77 e Portaria nº 16/95, podendo ainda esta Diretoria Adjunta possibilitar cooperação técnica à DVS-RS através do deslocamento de técnicos credenciados pelo Ministério da Saúde, para verificação

do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos (BPF), no desenvolvimento de inspeções conjuntas com vistas à habilitação legal desses estabelecimentos.

Porém, é importante destacar que essa prática foi observada não só nas farmácias públicas, mas também nas privadas, como descrito nos estudos de Lopes et al (1995) e Condack & Martins (1996), o que tudo indica é que essa prática nunca foi completamente abandonada pelas farmácias, sendo ainda comum encontrarmos estoque mínimo de preparações magistrais, previsto na RDC ANVISA/MS nº 33/00 somente em casos especiais a critério da autoridade sanitária local, ou de preparações oficinais e de bases galênicas, com a realização de uma bateria de ensaios de controle de qualidade.

O primeiro regulamento técnico publicado para normatizar a atividade de manipulação de medicamentos em farmácias ocorreu em 1998, com a publicação da Portaria nº 272 pela extinta Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), republicada em 1999. Essa Portaria foi elaborada como resposta do poder público aos trágicos acontecimentos do ano anterior. Em 1997 uma série de óbitos ocorreu na região de Campinas, interior do estado de São Paulo, pelo uso de Nutrição Parenteral contaminada microbiologicamente. (GONÇALVES et al, 2000)

A Portaria SVS/MS nº 272/98 foi concebida com um caráter multiprofissional e estabeleceu atribuições para todas as categorias envolvidas na Terapia de Nutrição Parenteral (TNP): médicos, farmacêuticos, nutricionistas, e enfermeiros. Determina no seu Regulamento Técnico que as Unidades Hospitalares e as Empresas Prestadoras de Bens e/ou Serviços que queiram habilitar-se à prática da TNP devem contar com Farmácia com licença de funcionamento concedida pelo órgão sanitário competente.

Define farmácia como:

Estabelecimento que atenda à legislação sanitária vigente (Federal, Estadual, Municipal), com instalações e equipamentos específicos para a preparação da Nutrição Parenteral, em área asséptica, atendendo ainda às exigências das Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral (BPPNP).

E logo em seguida, a Nutrição Parenteral (NP):

Solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas.

Mesmo esquecida em muitos debates acerca da manipulação em farmácias, provavelmente pela sua especificidade, a NP deve fazer parte, na medida do possível, de estudos que tenha como tema central os medicamentos manipulados. Os recentes eventos relacionados à utilização de NP contaminada microbiologicamente, envolvendo inclusive óbitos, no estado do Rio de Janeiro não me permitiriam negligenciar esse tipo de medicamento. (FOLHA ONLINE, 2004)

Em 2000 é publicada a RDC ANVISA/MS 33/00 com o objetivo de estabelecer *“os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e ou homeopáticas, e de outros produtos de interesse da saúde”*. Declarando textualmente que esse Regulamento Técnico não se aplicaria às farmácias que preparassem exclusivamente Nutrição Parenteral.

A RDC ANVISA/MS 33/00 vinha preencher uma lacuna no que se refere aos aspectos técnico-sanitários da manipulação de medicamentos, uma vez que até então apenas a Lei 5.991/73 havia tratado do assunto específico das farmácias. A publicação desse regulamento técnico foi marcada por debates, críticas e polêmicas por parte dos profissionais farmacêuticos e em especial dos representantes do segmento magistral, após muitas discussões a RDC ANVISA/MS 33/00 é republicada em 2001. (PHARMACIA BRASILEIRA, 2001 e 2002)

No ano de 2003 a ANVISA publica a Resolução RE nº 1621, de 03 de outubro de 2003 onde *“suspende, como medida de interesse sanitário, a manipulação pelas farmácias dos produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico”*. O motivo da publicação dessa resolução fora o óbito de uma criança de 12 anos em Brasília pelo uso de uma superdosagem de clonidina, 40 a 45% dos pacientes que também fizeram uso dessa substância (cerca de 50 pacientes, sendo apenas 1 adulto) apresentaram reações adversas. Além do erro de manipulação no preparo das cápsulas, o que nos chama atenção nesse caso é que a clonidina estava sendo prescrita com a indicação para promoção do crescimento, por isso o

grande número de pacientes pediátricos, quando a única indicação terapêutica aprovada pela ANVISA é para o tratamento da hipertensão arterial. (ANVISA, 2003)

Poucos dias após a essa publicação a ANVISA edita nova resolução, Resolução - RE nº 1.638, de 08 de outubro de 2003, excluindo algumas formas farmacêuticas de menor risco da proibição determinada pela Resolução RE nº 1621/03, como podemos observar no seu artigo 2º:

Art. 2º. Excluem-se desta resolução a manipulação de formas farmacêuticas em apresentações para uso tópico e as formas farmacêuticas líquidas em solução para uso oral, quando aplicáveis.

Porém, dados das análises laboratoriais realizadas pelo INCQS no período 2000-2004 demonstram que o problema de superdosagem em cápsulas de clonidina já era bem antigo. Esses dados foram divulgados no momento da apresentação do Programa de Inspeções em Farmácias realizado em São Paulo e encontra-se disponível na página eletrônica da ANVISA:

Tabela 3 – Análises de Clonidina do INCQS de 2000 a 2004

<b>Ano</b>	<b>Tipo de Denúncia</b>	<b>Resultado da Análise</b>	<b>Estado</b>
2000	Óbito (10 anos)	Teor : 32.184% do declarado	SC
2000	Criança de 10 anos em coma por 3 dias	Teor: 6.646% do declarado	ES
2000	Criança de 8 anos vários dias na UTI	Presença de outras substâncias	TO
2000	Intoxicação Exógena	Teor: 12.199% do declarado	GO
2000	Sono intenso e alterações visuais	Teor: 8.621% do declarado	PI
2001	Criança de 4 anos com queda no nível de consciência	Teor: 27.618% do declarado	SP
2002	5 anos com sinais de coma	Teor: 1.012% do declarado	DF
2002	14 anos: com perda de sinais vitais	Teor: 7.940% do declarado	SP
2003	Óbito da criança	Uniformidade de conteúdo:	DF

		8.577 a 10.961% d.d.	
2003	12 anos: Intoxicação aguda e foi internada em UTI	Teor: 104.600% do declarado	
2003	Criança de 11 anos internada 2 dias em UTI	Uniformidade de conteúdo: 858 a 13199% do declarado	ES
2003	Suspeita de causar intoxicação em criança	Teor: 8.870% do declarado	PA
2003	Internação de criança	Uniformidade de conteúdo: 42 a 105% do declarado	DF
2004	Paciente menor	Teor: 10.000% do declarado	PA

ANVISA, 2005

Ainda em dezembro de 2003 a ANVISA publica nova resolução, Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003, tratando da manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico, desta vez permitindo a sua manipulação desde que a farmácia cumprisse uma série de exigências, como por exemplo, a realização de estudos de perfil de dissolução das formulações.

Em 2004 novos óbitos envolvendo medicamentos manipulados são divulgados na imprensa e investigados pela ANVISA, desta vez a substância envolvida nos casos de óbitos não é de baixo índice terapêutico, mas a flutamida. Aprovada pela ANVISA unicamente para o tratamento de câncer de próstata, essa substância provocou a morte de mulheres jovens com idades entre 21 a 35 anos, por hepatite fulminante. Faziam uso da flutamida para tratamento de alopecia, hirsutismo e acne, nenhuma indicação dessa aprovada pela ANVISA para o uso da flutamida. (ANVISA, 2004) Como no caso da clonidina, sem obviamente eximir o farmacêutico de sua responsabilidade no momento da avaliação farmacêutica da prescrição, item previsto inclusive na RDC ANVISA/MS 33/00, muitos eventos como esses poderiam ser evitados se não fossem prescritas substâncias ou associações com indicações terapêuticas não aprovadas pelo Órgão Sanitário Competente. Os pacientes são usados na verdade como cobaias, já que o uso de uma substância com nova indicação terapêutica e ainda não aprovada pela ANVISA deve ser caracterizado como pesquisa clínica. (ANVISA)

Outra substância de baixo índice terapêutico, em medicamentos manipulados, é responsável por óbitos agora na cidade de Itabuna na Bahia. Cápsulas de colchicina provocam óbitos por superdosagem em 03 pessoas de uma mesma família. O primeiro teria ocorrido em 20 de novembro de 2003 e os outros dois em 2004, análises realizadas pelo INCQS

demonstraram que as cápsulas continham 42 mg ao invés de 0,5 mg, 84 vezes a mais que o teor declarado. (Folha de São Paulo, 2004)

Somente em 2005 a ANVISA publica a Resolução RDC nº 232, de 17 de agosto de 2005, incluindo a colchicina na lista de Substâncias de baixo índice terapêutico da RDC nº 354/03. É importante atentar que há no mercado brasileiro especialidade farmacêutica de colchicina na concentração de 0,5 mg, o que não justificaria tecnicamente a sua manipulação em farmácias, dado o alto grau de riscos associados.

Esses acontecimentos evidenciam o caráter de veneno intrínseco a todos os medicamentos, resgatando a dialética contida na origem da palavra grega *Pharmakon* (*Veneno & Remédio*), e conferindo às palavras de Paracelsus uma contundente atualidade, por vezes dramática:

Todas as substâncias são venenos.  
Não existe nada que não seja veneno.  
Somente a dose certa diferencia o veneno do remédio

As ações dos Órgãos de Vigilância Sanitária têm como objetivo eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde, para isso devemos ser capazes de identificá-los e avaliá-los profunda e criticamente, pois somente assim poderemos contribuir para a elaboração de uma política de gerência de riscos baseada não exclusivamente, mas em um sólido conhecimento científico.

Os termos avaliação de risco e gerência de risco são utilizados aqui como descritos por Lucchese, 2001:

**avaliação de risco** – de natureza mais científica, consiste no uso de bases concretas de dados para definir os efeitos de uma exposição (indivíduos ou população) a materiais ou situações; busca medir, por exemplo, o risco associado a uma substância

**gerência de risco** – de orientação mais político-administrativa, é o processo de ponderar as alternativas de políticas e selecionar a ação regulatória mais apropriada, integrando os resultados da avaliação do risco com as preocupações sociais, econômicas e políticas para chegar a uma decisão; decide o que fazer com o risco avaliado.

No fim de 2006 a ANVISA publicou, depois de exaustivos debates com a sociedade civil organizada, o novo Regulamento Técnico que dispõe sobre as Boas Práticas

de Manipulação de Medicamentos de Uso Humano em Farmácias; a RDC 214, de 12 de dezembro foi fruto de intensas discussões que tiveram como base a Consulta Pública ANVISA nº 31/05 e espera-se que possa contribuir na diminuição e prevenção dos riscos dos medicamentos manipulados.

Porém, como já afirmamos, a publicação de um regulamento, por melhor que seja, não é suficiente, devemos agregar outros instrumentos, como capacitação técnico-legal dos profissionais das vigilâncias sanitárias, planejamento das inspeções, programas de educação em saúde, monitoramento de produtos, implantar um programa de Cargos, Carreiras e Salários nos diferentes níveis dos Órgãos de Vigilância Sanitária, o desenvolvimento de linhas de pesquisa específicas no segmento magistral, incentivar a implantação da farmacovigilância, equipar adequadamente os Laboratórios Oficiais, enfim, ações coordenadas do poder público que possam ser verdadeiramente eficazes na mudança desse panorama e garantir uma saúde de qualidade à população.

Os Laboratórios Oficiais e os ensaios laboratoriais por eles realizados são fundamentais nesse cenário. Os laudos de análise podem servir para retirar dúvidas ou confirmar determinadas hipóteses, cruciais no desenrolar de investigações envolvendo produtos sujeitos à vigilância sanitária. Apesar de entendermos o laudo analítico enquanto mais um instrumento nas ações de vigilância sanitária, assim como as inspeções, em muitos casos, os resultados dos ensaios realizados pelos Laboratórios Oficiais são as provas materiais mais contundentes para que se possa correlacionar o uso de determinado produto com os agravos à saúde observados em algum paciente; foi assim nos casos envolvendo os medicamentos manipulados contendo substâncias de baixo índice terapêutico. Os sintomas de intoxicação apresentados pelos pacientes que fizeram uso dos medicamentos contendo clonidina e colchicina, por exemplo, puderam ser perfeitamente correlacionados aos resultados dos altos teores dessas substâncias encontrados nas cápsulas analisadas pelo INCQS.

Conhecer as características das amostras dos medicamentos manipulados que chegam aos Laboratórios Oficiais e o perfil dos ensaios realizados pode contribuir, senão para uma avaliação de riscos pelo menos para uma gerência desses riscos de uma forma mais sólida e fundamentada.

É claro que as amostras de medicamentos manipulados apreendidas pelas vigilâncias sanitárias tendem a apresentar algum tipo de desvio de qualidade, invariavelmente essas apreensões são motivadas por denúncias. Porém, determinar as características dessas

amostras e o perfil dos seus ensaios laboratoriais não teria como objetivo concluir se os medicamentos manipulados são de má ou boa qualidade, até porque inexistem bases de dados que pudessem validar estatisticamente qualquer estudo desse tipo, mas servir de subsídio para um melhor planejamento de inspeções em farmácias, direcionando-as aos pontos críticos dos medicamentos manipulados de maior risco e ajudar os Laboratórios Oficiais no que diz respeito ao aumento de sua capacidade analítica desse tipo de medicamento. Assim sendo, a contribuição que um estudo desse tipo pode dar encontrava-se mais no seu caráter qualitativo que quantitativo.

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo Geral**

O presente trabalho tem como objetivo avaliar os Processos e Laudos de Análise das amostras de medicamentos manipulados, recebidas pelo Laboratório Central Noel Nutels (LCNN) nos últimos quatro anos (2003-2006).

### **2.2 - Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos são os de identificar as principais características das amostras recebidas e dos ensaios realizados pelo LCNN, tais como:

- 1 – Número de amostras recebidas;
- 2 – Modalidade de análise definida no Processo ou no Laudo;
- 3 – Regulamento Técnico da amostra;
- 4 – Motivo de envio da amostra;
- 5 – Emissão ou não do Laudo de Análise;
- 6 – Motivo da não emissão do Laudo de Análise;
- 7 – Forma farmacêutica;
- 8 – Monodroga/Associação;
- 9 – Instituição solicitante;
- 10 – Ensaios realizados;
- 11 – Laudos Insatisfatórios x Laudos Satisfatórios;
- 12 – Ensaios insatisfatórios;
- 13 – Motivo de insatisfatoriedade em cada ensaio;
- 14 – Forma farmacêutica x Ensaio insatisfatório.

### 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

As fontes documentais para coleta dos dados tiveram duas origens:

1 – Os Processos das amostras de medicamentos manipulados (Total: 43 Amostras), obtidos a partir dos registros do “*Caderno de Registro de Resultados de Análises - Entrada e Saída de Produtos*” do laboratório que realiza os ensaios físico-químicos de medicamentos no LCNN;

2 - Os Laudos de Análise de medicamentos manipulados e os Processos das farmácias, quando inspecionadas pelo CVS/SES/RJ, (Total: 94 Amostras) arquivados no Departamento de Fiscalização de Medicamentos e Afins do CVS/SES/RJ.

Os Processos das amostras recebidas pelo LCNN são compostos, basicamente, pelos seguintes documentos: Termo de Apreensão ou Ofício, dependendo da instituição solicitante, despachos, laudos parciais dos setores envolvidos e laudo de análise final.

Selecionados os Processos e os Laudos de Análise passamos a coletar os dados, utilizando como instrumento Planilha Padronizada para Coleta de Dados (Apêndice 1) elaborada a partir do modelo de laudo de análise emitido pelo LCNN.

Após o preenchimento das planilhas, as mesmas foram avaliadas para obtenção e sistematização de dados que pudessem responder aos objetivos definidos por esse trabalho.

O estudo avaliou Processos e Laudos de Análise de amostras de medicamentos manipulados que deram entrada no LCNN no período de janeiro de 2003 até junho de 2006.

## 4 – RESULTADOS

### 4.1 – Apresentação

Os resultados do estudo foram organizados na forma de tabelas e gráficos precedidos por um pequeno texto, em que os dados mais relevantes são evidenciados. Numa primeira parte, são apresentados os dados consolidados de todo o período avaliado, isto é, janeiro de 2003 a junho de 2006 e, em um segundo momento, para maior detalhamento, os dados são apresentados para cada ano do estudo.

### 4.2 – Consolidado do Período (2003 – 2006)

Na Tabela 4 e Figura 1 podemos verificar que os anos de 2004 e 2003 concentram o maior número de amostras no período avaliado, 65 amostras (47%) e 49 amostras (36%), respectivamente.

Tabela 4 – Número Total de Amostras (2003-2006)

Ano	Número de Amostras	%
<i>2003</i>	49	36
<i>2004</i>	65	47
<i>2005</i>	11	8
<i>2006</i>	12	9
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

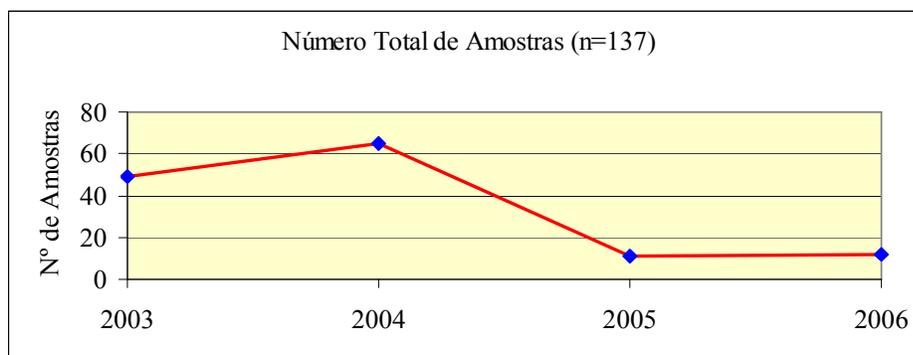


Figura 1 – Número de Amostras nos Anos Avaliados (2003-2006)

Na Tabela 5 e Figura 2 constatamos que o maior número de amostras foram aquelas regulamentadas pela Portaria SVS/MS nº 272/98 – Nutrição Parenteral (NP), no período avaliado elas representam 65% (89 amostras).

Tabela 5 – Número de Amostras por Norma (2003-2006)

Ano	Norma		
	Portaria 272/98	RDC 33/00	
<b>2003</b>	34	15	
<b>2004</b>	48	17	
<b>2005</b>	0	11	
<b>2006</b>	7	5	<b>Total</b>
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>48</b>	<b>137</b>
<b>%</b>	<b>65</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

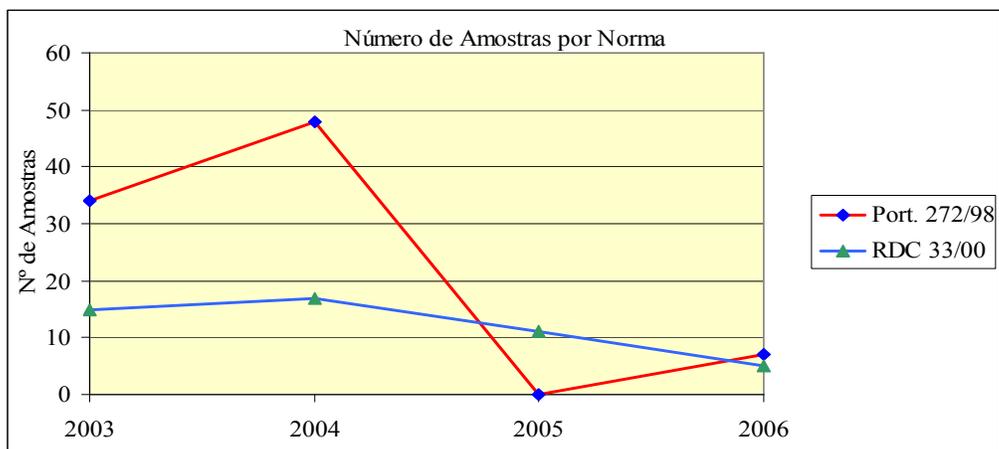


Figura 2 – Número de Amostras por Norma (2003-2006)

Na tabela 6 podemos verificar que o motivo que mais levou ao envio de amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 estava relacionado a ineficácia terapêutica (23 = 46%) seguida pelos agravos à saúde que representou 38% (19 amostras).

Tabela 6 – Motivo do Envio da Amostra – RDC 33/00 (2003-2006)

Ano	Agravo	Ineficácia Terap.	Outros	Não Consta	
2003	8	7	1	0	
2004	3	12	2	1	
2005	7	2	1	1	
2006	1	2	2	0	<b>Total</b>
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>50</b>
<b>%</b>	<b>38</b>	<b>46</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

Na Tabela 7 podemos verificar que foram emitidos laudos de análise para a totalidade das amostras de NP.

Tabela 7 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2003-2006)

Ano	Número de Amostras	Emitidos	%
<b>2003</b>	34	34	<b>100</b>
<b>2004</b>	48	48	<b>100</b>
<b>2006</b>	7	7	<b>100</b>
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

Na Tabela 8 e Figura 3 verificamos que a emissão de laudos de análise das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 no período foi de cerca de 80%.

Tabela 8 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)

Ano	Número de Amostras	Emitidos	%
<b>2003</b>	15	13	<b>87</b>
<b>2004</b>	17	14	<b>82</b>
<b>2005</b>	11	9	<b>82</b>
<b>2006</b>	5	3	<b>60</b>
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>39</b>	<b>81</b>

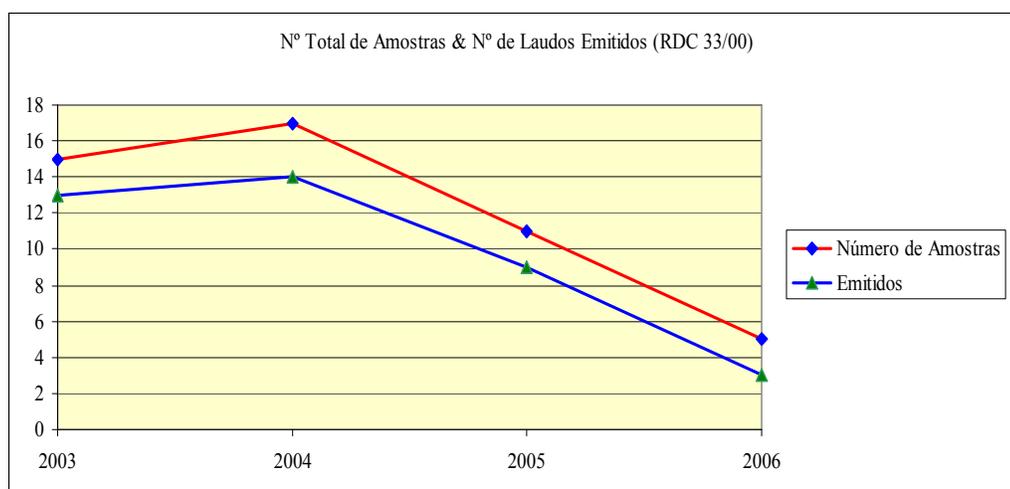


Figura 3 – Total de Amostras x Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)

Na Tabela 9 podemos verificar que as amostras de NP tiveram no período um índice de insatisfatoriedade de 69% (61 amostras), em especial o ano de 2004 que apresentou 45 amostras com laudos insatisfatórios, representando 51% em relação ao total de amostras analisadas no período.

Tabela 9 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Total de Laudos</b>	<b>Satisfat.</b>	<b>Insatisf.</b>	<b>Não se Aplica</b>
<b>2003</b>	34	18	16	0
<b>2004</b>	48	3	45	0
<b>2006</b>	7	0	0	7
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>21</b>	<b>61</b>	<b>7</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>69</b>	<b>8</b>

Na Tabela 10 podemos verificar que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 tiveram no período um índice de insatisfatoriedade de 64% (25 amostras).

Tabela 10 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Total de Laudos</b>	<b>Satisfat.</b>	<b>Insatisf.</b>	<b>Não se Aplica</b>
<b>2003</b>	13	5	6	2
<b>2004</b>	14	6	8	0
<b>2005</b>	9	1	8	0
<b>2006</b>	3	0	3	0
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>2</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>64</b>	<b>5</b>

Na Tabela 11 e Figura 4 podemos verificar que as amostras de NP foram analisadas no período avaliado, na sua esmagadora maioria, como Análise Fiscal 99% (88 amostras).

Tabela 11 – Modalidade de Anal. Definida para a Amostra – Port. 272/98 (2003-2006)

Ano	Total de Amostras	Fiscal	Orientação
<b>2003</b>	34	34	0
<b>2004</b>	48	47	1
<b>2006</b>	7	7	0
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>88</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>1</b>

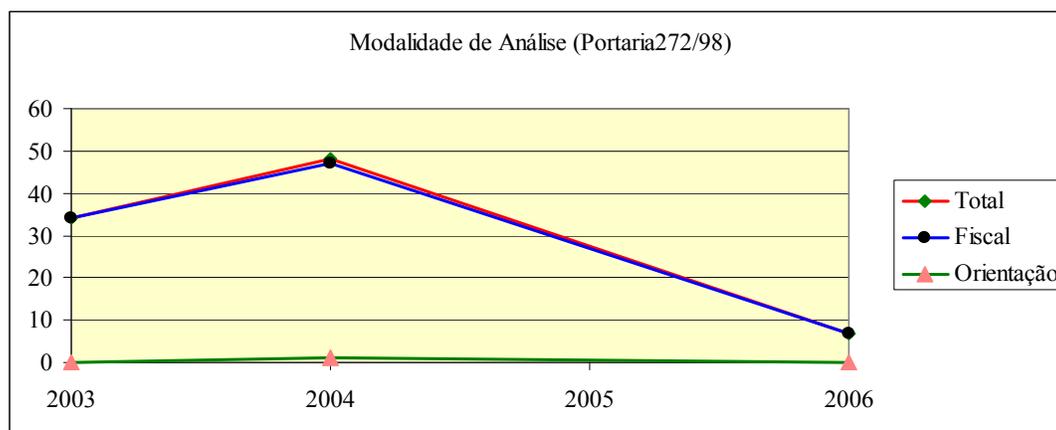


Figura 4 – Modalidade de Análise nos Anos Avaliados – Portaria 272/98 (2003-2006)

Na Tabela 12 e Figura 5 podemos verificar que a modalidade definida para as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram, na sua maioria, definidas como Análise de Orientação Técnica 85% (41 amostras).

Tabela 12 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2003-2006)

Ano	Total de Amostras	Fiscal	Orientação Técnica
2003	15	1	14
2004	17	4	13
2005	11	2	9
2006	5	0	5
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>7</b>	<b>41</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>85</b>

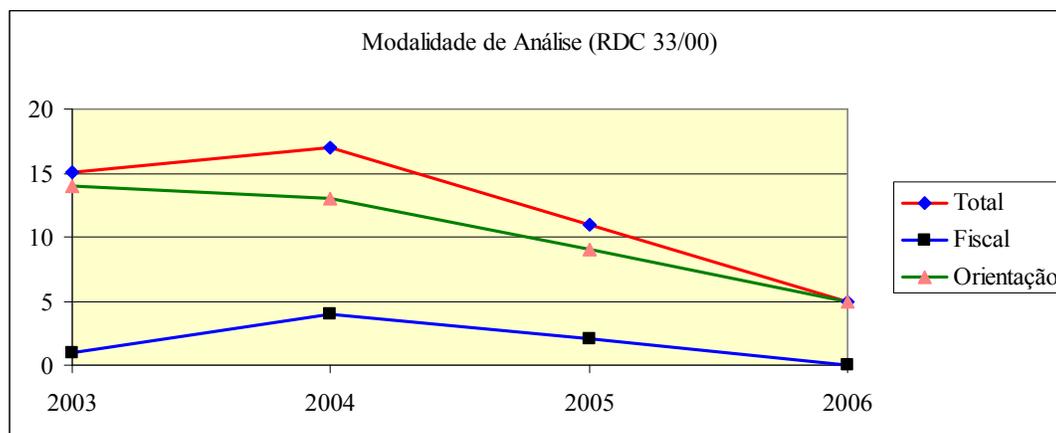


Figura 5 – Modalidade de Análise nos Anos Avaliados – RDC 33/00 (2003-2006)

Na Tabela 13 podemos verificar que as amostras de NP foram enviadas ao LCNN, na sua esmagadora maioria, pelo CVS/SES/RJ 99% (88 amostras).

Tabela 13 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2003-2006)

Ano	CVS/SES/RJ	VISA/RJ	
<b>2003</b>	34	0	
<b>2004</b>	47	1	
<b>2006</b>	7	0	<b>Total</b>
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>1</b>	<b>89</b>
<b>%</b>	<b>99</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

Na Tabela 14 podemos constatar que a Vigilância Sanitária do Município do Rio de Janeiro foi a instituição que mais enviou amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSnº 33/00 para o LCNN 42% (20 amostras), seguida de outras vigilâncias municipais 25% (12 amostras)

Tabela 14 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003-2006)

Ano	VISA/RJ	Out. VISA's	CVS	ICCE	DRCCSP	Legisl./RJ	Hosp.
<b>2003</b>	8	0	4	0	3	0	0
<b>2004</b>	11	4	0	2	0	0	0
<b>2005</b>	1	5	1	2	1	1	0
<b>2006</b>	0	3	0	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>42</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

Na Tabela 15 e Figura 6 podemos verificar que a forma farmacêutica cápsula representou o maior número de amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSnº 33/00 no período avaliado 85% (41 amostras).

Tabela 15 – Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003-2006)

Ano	Total	Cápsula	Xarope	Creme	Sol. Top.	Sol. Oral
2003	15	13	2	0	0	0
2004	17	16	1	0	0	0
2005	11	9	0	1	1	0
2006	5	3	0	0	1	1
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>41</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

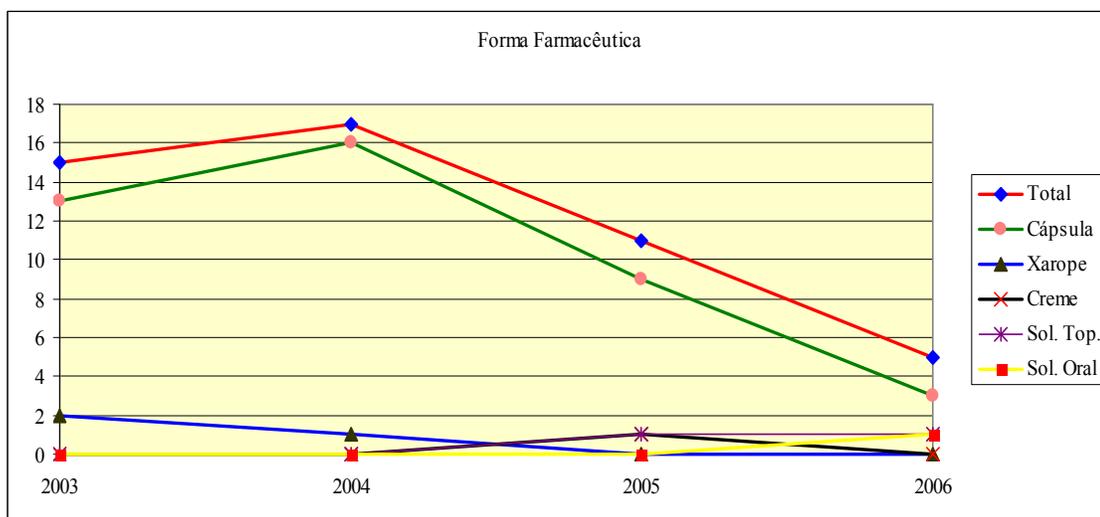


Figura 6 – Forma Farmacêutica – RDC 33/00

Na Tabela 16 podemos constatar que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSn° 33/00 eram na sua maioria constituídas de monodrogas (34 = 71%).

Tabela 16 – Monodroga/Associação – RDC 33/00 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Total</b>	<b>Monodroga</b>	<b>Associação</b>
<b>2003</b>	15	12	3
<b>2004</b>	17	9	8
<b>2005</b>	11	9	2
<b>2006</b>	5	4	1
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>34</b>	<b>14</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>71</b>	<b>29</b>

Na Tabela 17 podemos verificar que os ensaios físico-químicos realizados nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSn° 33/00 apresentavam a seguinte distribuição: Identificação 38,1% (56 ensaios), Aspecto 25,2% (37 ensaios), Variação de Peso ( em relação ao seu Peso Médio) 18,4% (27 ensaios), Teor 14,3% (21 ensaios), Uniformidade de Conteúdo 1,3% (2 ensaios) e outros ensaios 2,7% (4 ensaios).

Nessa mesma tabela podemos verificar os números absolutos e os percentuais de insatisfatoriedade em cada ensaio. Dessa forma, constatamos que o ensaio de Uniformidade de Conteúdo teve 100% de insatisfatoriedade (2 amostras), o ensaio de Teor apresentou 33% de ensaios insatisfatórios, o ensaio de Identificação apresentou 7% de ensaios insatisfatórios e somente 4% no ensaio de Variação de Peso (1 amostra)

Tabela 17 – Ensaios Real. – Fís. - Quím. – Ensaios Insatisf.. – RDC 33/00 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Var. de Peso</b>	<b>Identif.</b>	<b>Teor</b>	<b>Unif. Cont.</b>	<b>Outros</b>
<b>2003</b>	12	10	21	7	0	0
<b>2004</b>	14	9	21	7	2	3
<b>2005</b>	8	6	11	4	0	1
<b>2006</b>	3	2	3	3	0	0
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>27</b>	<b>56</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>%</b>	<b>25,2</b>	<b>18,4</b>	<b>38,1</b>	<b>14,3</b>	<b>1,3</b>	<b>2,7</b>
Nº Insatisf. em cada Ensaio	6	1	4	7	2	1
<b>% de Insatisf. por Ensaio</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>25</b>

Na Tabela 18 podemos verificar que o ensaio de rotulagem é responsável pelo maior número de insatisfatoriedade 49% (20 amostras) nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSnº 33/00.

Tabela 18 – Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Rotul.</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Var. de Peso</b>	<b>Ident.</b>	<b>Teor</b>	<b>Unif. Cont.</b>	<b>Outros</b>
<b>2003</b>	6	1	0	2	1	X	X
<b>2004</b>	8	2	1	0	1	2	X
<b>2005</b>	4	2	0	2	2	X	1
<b>2006</b>	2	1	0	0	3	X	X
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>49</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

Na Tabela 19 podemos verificar que 77% das cápsulas com ensaios insatisfatórios eram monodrogas.

Tabela 19 – Cápsula & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003-2006)

<b>Ano</b>	<b>Total</b>	<b>Laudos Emit.</b>	<b>Total Insatisf.</b>	<b>Monod.</b>	<b>Assoc.</b>
<b>2003</b>	13	12	8	5	3
<b>2004</b>	16	13	8	6	2
<b>2005</b>	9	9	8	7	1
<b>2006</b>	3	2	2	2	0
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>36</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>6</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>72</b>	<b>77</b>	<b>23</b>

### 4.3 – Anos do Período

#### Ano - 2003

Na Tabela 20 e Figura 7 podemos constatar que o maior número de amostras (34 = 69%) era regulamentada pela Portaria SVS/MS nº 272/98 (Nutrição Parenteral - NP).

Tabela 20 – Número Total de Amostras (2003)

<b>Total</b>	<b>49</b>
Portaria 272/98	34
RDC 33/00	15

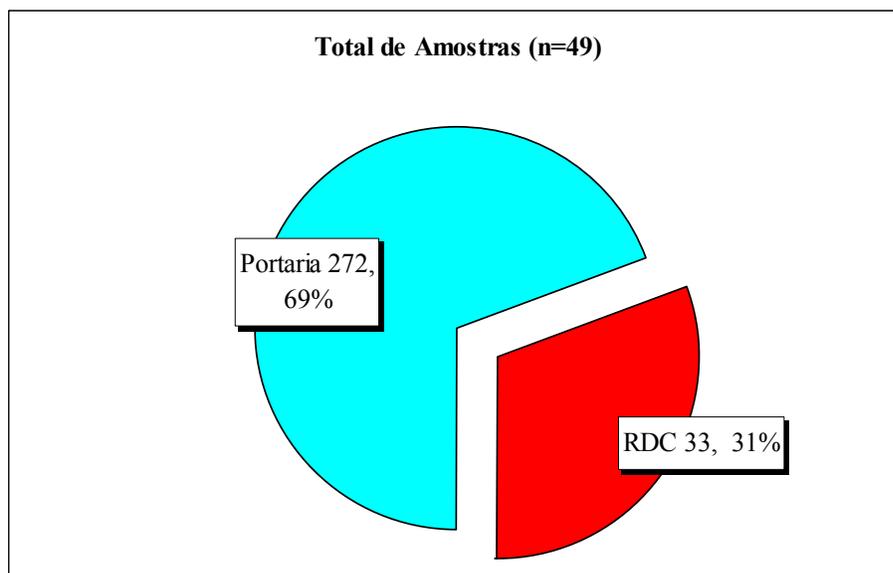


Figura 7 – Percentual das Amostras por Norma (2003)

Na Tabela 21 constatamos que o motivo de envio das amostras de NP, em sua totalidade (34 amostras), estava relacionado a agravo à saúde.

Tabela 21 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2003)

Agravo à Saúde	34
----------------	----

Na Tabela 22 e Figura 8 constatamos que os agravos à saúde aparecem como principal motivo de envio das amostras (8 = 50%), seguido de ineficácia terapêutica (7 = 44%) para as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00.

Tabela 22 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2003)

Agravo à Saúde	8
Ineficácia Terapêutica	7
Outros	1

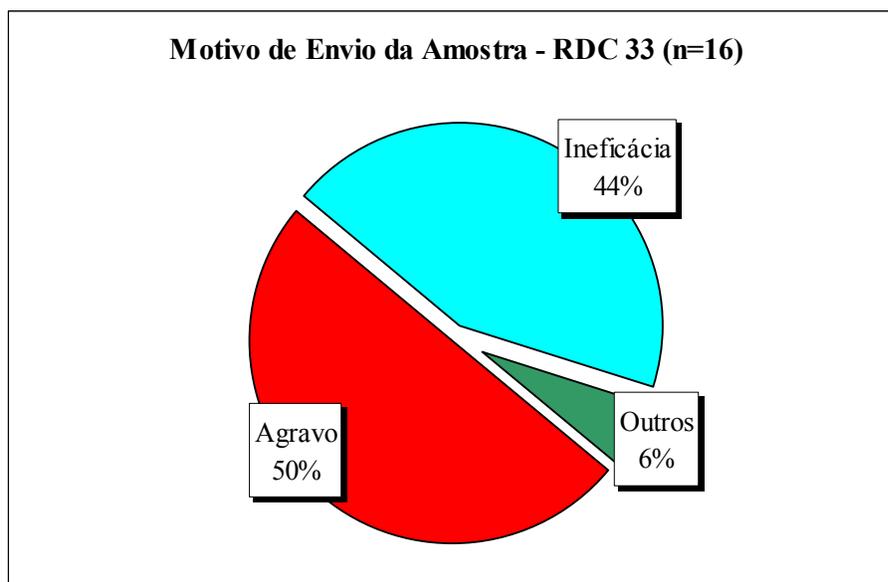


Figura 8 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2003)

Na tabela 23 constatamos que a totalidade das amostras de NP (34 amostras) teve como modalidade de análise definida a Análise Fiscal.

Tabela 23 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2003)

Fiscal	34
--------	----

Na Tabela 24 e Figura 9 podemos constatar que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram analisadas na sua maioria como Análise de Orientação Técnica (14 = 93%), enquanto somente 1 amostra (7%) teve a Análise Fiscal como modalidade de análise.

Tabela 24 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2003)

Fiscal	1
Orientação Técnica	14

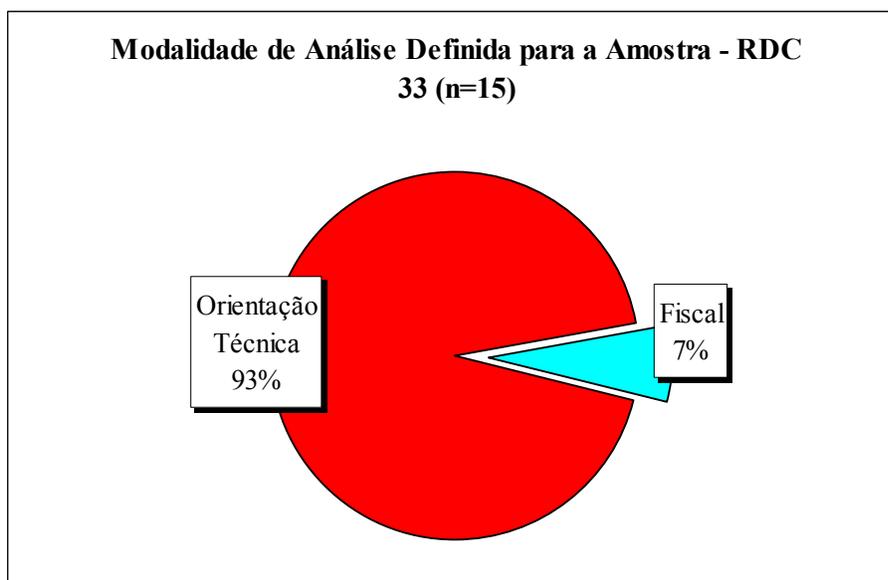


Figura 9 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 25 constatamos que foram emitidos Laudos de Análise para todas as amostras de NP (34 amostras).

Tabela 25 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2003)

Total de Amostras	34
Laudos Emitidos	34

Na Tabela 26 e Figura 10 verificamos que somente 2 amostras (13%) regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 não tiveram emissão de Laudo de Análise. Um dos laudos não foi emitido devido a inexistência de equipamento para realização dos ensaios na amostra (Característica da Amostra: Orientação Técnica – Relacionada a Agravo à Saúde - Cápsula – Monodroga). O outro laudo não emitido diz respeito a uma amostra que apresentava a mesma origem de outra já analisada; era do mesmo paciente, manipulada na mesma farmácia, na mesma concentração, na mesma forma farmacêutica e na mesma data (Característica da Amostra: Orientação Técnica – Relacionada a Agravo à Saúde - Xarope – Monodroga).

Tabela 26 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)

Total de Amostras	15
Laudo Emitido	13
Laudo Não Emitido	2

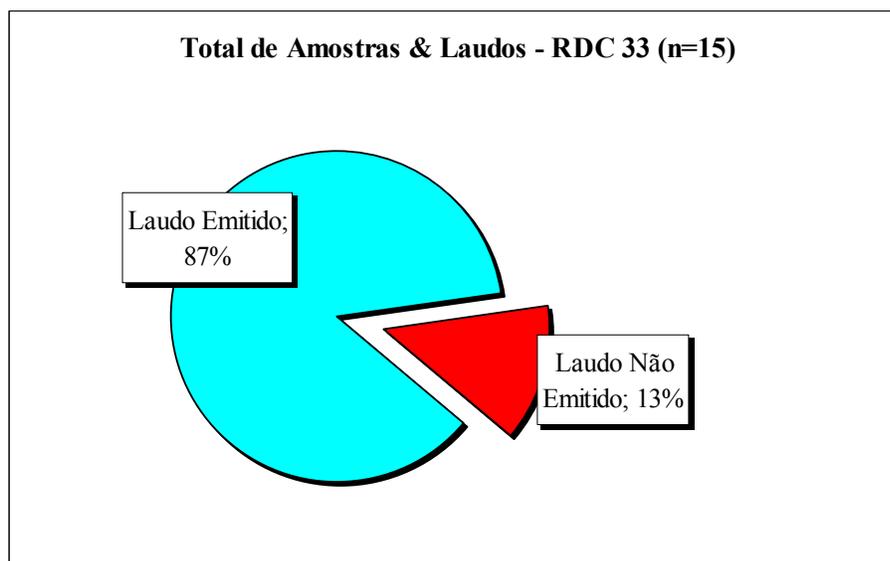


Figura 10 - Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 27 e Figura 11 podemos notar que as conclusões dos Laudos de Análise Emitidos das amostras de NP apresentaram praticamente o mesmo percentual de Satisfatoriedade (18 = 53%) e Insatisfatoriedade (16 = 47%).

Tabela 27 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003)

Satisfatório	18
Insatisfatório	16

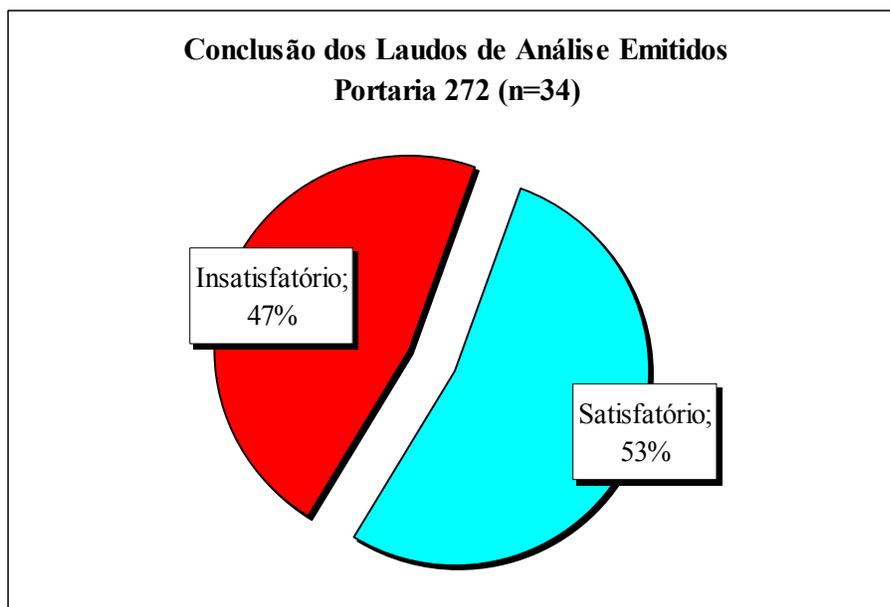


Figura 11 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2003)

Na Tabela 28 e Figura 12 verificamos que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 apresentaram, como conclusão dos Laudos de Análise, os seguintes resultados: Insatisfatórias em 6 amostras (47%), Satisfatórias 5 amostras (38%) e Não se Aplica em 02 amostras (15%).

Tabela 28 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)

Satisfatório	5
Insatisfatório	6
Não se Aplica	2

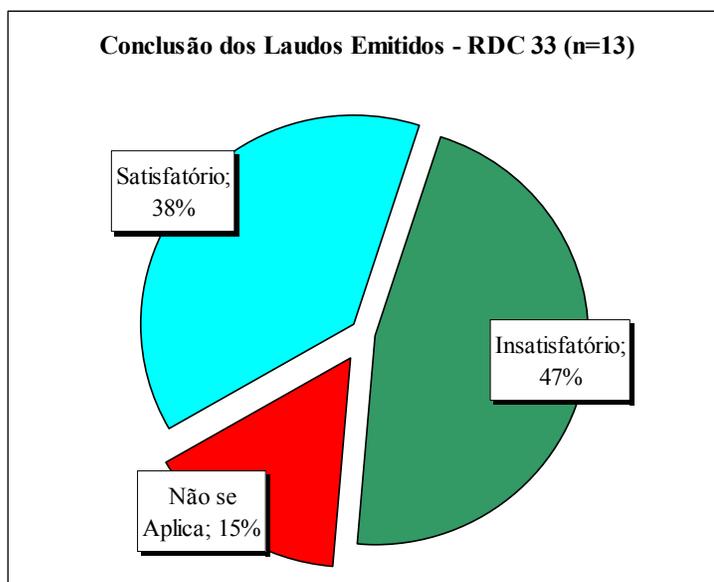


Figura 12 - Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 29 podemos verificar que em sua totalidade as amostras de NP foram enviadas pelo CVS/SES/RJ.

Tabela 29 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2003)

CVS/SES/RJ	34
------------	----

Na Tabela 30 e Figura 13 verificamos que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram encaminhadas na sua maioria pela Vigilância Sanitária do Município do Rio de Janeiro (8 = 53%), seguida pelo CVS/SES/RJ (4 = 27%) e pela DRCCSP (3 = 20%).

Tabela 30 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003)

VISA Municipal/RJ	8
CVS/SES/RJ	4
DRCCSP	3

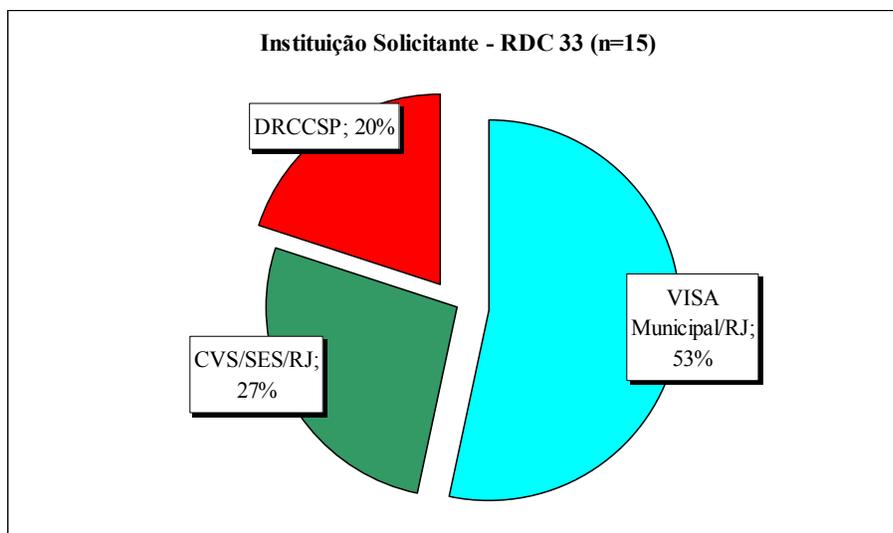


Figura 13 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 31 e Figura 14 podemos verificar que cápsula é a forma farmacêutica mais comum nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, sendo responsável por 87% (13 amostras).

Tabela 31 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003)

Cápsula	13
Xarope	2

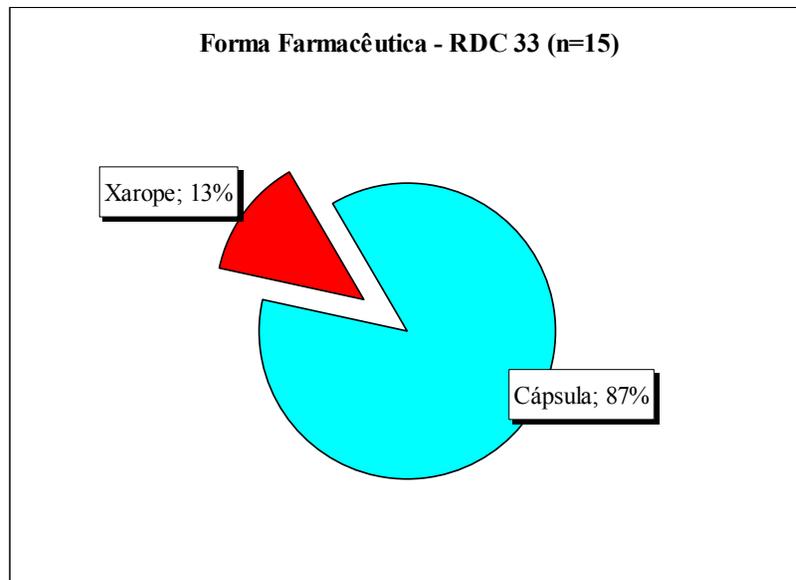


Figura 14 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 32 e Figura 15 podemos constatar que as Monodrogas constituem a maioria das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, totalizando 12 amostras (80%).

Tabela 32 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2003)

Monodroga	12
Associação	3

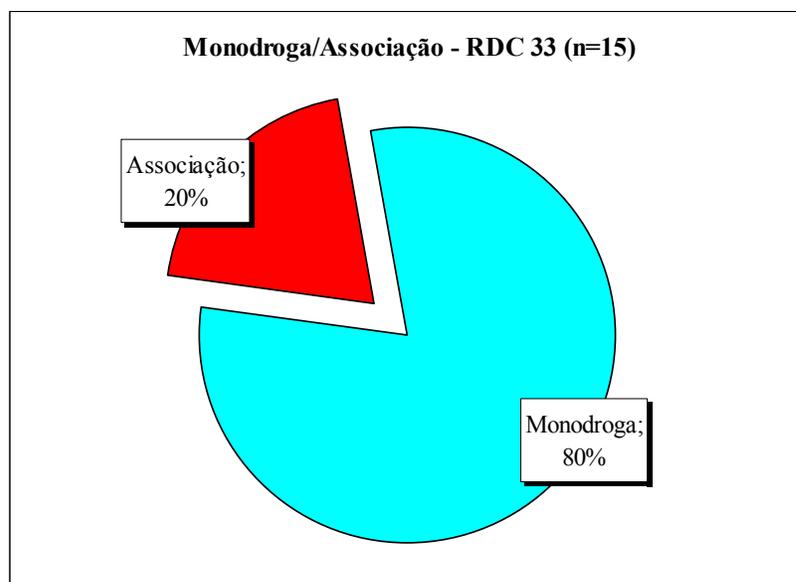


Figura 15 – Percentual – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 33 e Figura 16 verificamos que os ensaios físico-químicos realizados nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 estão distribuídos da seguinte forma: Identificação (21 = 42%), Aspecto (12 = 22%), Variação de Peso (10 = 20%) e Teor (7 = 14%).

Tabela 33 – Ensaios Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2003)

Aspecto	12
Variação de Peso	10
Identificação	21
Teor	7

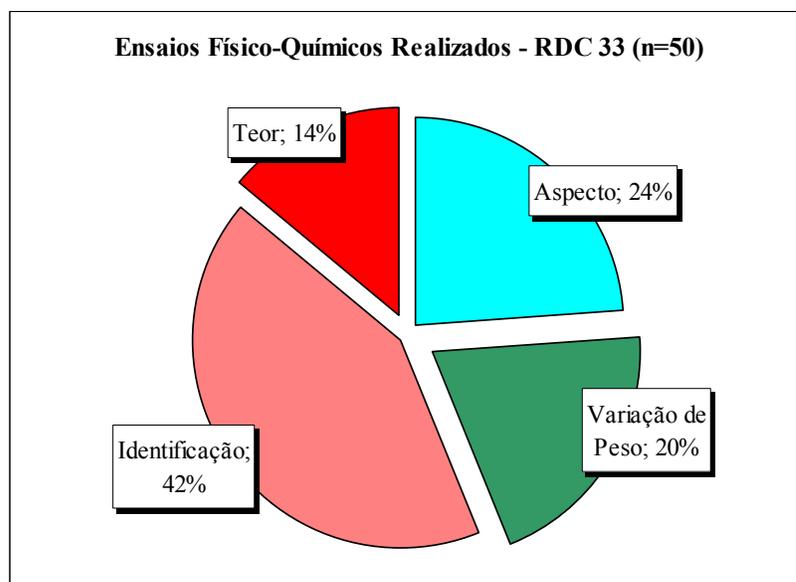


Figura 16 – Percentual Ensaio Físico-Químicos – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 34 verificamos que o ensaio de esterilidade foi realizado em todas as amostras de NP (34 amostras).

Tabela 34 - Ensaio Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2003)

Esterilidade	34
--------------	----

Na Tabela 35 podemos verificar os ensaios realizados na única amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 analisada microbiologicamente.

Tabela 35 - Ensaio Realizados - Microbiológicos – RDC 33/00 (2003)

Contagem de Bolores e Leveduras	1
Contagem Total de Bactérias Aeróbias	1
Pesquisa de <i>E. coli</i>	1
Pesquisa de <i>P. aeruginosa</i>	1
Pesquisa de <i>Salmonella sp</i>	1
Pesquisa de <i>S. aureus</i>	1
Pesquisa de outros Microrganismos	1

Na Tabela 36 verificamos que 16 amostras de NP apresentaram resultados insatisfatórios para o ensaio de esterilidade.

Tabela 36 - Ensaio Insatisfatórios – Portaria 272/98 (2003)

Esterilidade	16
--------------	----

Na Tabela 37 e Figura 17 constatamos que o ensaio com maior índice de insatisfatoriedade foi o de rotulagem (6 = 60%) nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00. Cabe ressaltar que em todas as amostras do estudo o ensaio de rotulagem foi realizado.

Tabela 37 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003)

Rotulagem	6
Aspecto	1
Identificação	2
Teor	1

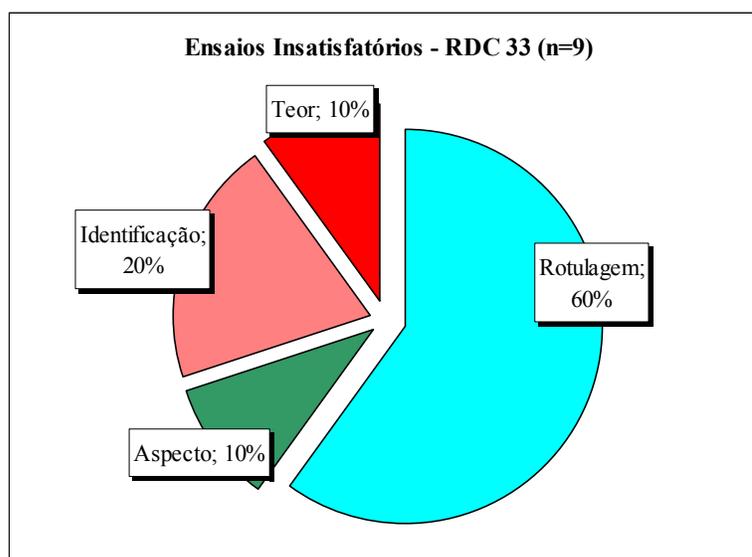


Figura 17 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 38 Figura 18 verificamos que o maior motivo de insatisfatoriedade no ensaio de rotulagem nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foi a ausência de posologia (5 = 83%).

Tabela 38 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2003)

Ausência de Posologia	5
Ausência do Número de Registro do Livro da Farmácia	1

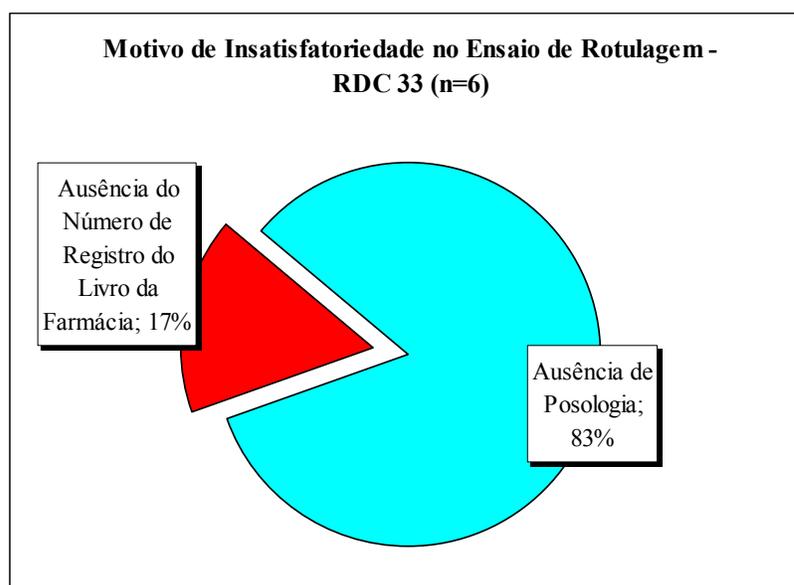


Figura 18 – Percentual de Insatisfatoriedade Rotulagem – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 39 podemos constatar que os motivos de insatisfatoriedade no ensaio de identificação nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram as ausências de substâncias declaradas no rótulo do medicamento (Diosgenina e Femproporex).

Tabela 39 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Identif. – RDC 33/00 (2003)

Ausência de Diosgenina
Ausência de Femproporex

Na Tabela 40 podemos constatar que o ensaio de teor foi insatisfatório em uma única amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (loratadina acima do teor declarado).

Tabela 40 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2003)

Loratadina acima do teor declarado
------------------------------------

Na Tabela 41 e Figura 19 podemos constatar que todos os ensaios insatisfatórios se deram na forma farmacêutica cápsula (Total = 8 amostras), sendo 5 cápsulas monodrogas (63%) e tendo o ensaio de rotulagem como maior causa das insatisfatoriedade (3 = 60%).

Tabela 41 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)

<b>Cápsulas - Total de Amostras</b>	<b>8</b>
<b><i>Cápsulas - Total de Amostras - Monodroga</i></b>	<b>5 (63%)</b>
Rotulagem	3
Identificação	1
Teor	1

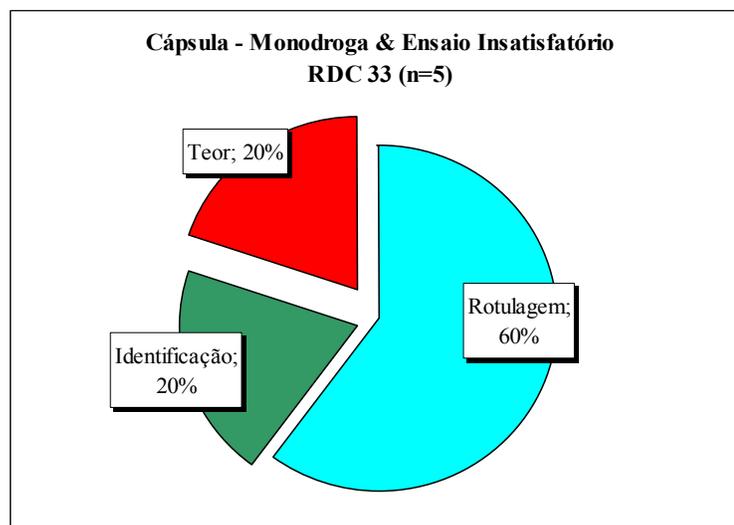


Figura 19 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)

Na Tabela 42 e Figura 20 do total de cápsulas (8 amostras) com ensaios insatisfatórios 3 cápsulas eram associações de princípios ativos (37%), tendo o ensaio de rotulagem como maior causa das insatisfatoriedade (2 = 50%).

Tabela 42 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)

<i>Cápsulas - Total de Amostras - Associação</i>	<i>3 (37%)</i>
Rotulagem	2
Aspecto	1
Identificação	1

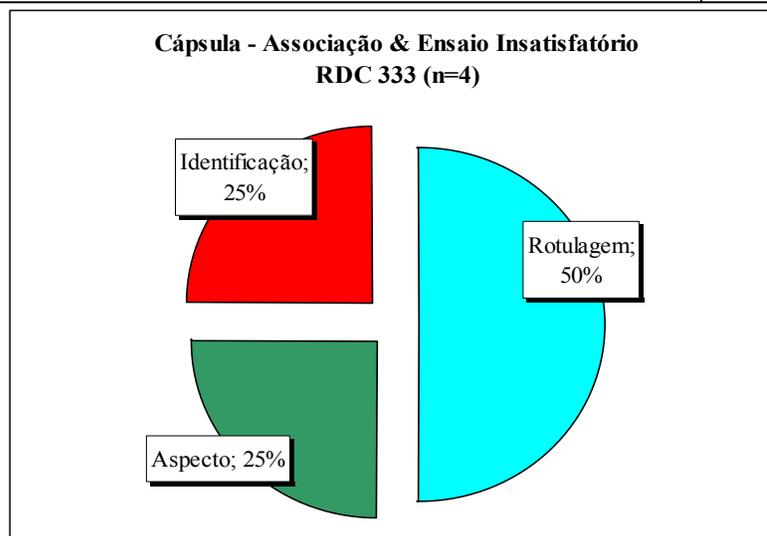


Figura 20 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2003)

## Ano - 2004

Na Tabela 43 e Figura 21 podemos constatar que o maior número de amostras (48 = 74%) era regulamentada pela Portaria SVS/MS nº 272/98 (Nutrição Parenteral - NP).

Tabela 43 – Número Total de Amostras (2004)

<b>Total</b>	<b>65</b>
Portaria 272/98	48
RDC 33/00	17

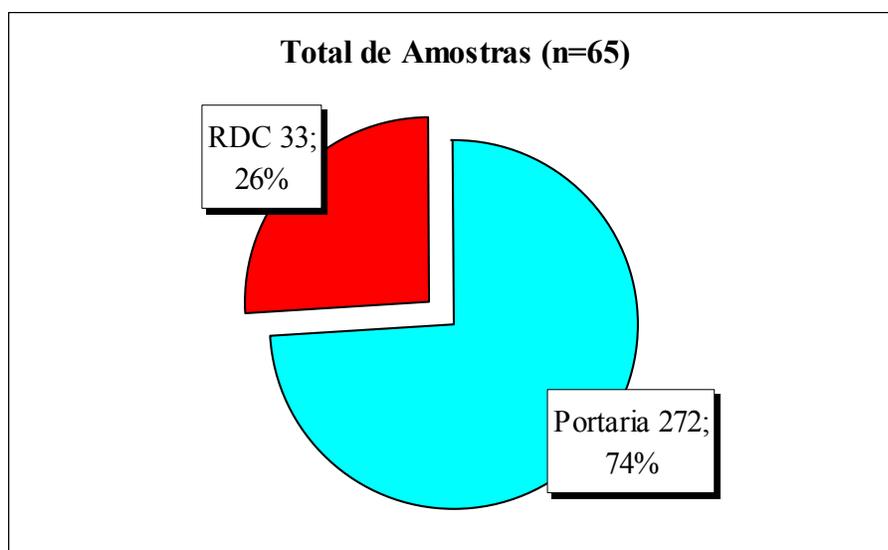


Figura 21 – Percentual das Amostras por Norma (2004)

Na Tabela 44 constatamos que o motivo de envio das amostras de NP, em sua totalidade (48 amostras), estava relacionado a agravo à saúde.

Tabela 44 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2004)

Agravo à Saúde	48
----------------	----

Na Tabela 45 e Figura 22 constatamos que a ineficácia terapêutica aparece como principal motivo de envio das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (12 = 66%).

Tabela 45 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2004)

Agravo à Saúde	3
Ineficácia Terapêutica	12
Outros	2
Não Consta	1

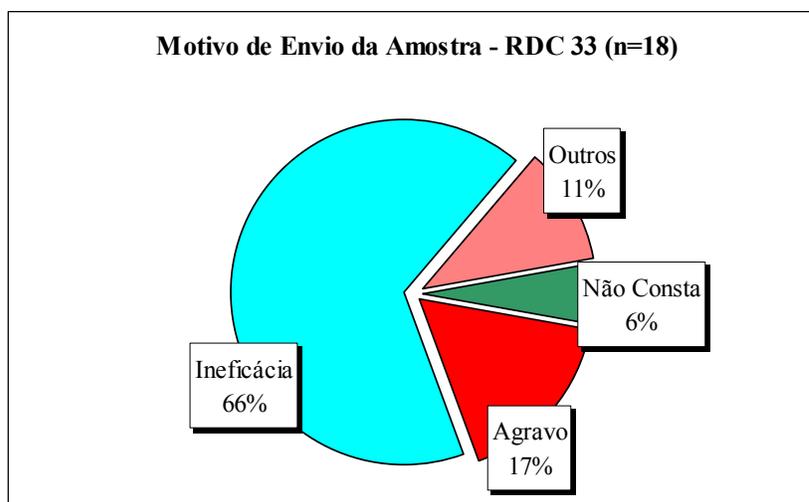


Figura 22 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2004)

Na tabela 46 e Figura 23 constatamos que a maioria das amostras de NP (47 = 98%) teve como modalidade de análise definida a Análise Fiscal.

Tabela 46 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2004)

Fiscal	47
Orientação Técnica	1

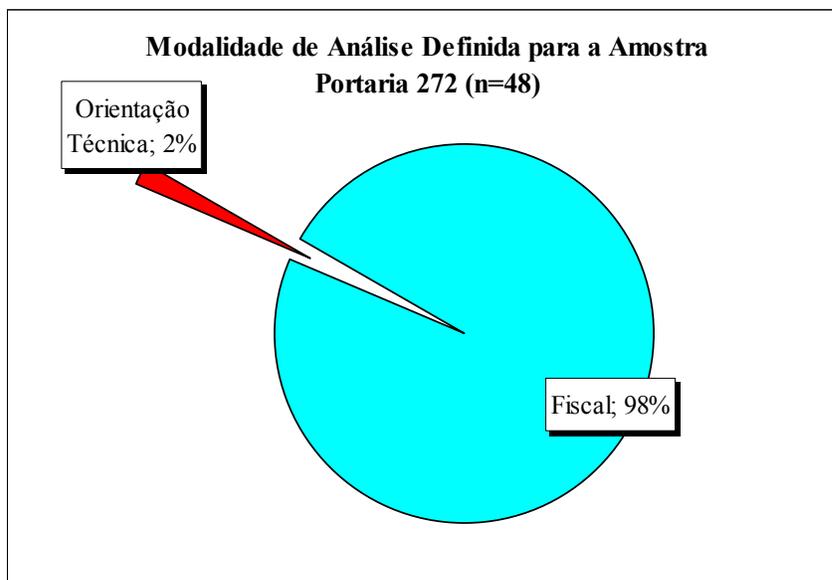


Figura 23 – Percentual das Modalidades de Análise – Portaria 272/98 (2004)

Na Tabela 47 e Figura 24 podemos constatar que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram analisadas na sua maioria como Análise de Orientação Técnica (13 = 76%), enquanto 4 amostra (24%) teve a Análise Fiscal como modalidade de análise.

Tabela 47 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2004)

Fiscal	4
Orientação Técnica	13

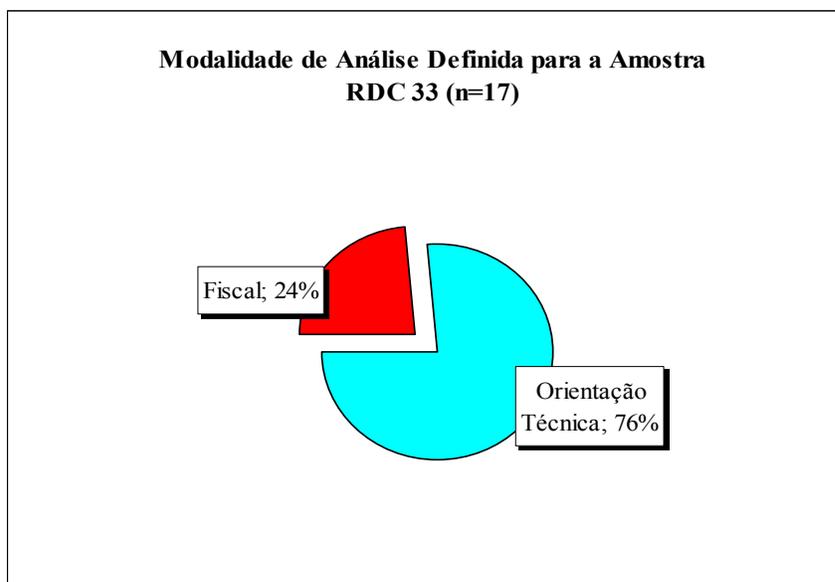


Figura 24 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 48 constatamos que foram emitidos Laudos de Análise para todas as amostras de NP (48 amostras).

Tabela 48 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2004)

Total de Amostras	48
Laudos Emitidos	48

Na Tabela 49 e Figura 25 verificamos que 3 amostras (18%) regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 não tiveram emissão de Laudo de Análise. Os motivos para a não emissão dos laudos foram a inexistência de padrões e metodologias de análise (Características das 3 Amostras: Orientação Técnica – Relacionada a Ineficácia Terapêutica - Cápsula – Associação).

Tabela 49 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)

Laudos Emitidos	14
Laudos Não Emitidos	3

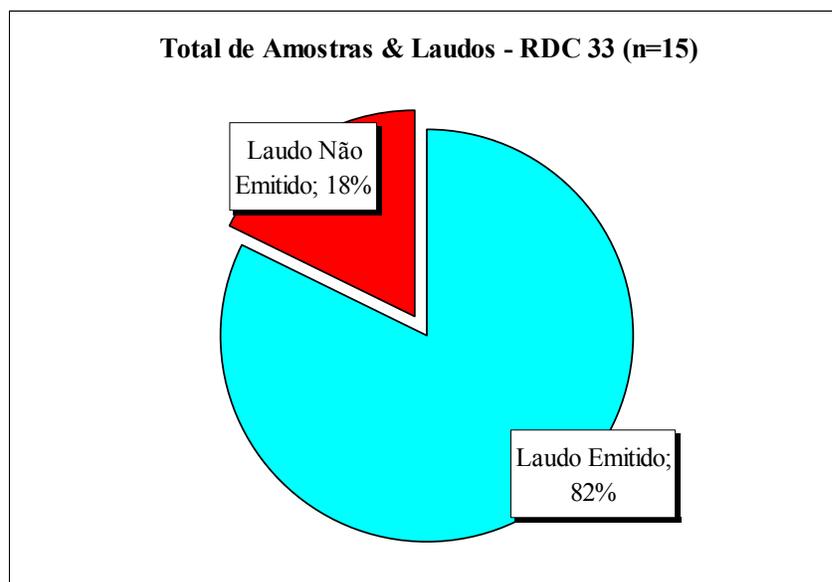


Figura 25 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 50 e Figura 26 podemos notar que a maioria dos Laudos de Análise das amostras de NP apresentou o resultado insatisfatório (45 = 94%).

Tabela 50 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2004)

Satisfatório	3
Insatisfatório	45

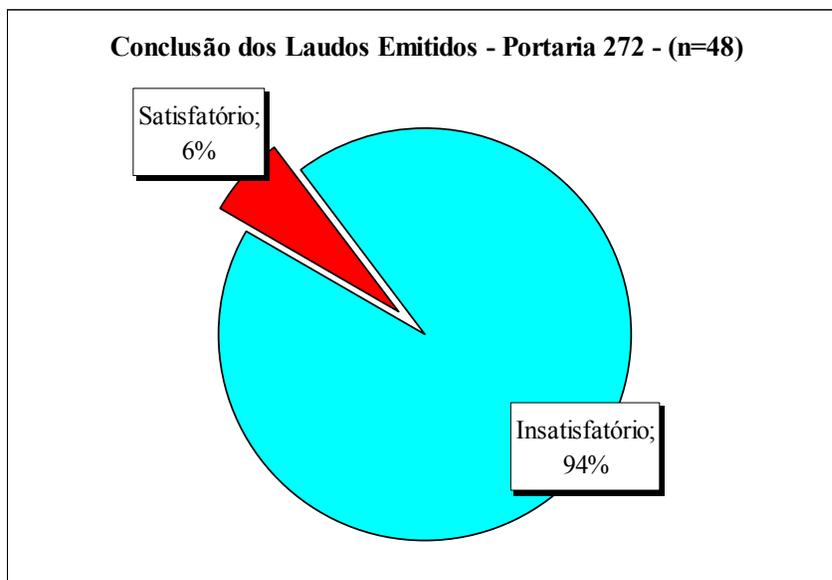


Figura 26 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2004)

Na Tabela 51 e Figura 27 verificamos que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 apresentaram, como conclusão dos Laudos de Análise, os seguintes resultados: Insatisfatórias em 8 amostras (57%) e Satisfatórias em 5 amostras (43%).

Tabela 51 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)

Satisfatório	6
Insatisfatório	8

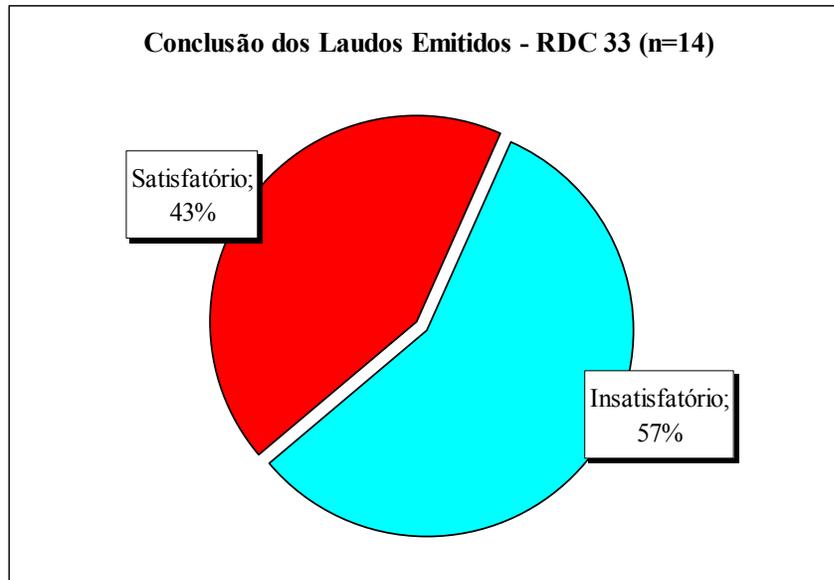


Figura 27 – Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 52 e Figura 28 podemos verificar que a maioria das amostras de NP foi enviada pelo CVS/SES/RJ (47 = 98%).

Tabela 52 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2004)

CVS/SES/RJ	47
VISA Municipal/RJ	1

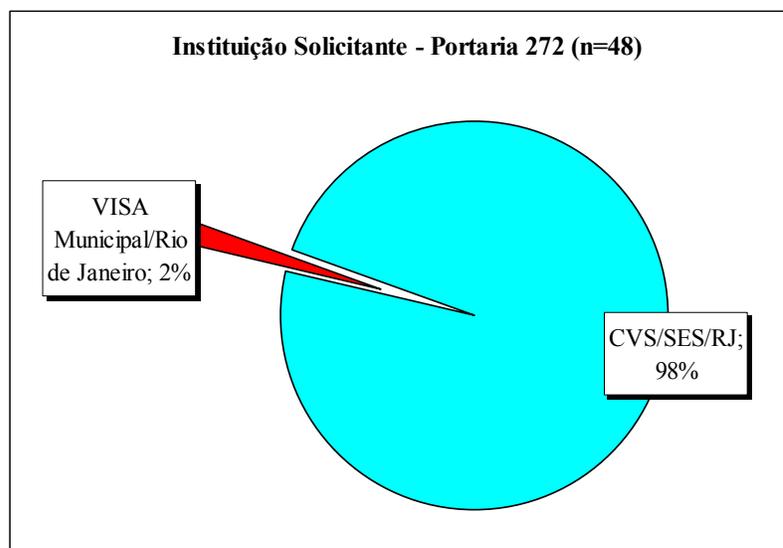


Figura 28 – Percentual Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2004)

Na Tabela 53 e Figura 29 verificamos que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram encaminhadas na sua maioria pela Vigilância Sanitária do Município do Rio de Janeiro (11 = 64%).

Tabela 53 - Instituição Solicitante – Portaria RDC 33/00 (2004)

VISA Municipal/RJ	11
VISA Municipal/Piraí	2
VISA Municipal/Itaguaí	1
VISA Municipal/Nova Iguaçu	1
ICCE	2

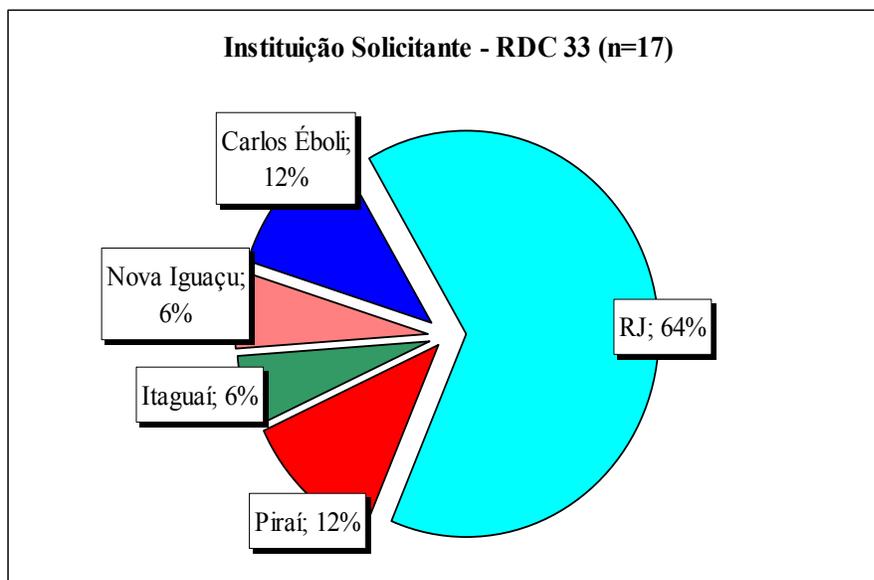


Figura 29 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 54 e Figura 30 podemos verificar que cápsula é a forma farmacêutica mais comum nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, sendo responsável por 94% (16 amostras).

Tabela 54 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2004)

Cápsula	16
Xarope	1

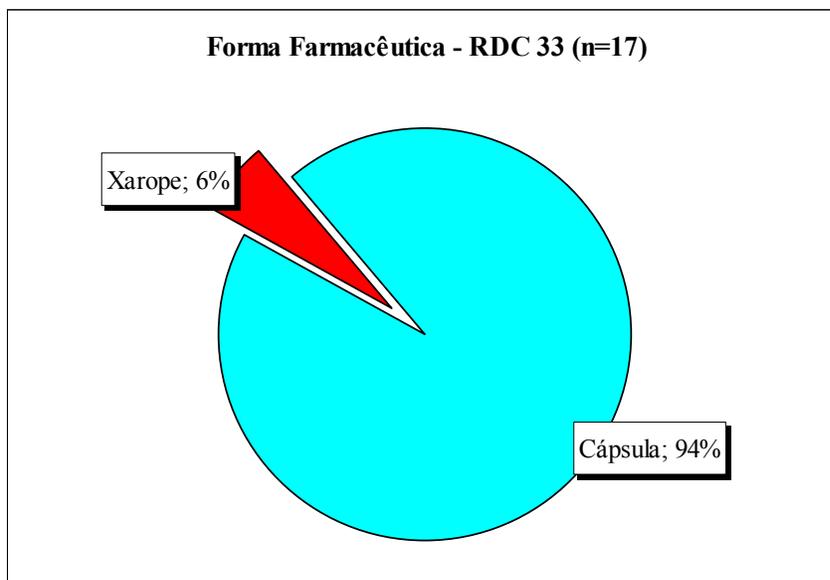


Figura 30 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 55 e Figura 31 podemos constatar que as Monodrogas respondem por praticamente o mesmo índice das Associações das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, 9 amostras = 53% e 8 amostras = 47%, respectivamente.

Tabela 55 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2004)

Monodroga	9
Associação	8

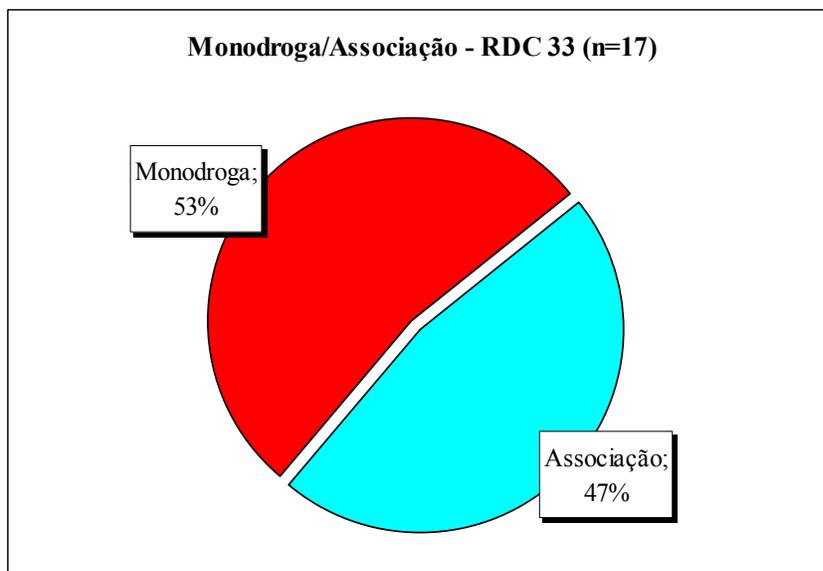


Figura 31 – Percentual – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 56 e Figura 32 verificamos que os ensaios físico-químicos mais realizados nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram: Identificação (21 = 37%), Aspecto (14 = 24%), Variação de Peso (9 = 16%) e Teor (7 = 13%). O ensaio de Uniformidade de Conteúdo foi realizado em apenas 2 amostras (4%).

Tabela 56 – Ensaio Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2004)

Aspecto	14
Variação de Peso	9
Identificação	21
Teor	7
Uniformidade de Conteúdo	2
Índice de Refração	1
Acidez	1
Índice de iodo	1

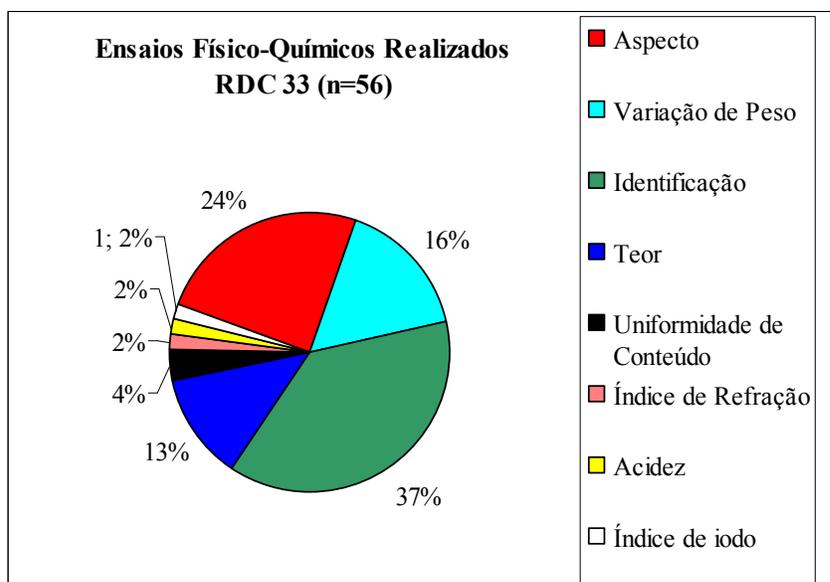


Figura 32 – Percentual Ensaio Físico-Químicos – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 57 verificamos que o ensaio de esterilidade foi realizado em todas as amostras de NP (48 amostras).

Tabela 57 - Ensaio Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2004)

Esterilidade	48
--------------	----

Na Tabela 58 podemos verificar os ensaios realizados na única amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 analisada microbiologicamente.

Tabela 58 - Ensaio Realizados - Microbiológicos – RDC 33/00 (2004)

Contagem de Bolores e Leveduras	1
Contagem Total de Bactérias Aeróbias	1
Pesquisa de <i>E. coli</i>	1
Pesquisa de <i>P. aeruginosa</i>	1
Pesquisa de <i>Salmonella sp</i>	1
Pesquisa de <i>S. aureus</i>	1
Pesquisa de outros Microrganismos	1

Na Tabela 59 verificamos que 45 amostras de NP apresentaram resultados insatisfatórios para o ensaio de esterilidade.

Tabela 59 - Ensaio Insatisfatórios – Portaria 272/98 (2004)

Esterilidade	45
--------------	----

Na Tabela 60 e Figura 33 constatamos que o ensaio com maior índice de insatisfatoriedade foi o de rotulagem (8 = 58%) nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00.

Tabela 60 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2004)

Rotulagem	8
Aspecto	2
Varição de Peso	1
Teor	1
Uniformidade de Conteúdo	2

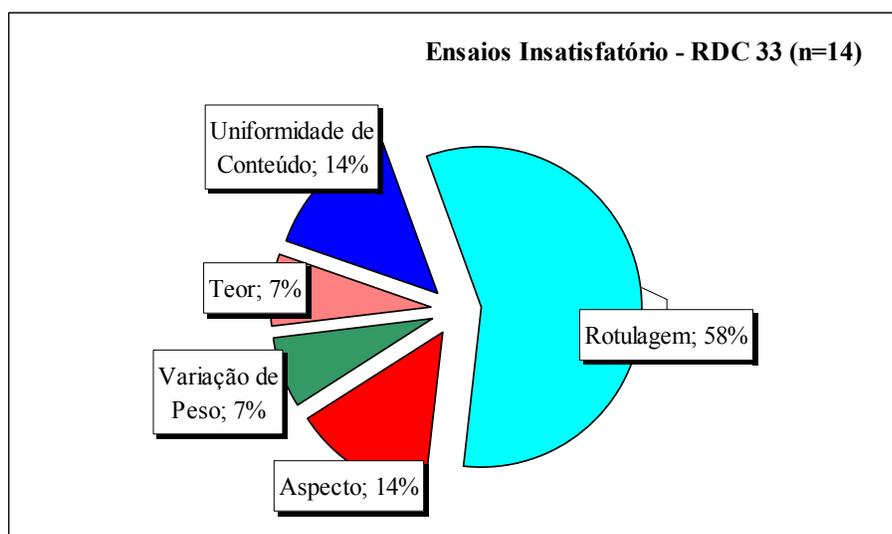


Figura 33 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 61 Figura 34 verificamos que a ausência de posologia (4 = 37%), foi o principal motivo de insatisfatoriedade no ensaio de rotulagem nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00.

Tabela 61 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2004)

Ausência de Posologia	4
Ausência do Nome do Prescritor	3
Ausência do Nome do Farmacêutico	2
Ausência do CRF do Farmacêutico	2

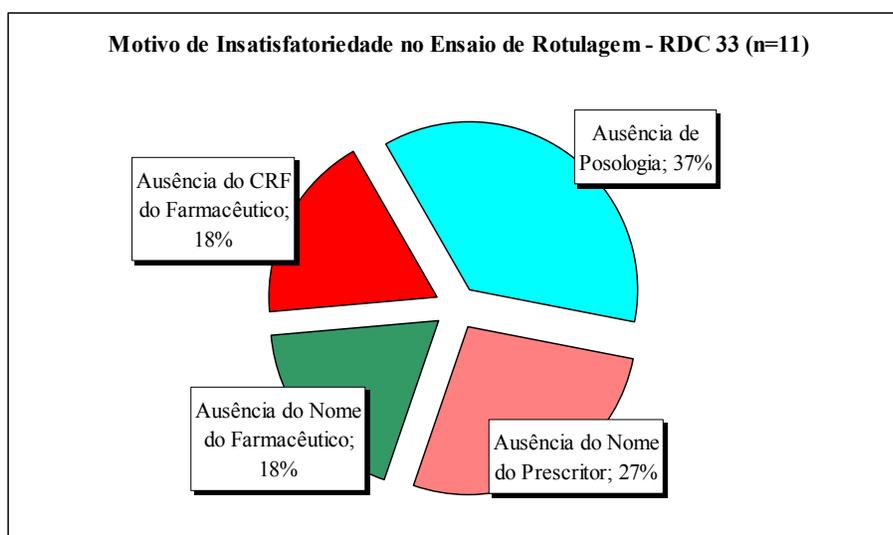


Figura 34 – Percentual de Insatisfatoriedade Rotulagem – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 62 podemos constatar que o ensaio de aspecto foi insatisfatório em 2 amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, por apresentar mistura heterogênea de pós.

Tabela 62 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2004)

Mistura heterogênea de pós (2 Amostras)
---

Na Tabela 63 podemos constatar que o ensaio de variação de peso foi insatisfatório em uma única amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, por apresentar variação acima da especificação. Cabe ressaltar que o ensaio de uniformidade de conteúdo realizado nessa amostra também teve resultado insatisfatório.

Tabela 63 - Motivo de Insatisfator. no Ensaio de Variação de Peso – RDC 33/00 (2004)

Varição acima da especificação de Hidroxicloroquina 200 mg
Obs. Insatisfatório no Ensaio de Uniformidade de Conteúdo

Na Tabela 64 podemos constatar que o ensaio de teor foi insatisfatório em uma única amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, por apresentar teor abaixo do declarado. Cabe ressaltar que o ensaio de uniformidade de conteúdo realizado nessa amostra também teve resultado insatisfatório.

Tabela 64 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2004)

Flutamida abaixo do teor declarado (150 mg)
Obs. Insatisfatório no Ensaio de Uniformidade de Conteúdo

Na Tabela 65 e Figura 35 podemos constatar que todos os ensaios insatisfatórios se deram na forma farmacêutica cápsula (Total = 8 amostras), sendo 6 cápsulas monodrogas (75%) e tendo o ensaio de rotulagem como maior causa das insatisfatoriedade (3 = 37%).

Tabela 65 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)

<b>Cápsulas - Total de Amostras</b>	<b>8</b>
<b><i>Cápsulas - Total de Amostras - Monodroga</i></b>	<b><i>6 (75%)</i></b>
Rotulagem	3
Aspecto	1
Teor	1
Uniformidade de Conteúdo	2
Varição de Peso	1

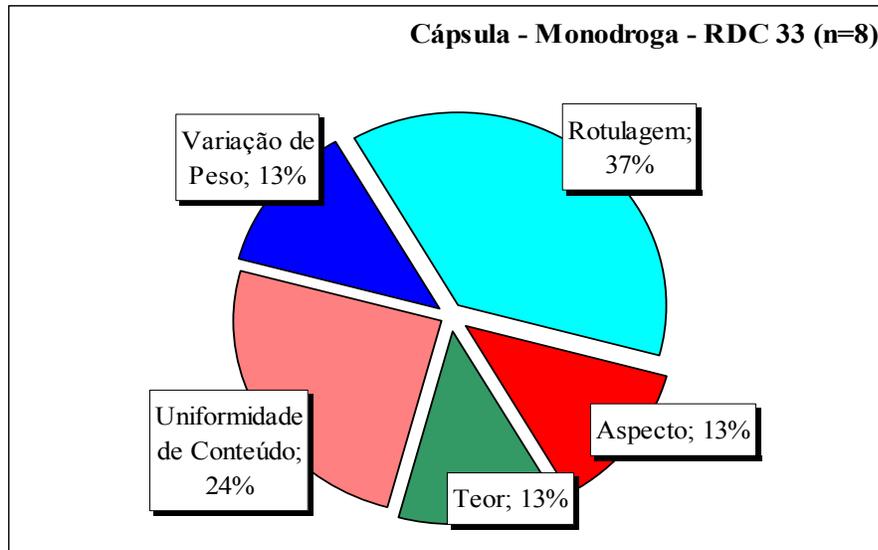


Figura 35 – Percentual Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)

Na Tabela 66 do total de cápsulas (8 amostras) com ensaios insatisfatórios 2 cápsulas eram associações de princípios ativos (25%).

Tabela 66 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2004)

<i>Cápsulas - Total de Amostras - Associação</i>	<i>2</i>
Rotulagem	1
Aspecto	1

## Ano - 2005

Na Tabela 67 podemos verificar que a totalidade das amostras recebidas pelo LCNN era regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (11 amostras).

Tabela 67 – Número Total de Amostras (2005)

<b>Total</b>	<b>11</b>
Portaria 272/98	0
RDC 33/00	11

Na Tabela 68 e Figura 36 constatamos que os agravos à saúde aparecem como principal motivo de envio das amostras (7 = 64%).

Tabela 68 - Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2005)

Agravo à Saúde	7
Ineficácia Terapêutica	2
Outros	1
Não Consta	1

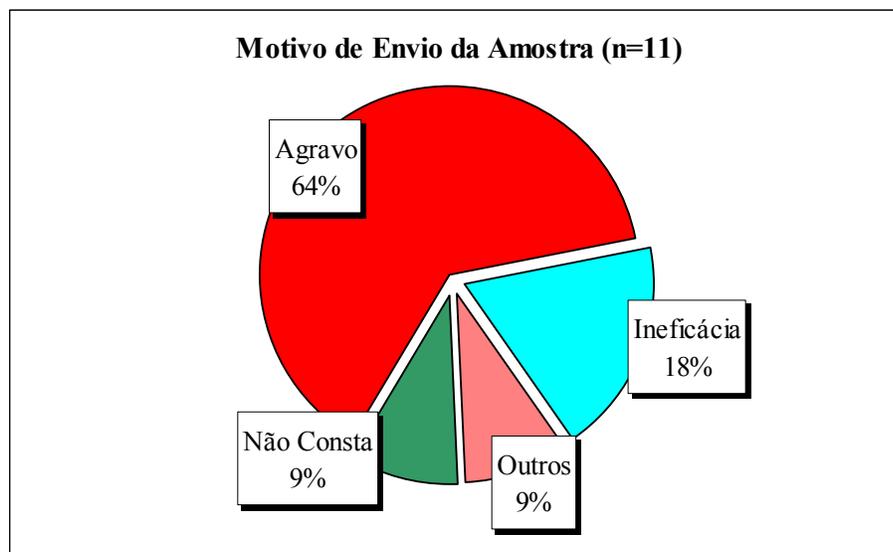


Figura 36 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 69 e Figura 37 podemos constatar que as amostras foram analisadas, na sua maioria, enquanto Análise de Orientação Técnica (9 = 82%) como modalidade de análise.

Tabela 69 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2005)

Fiscal	2
Orientação Técnica	9

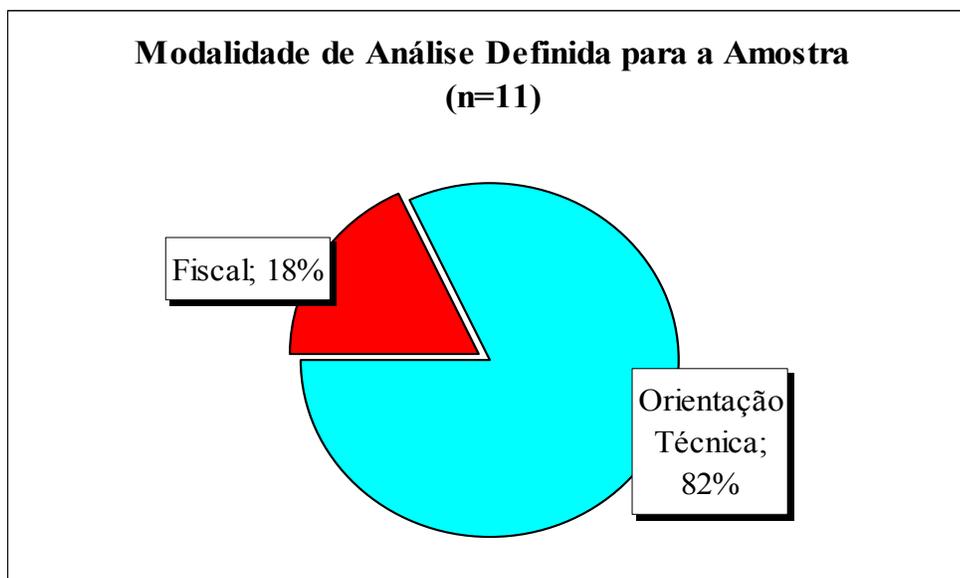


Figura 37 – Percentual das Modalidades de Análise – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 70 e Figura 38 verificamos que 2 amostras (18%) não tiveram emissão de Laudo de Análise. Um dos laudos não foi emitido devido a inexistência metodologia de análise para realização dos ensaios na amostra (Característica da Amostra: Orientação Técnica – Relacionada a Agravo à Saúde - Creme – Monodroga). Não foi possível identificar o motivo da não emissão de laudo de análise (Característica da Amostra: Orientação Técnica – Relacionada a Agravo à Saúde – Solução Tópica – Monodroga).

Tabela 70 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)

Laudo Emitido	9
Laudo Não Emitido	2

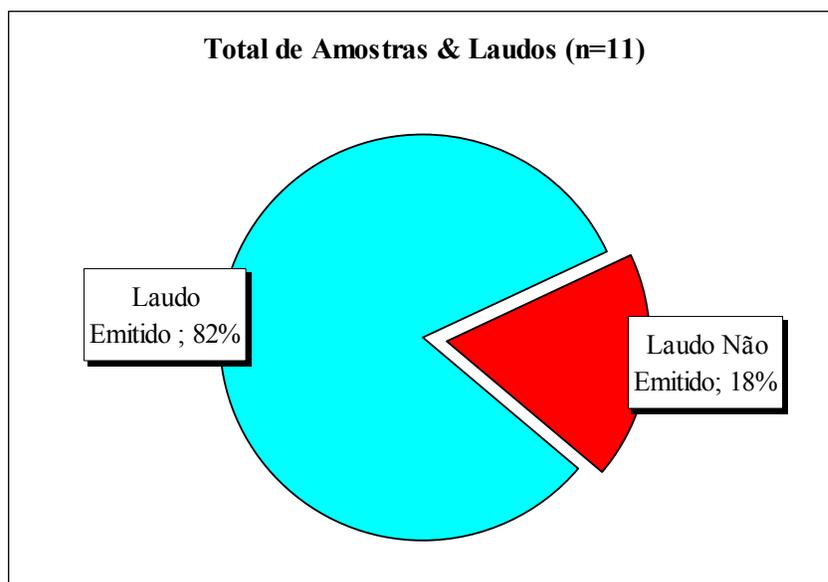


Figura 38 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 71 e Figura 39 verificamos que as amostras apresentaram, na sua maioria, resultados insatisfatórios (8 = 89%).

Tabela 71 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)

Satisfatório	1
Insatisfatório	8

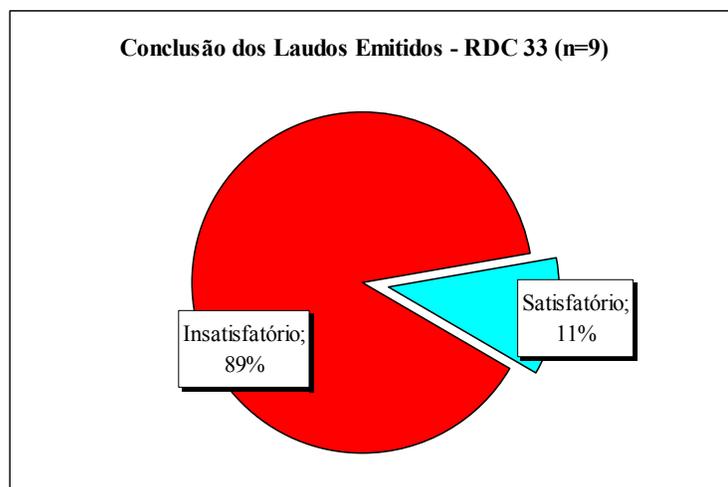


Figura 39 - Percentual da Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 72 e Figura 40 verificamos que as amostras estavam distribuídas praticamente da mesma forma entre as instituições solicitantes.

Tabela 72 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2005)

VISA Municipal/RJ	1
VISA Municipall/Santo Antônio de Pádua	1
VISA Municipal/Campos dos Goytacazes	1
VISA Municipal/Barra Mansa	1
VISA Municipal/São Gonçalo	2
CVS/SES/RJ	1
ICCE	2
DRCCSP	1
Poder Legislativo/RJ	1

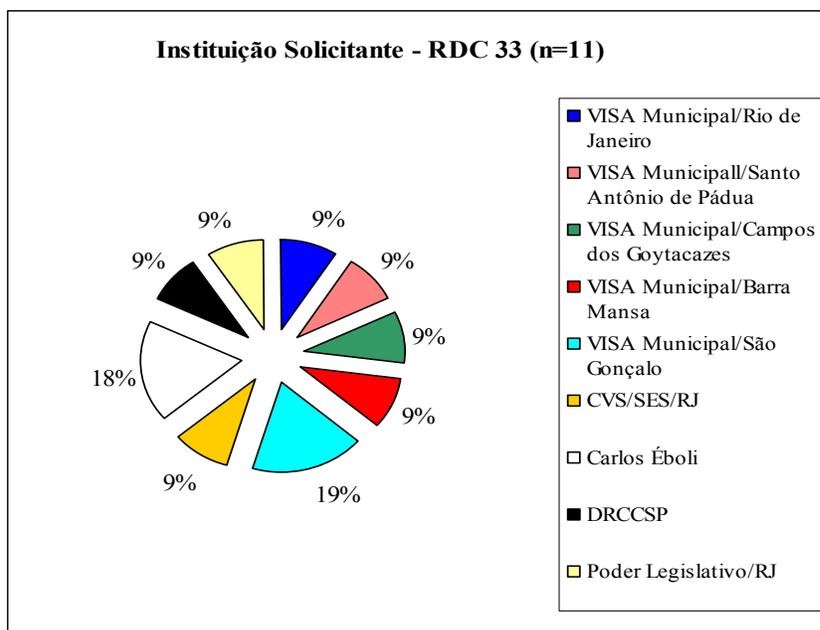


Figura 40 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 73 e Figura 41 podemos verificar que cápsula era a forma farmacêutica mais comum nas amostras enviadas, sendo responsável por 82% (9 amostras).

Tabela 73 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2005)

Cápsula	9
Creme	1
Solução Tópica	1

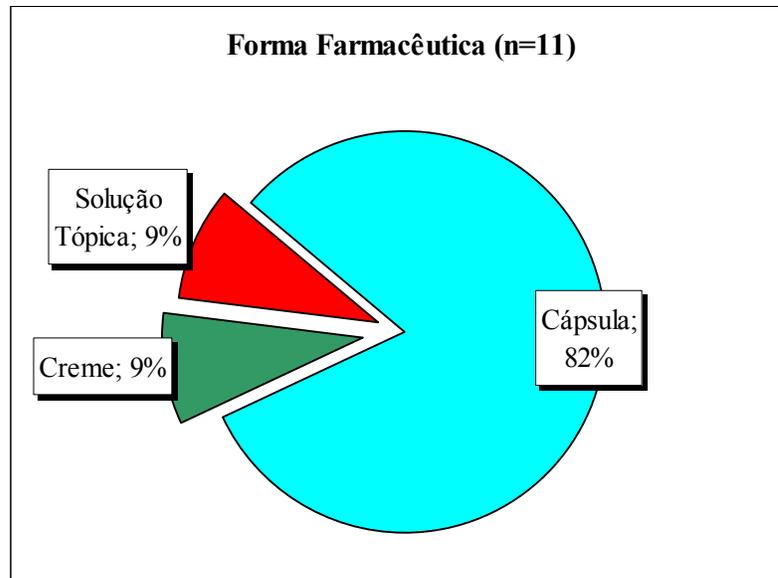


Figura 41 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 74 e Figura 42 podemos constatar que as Monodrogas constituem a maioria das amostras, totalizando 9 amostras (82%).

Tabela 74 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2005)

Monodroga	9
Associação	2

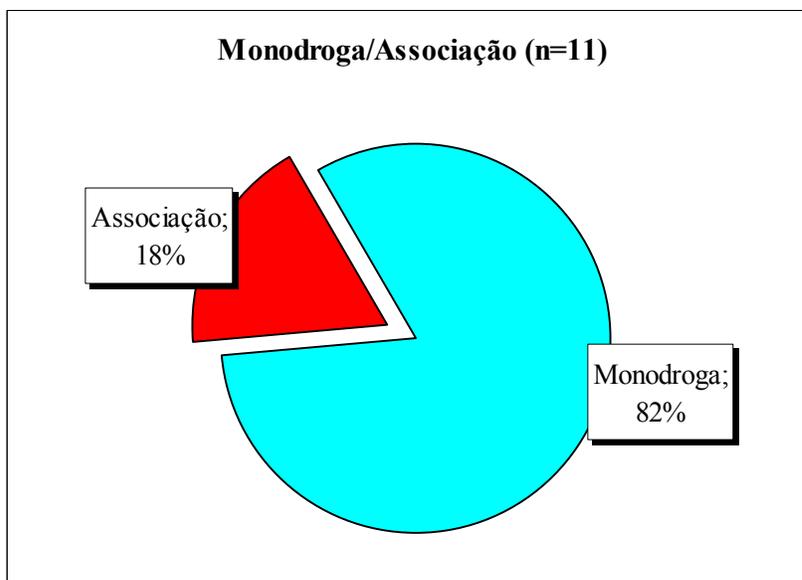


Figura 42 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 75 e Figura 43 verificamos que os ensaios físico-químicos mais importantes realizados nas amostras estavam distribuídos da seguinte forma: Identificação (11 = 37%), Aspecto (8 = 27%), Variação de Peso (8 = 20%) e Teor (4 = 13%).

Tabela 75 – Ensaio Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2005)

Aspecto	8
Variação de Peso	6
Identificação	11
Teor	4
Microscopia	1

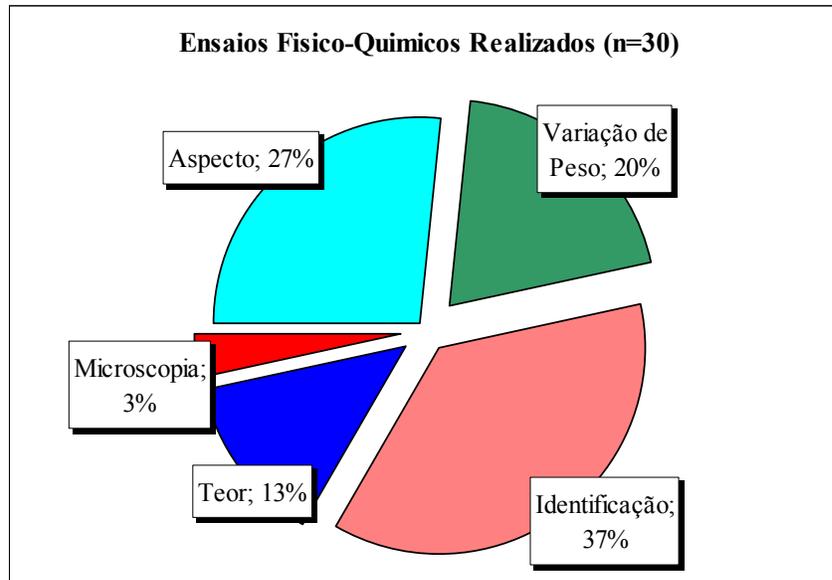


Figura 43 – Percentual Ensaio Físico-Químicos – RDC 33/00 (2005)

Obs. Não foram realizados Ensaio Microbiológicos.

Na Tabela 76 e Figura 44 constatamos que o ensaio com maior número de insatisfatoriedade foi o de rotulagem (4 = 33%).

Tabela 76 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2005)

Rotulagem	4
Aspecto	2
Identificação	2
Teor	3
Microscopia	1

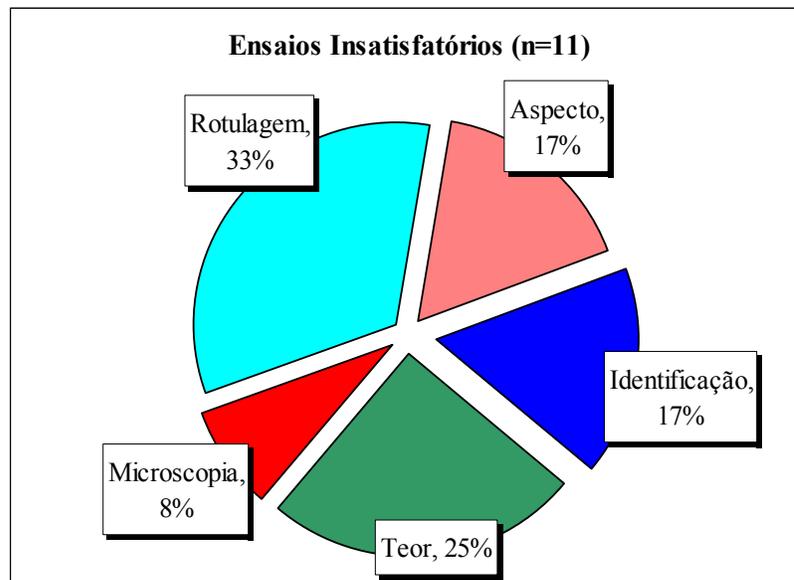


Figura 44 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2005)

Na Tabela 77 verificamos que os motivos de insatisfatoriedade no ensaio de rotulagem nas amostras estavam igualmente distribuídos.

Tabela 77 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2005)

Ausência de Posologia	1
Ausência do Nome Completo do Prescritor	1
Ausência da data de manipulação	1
Ausência do CRF do Farmacêutico	1
Descumprimento da Lei 8078 e RDC 17	1

Na Tabela 78 verificamos que o motivo de insatisfatoriedade no ensaio de aspecto foi devido a presença de partículas estranhas ao produto.

Tabela 78 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2005)

Presença de partículas estranhas ao produto
---

Na Tabela 79 verificamos que o motivo de insatisfatoriedade no ensaio de variação de peso, na mesma amostra, cápsulas com variação acima e abaixo da especificação.

Tabela 79 - Motivo de Insatisf. no Ensaio de Variação de Peso – RDC 33/00 (2005)

2 acima e 1 cápsula de Paroxetina abaixo da especificação
---

Na Tabela 80 verificamos que os motivos de insatisfatoriedade no ensaio de identificação foram: a ausência de substância declarada no rótulo do medicamento (Ciprofloxacina) e a presença de substância não declarada no rótulo do medicamento (Anfepramona).

Tabela 80 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Identif. – RDC 33/00 (2005)

Ausência de Ciprofloxacina
Presença de Anfepramona

Na Tabela 81 verificamos que os motivos de insatisfatoriedade no ensaio de teor foram: teor acima do declarado em cerca de 90 vezes (Colchicina), e teores abaixo do declarado (Nimesulid e Anfepramona)

Tabela 81 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2005)

Colchicina acima do teor declarado (cerca de 90 vezes)
Nimesulid abaixo do teor declarado
Anfepramona abaixo do teor declarado

Na Tabela 82 podemos constatar que todos os ensaios insatisfatórios se deram na forma farmacêutica cápsula (Total = 8 amostras), sendo 7 cápsulas monodrogas (88%), tendo os ensaios de rotulagem e teor como os mais importantes para sua insatisfatoriedade, ambos com 3 ensaios insatisfatórios.

Tabela 82 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2005)

<b>Cápsulas - Total de Amostras</b>	<b>8</b>
<b><i>Cápsulas - Total de Amostras - Monodroga</i></b>	<b><i>7 (88%)</i></b>
Rotulagem	3
Aspecto	1
Variação de Peso	1
Identificação	1
Teor	3

Na Tabela 83 do total de cápsulas (8 amostras) com ensaios insatisfatórios 1 cápsulas era associação de princípios ativos (12%).

Tabela 83 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2005)

<b><i>Cápsulas - Total de Amostras - Associação</i></b>	<b><i>1 (12%)</i></b>
Rotulagem	1
Aspecto	1
Identificação	1

## Ano - 2006

Na Tabela 84 e Figura 45 podemos constatar que as amostras estavam distribuídas de forma praticamente igual entre as normas regulamentadoras: Portaria SVS/MS nº 272/98 (7 = 58%) e RDC ANVISA/MS nº 33/00 (5 = 42%).

Tabela 84 – Número Total de Amostras (2006)

<b>Total</b>	<b>12</b>
Portaria 272/98	7
RDC 33/00	5

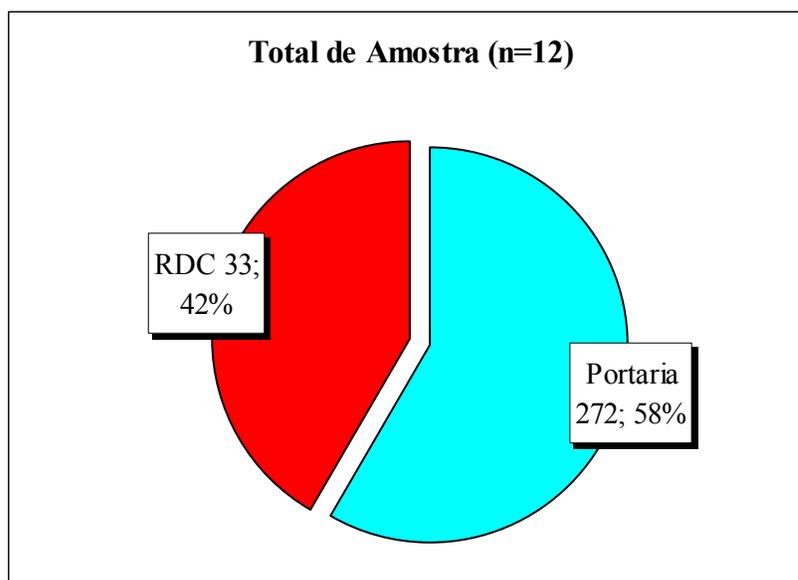


Figura 45 – Percentual das Amostras por Norma (2006)

Na Tabela 85 constatamos que o motivo de envio das amostras de NP, em sua totalidade (7 amostras), estava relacionado a suspeita de contaminação microbiológica, porém não relacionado a agravo à saúde.

Tabela 85 – Motivo de Envio das Amostras – Portaria 272/98 (2006)

Suspeita de Contaminação Microbiológica	7
---	---

Na Tabela 86 e Figura 46 constatamos que os motivos de envio das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 estavam distribuídos da seguinte forma: ineficácia terapêutica (2 = 40%), agravo à saúde (1 = 20%) e outros (2 = 40%).

Tabela 86 – Motivo de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2006)

Agravo à Saúde	1
Ineficácia Terapêutica	2
Outros	2

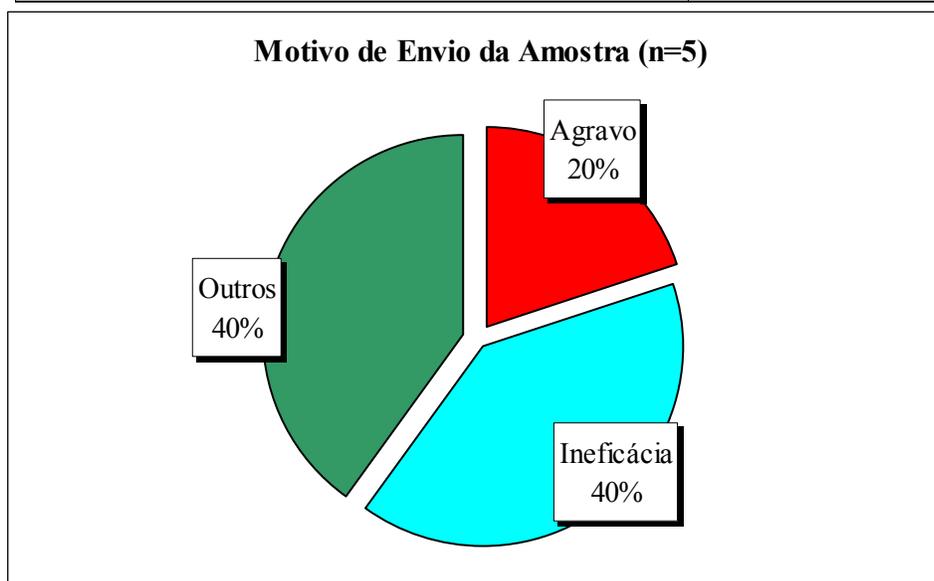


Figura 46 – Percentual dos Motivos de Envio das Amostras – RDC 33/00 (2006)

Na tabela 87 constatamos que a totalidade das amostras de NP (7 amostras) teve como modalidade de análise definida a Análise Fiscal.

Tabela 87 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – Portaria 272/98 (2006)

Fiscal	7
--------	---

Na tabela 88 constatamos que a totalidade das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (5 amostras) teve como modalidade de análise definida a Análise de Orientação Técnica.

Tabela 88 – Modalidade de Análise Definida para a Amostra – RDC 33/00 (2006)

Fiscal	0
Orientação Técnica	5

Na Tabela 89 constatamos que foram emitidos Laudos de Análise para todas as amostras de NP (7 amostras).

Tabela 89 – Total de Amostras & Laudos Emitidos - Portaria 272/98 (2006)

Total de Amostras	7
Laudos Emitidos	7

Na Tabela 90 e Figura 47 verificamos que 2 amostras (40%) regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 não tiveram emissão de Laudo de Análise. Os motivos para a não emissão dos laudos foram a inexistência de padrão e metodologia de análise para realização dos ensaios (Característica da Amostra nº 1: Orientação Técnica – Relacionada a outros motivos de envio - Cápsula – Associação) . (Característica da Amostra nº 2: Orientação Técnica – Relacionada a outros motivos de envio – Solução Oral – Monodroga)

Tabela 90 – Total de Amostras & Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2006)

Laudos Emitidos	3
Laudos Não Emitidos	2

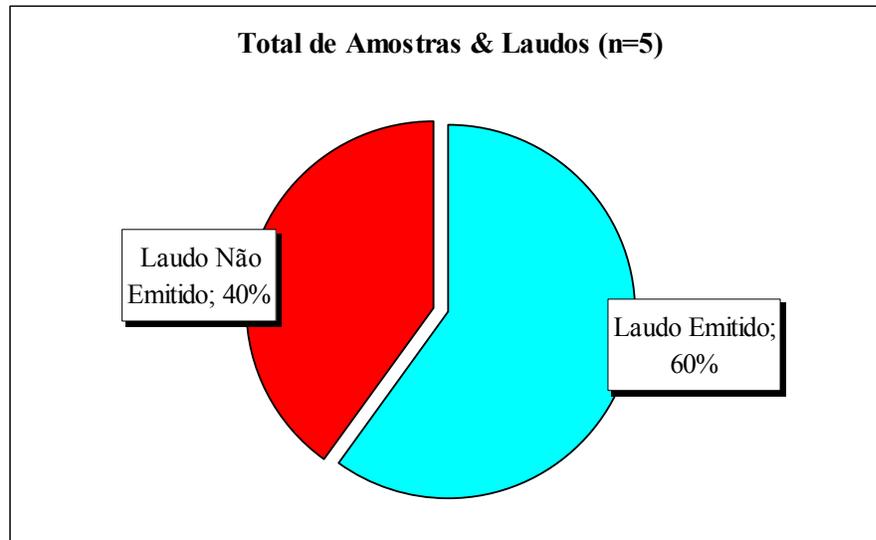


Figura 47 – Percentual de Laudos Emitidos x Laudos Não Emitido – RDC 33/00 (2006)

Na tabela 91 constatamos que a totalidade das amostras de NP (7 amostras) apresentou como resultado nos laudos de análise emitidos os seguintes termos: Não se aplica.

Tabela 91 - Conclusão dos Laudos Emitidos – Portaria 272/98 (2006)

Não se Aplica	7
---------------	---

Na tabela 92 constatamos que a totalidade das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 (3 amostras) apresentou resultado insatisfatório nos laudos de análise emitidos.

Tabela 92 - Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00 (2006)

Insatisfatório	3
----------------	---

Na Tabela 93 podemos verificar que em sua totalidade as amostras de NP foram enviadas pelo CVS/SES/RJ.

Tabela 93 - Instituição Solicitante – Portaria 272/98 (2006)

CVS/SES/RJ	7
------------	---

Na Tabela 94 e Figura 48 verificamos que as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram encaminhadas na sua maioria pela Vigilância Sanitária do Município do Rio de Janeiro (3 = 60%).

Tabela 94 - Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2006)

VISA Municipal/Nova Friburgo	3
ICCE	1
Hospital	1

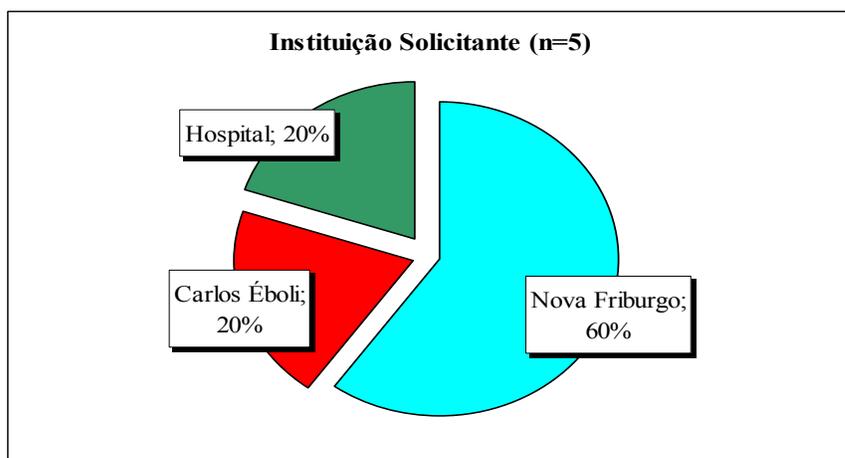


Figura 48 – Percentual Instituição Solicitante – RDC 33/00 (2006)

Na Tabela 95 e Figura 49 podemos verificar que cápsula é a forma farmacêutica mais comum nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, sendo responsável por 60% (3 amostras).

Tabela 95 - Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2006)

Cápsula	3
Solução Oral	1
Solução Tópica	1

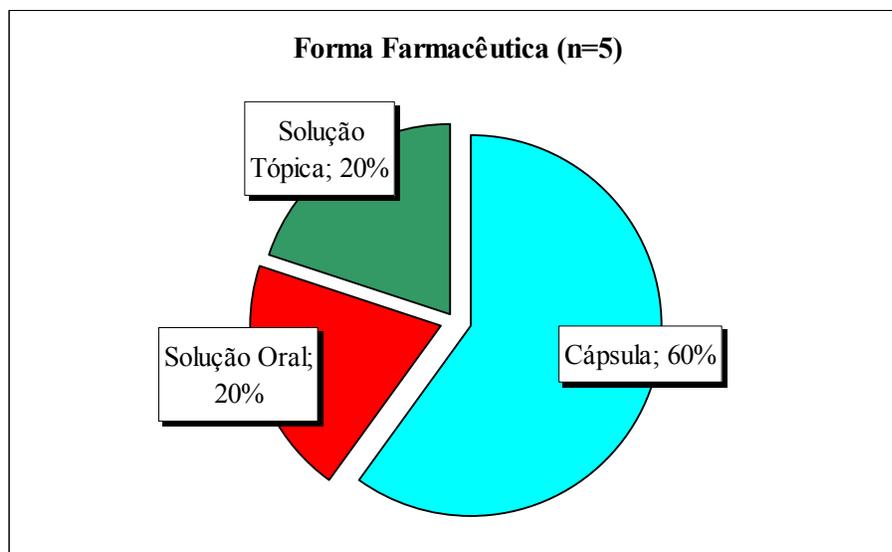


Figura 49 – Percentual Forma Farmacêutica – RDC 33/00 (2006)

Na Tabela 96 e Figura 50 podemos constatar que as Monodrogas constituem a maioria das amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, totalizando 4 amostras (80%).

Tabela 96 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2006)

Monodroga	4
Associação	1

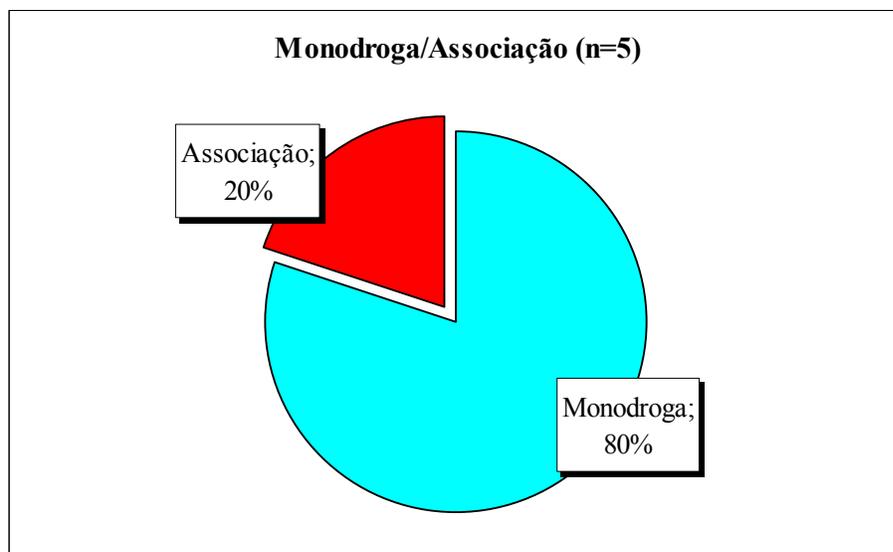


Figura 50 – Monodroga/ Associação – RDC 33/00 (2006)

Na Tabela 97 verificamos que os ensaios físico-químicos realizados nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 estão distribuídos da seguinte forma: Identificação (3), Aspecto (3), Variação de Peso (2) e Teor (3).

Tabela 97 – Ensaios Realizados - Físico-Químicos – RDC 33/00 (2006)

Aspecto	3
Variação de Peso	2
Identificação	3
Teor	3

Na Tabela 98 verificamos que o ensaio de esterilidade foi realizado em todas as amostras de NP (7 amostras).

Tabela 98 - Ensaios Realizados - Microbiológicos – Portaria 272/98 (2006)

Esterilidade	7
--------------	---

Na Tabela 99 e Figura 51 constatamos que o ensaio com maior índice de insatisfatoriedade foi o de teor (3 = 50%) nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00

Tabela 99 - Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2006)

Rotulagem	2
Aspecto	1
Teor	3

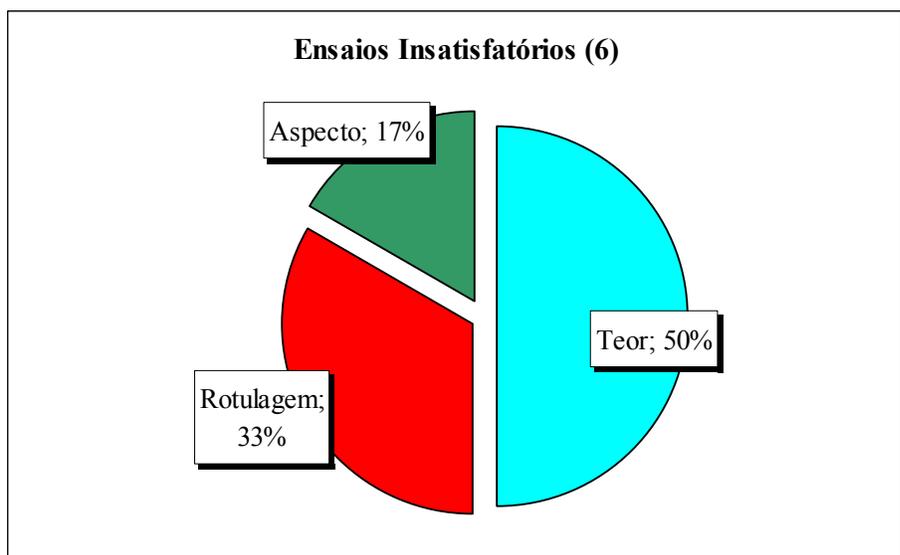


Figura 51 – Percentual Ensaio Insatisfatórios – RDC 33/00 (2006)

Na Tabela 100 verificamos que a ausência de posologia foi responsável pela totalidade de insatisfatoriedade no ensaio de rotulagem nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00.

Tabela 100 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Rotulagem – RDC 33/00 (2006)

Ausência de Posologia	2
-----------------------	---

Na Tabela 101 verificamos que o motivo de insatisfatoriedade no ensaio de aspecto na amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foi devido a presença de partículas estranhas ao produto.

Tabela 101 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Aspecto – RDC 33/00 (2006)

Presença de partículas estranhas ao produto
---

Na Tabela 102 verificamos que os motivos de insatisfatoriedade no ensaio de teor foram: teores acima do declarado (Itraconazol), e teor abaixo do declarado (Furosemida)

Tabela 102 - Motivo de Insatisfatoriedade no Ensaio de Teor – RDC 33/00 (2006)

Furosemida abaixo do teor declarado
Itraconazol acima do teor declarado (2 amostras)

Na Tabela 103 podemos constatar que os ensaios insatisfatórios se deram nas formas farmacêuticas cápsula (2 amostras) e solução oral (1 amostra), sendo todas monodrogas.

Tabela 103 – Forma Farmacêutica & Ensaio Insatisfatório – RDC 33/00 (2006)

<b>Cápsula – Monodroga</b>	<b>2</b>
<b>Solução Oral – Monodroga</b>	<b>1</b>
<b>Cápsula</b>	
Rotulagem	2
Teor	2
<b>Solução Oral</b>	
Aspecto	1
Teor	1

## 5 – DISCUSSÃO

### 5.1 – Apresentação

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ao divulgar, na sua página eletrônica da rede mundial de computadores (*Internet*), a RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006, que estabelece novas regras para as farmácias, dispondo sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias, afirma que “*Hoje, existem mais de cinco mil farmácias magistrais em todo o país. O volume de associações dispensadas não pode ser calculado, pois fórmulas manipuladas não necessitam de registro sanitário.*”

A escassez de informações precisas e estudos científicos a respeito da manipulação de medicamentos no Brasil é uma das características marcantes desse segmento. Sendo assim, várias fontes serão utilizadas, mesmo não possuindo cunho estritamente científico. Nesse sentido, lançaremos mão de entrevistas publicadas em revistas de categorias profissionais envolvidas na manipulação de medicamentos, artigos de jornais, páginas eletrônicas da *internet* e qualquer outra fonte de informação que tenha como objeto a manipulação de medicamentos, com o único objetivo de lançar luz a um segmento tão pouco estudado. Na verdade, foi justamente esse um dos motivos que levou a escolha do tema, Medicamentos Manipulados, para a elaboração desse trabalho.

O objetivo do presente trabalho é caracterizar as amostras de medicamentos manipulados recebidas pelo LCNN e os ensaios realizados nas mesmas, por isso não nos preocupamos em realizar cálculos que pudessem estabelecer critérios de validade estatística dessas amostras em relação ao universo de fórmulas manipuladas, até porque, como vimos anteriormente, não há dados precisos desse universo. Os cálculos realizados no estudo cumprem a função de caracterização das amostras, como por exemplo, saber qual a forma farmacêutica mais freqüente nas amostras enviadas, conferindo um caráter mais qualitativo que quantitativo ao estudo.

## 5.2 – Discussão dos Resultados

Os anos de 2003 e 2004 concentraram o maior número de amostras recebidas pelo LCNN no período avaliado, foram 114 amostras representando 83% (Tabela 4 e Figura 1) do total de amostras recebidas. Nos anos citados ocorreram 02 eventos relacionados a agravos à saúde, incluindo óbitos, envolvendo a utilização de NP contaminadas microbiologicamente (Folha Online, 2004) o que explicaria o grande número de amostras enviadas ao LCNN. As amostras de NP nos anos de 2003 e 2004 totalizaram 82 amostras, enquanto as regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 totalizaram apenas 32 amostras (Tabela 5). As NP são formulações complexas manipuladas por farmácias especializadas na manipulação de medicamentos estéreis, as formulações ocorrem em sessões de manipulação sob as mesmas condições. No momento em que um desvio de qualidade ocorre, dependendo de sua causa, um procedimento de desinfecção de insumos inadequado, por exemplo, a probabilidade desse desvio estar presente em todas as formulações manipuladas naquela sessão em que deu o desvio é muito grande. É justamente por isso que o número de amostras coletadas para uma investigação desse tipo é muito grande. Uma série de variáveis estão envolvidas como possíveis causas em que o desvio se caracteriza por uma contaminação microbiológica em um medicamento cuja especificação fundamental é a esterilidade.

O motivo responsável pelo maior número de envio de amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 ao LCNN foi o de ineficácia terapêutica (23 amostras = 46%) e em segundo lugar as amostras relacionadas a algum tipo de agravo à saúde (19 amostras = 38%) (Tabela 6). Esse dado é extremamente importante, uma vez que a hipótese inicial era a de que a maioria das amostras que chegam a um laboratório oficial estivesse relacionada a algum tipo de agravo à saúde. Hipótese formulada a partir do grande impacto dos eventos envolvendo agravos à saúde com a utilização de medicamentos manipulados, incluindo óbitos, investigados pelos Órgãos Sanitários e amplamente divulgados pela imprensa. Esse dado nos indica que há forte preocupação, por parte da população, não só com a segurança dos medicamentos manipulados, mas também com sua eficácia. Nesse sentido, é de extrema urgência estudos que se debruçam sobre a eficácia dos medicamentos manipulados, superando a tendência de se focar os debates e as ações sanitárias apenas nos aspectos relacionados a segurança, já que esse tipo de medicamento deve, como em qualquer outro, cumprir o binômio segurança & eficácia para ser considerado próprio para consumo.

Foram emitidos laudos de análise para todas as amostras de NP recebidas pelo LCNN (Tabela 7). Isso foi possível porque a esterilidade foi o único ensaio necessário a ser realizado nas amostras, já que os agravos à saúde em que as amostras estavam envolvidas apontavam para contaminação microbiológica e o motivo de envio das amostras recebidas no ano de 2006 era justamente suspeita de contaminação microbiológica, apesar de não haver relato de agravos. O ensaio de esterilidade faz parte dos ensaios realizados rotineiramente pelo LCNN e para a NP a única ressalva era a impossibilidade de se verificar a turvação do meio de cultura, indicador de contaminação no ensaio de esterilidade, característica particular das formulações de NP contendo emulsão lipídica. Porém, o ensaio de esterilidade descrito pela Farmacopéia Brasileira 4ª Edição – 1988 prevê perfeitamente a realização do ensaio em amostras que possuam a capacidade de turvar os meios de cultura.

Não foi possível emitir laudos de análise para todas as amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00, ficando em torno de 80% o percentual de laudos emitidos (Tabela 8). Cada amostra regulamentada pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 exige padrões de referência e metodologias analíticas próprias, adequadas a cada forma farmacêutica e princípio ativo constante em cada formulação. Obviamente essa característica impõe a qualquer laboratório a exigência de se possuir uma imensa gama de padrões de referência e de diversas metodologias analíticas, muitas vezes inexistentes nos compêndios oficiais, principalmente no que diz respeito às associações medicamentosas. Tais fatos limitam a atuação dos Laboratórios Oficiais, impossibilitando a realização de determinados ensaios, fundamentalmente os físico-químicos.

As amostras de NP apresentaram 69% de resultados insatisfatórios no período avaliado (Tabela 9), esse percentual foi ainda maior se observarmos o ano de 2004 isoladamente, onde 94% das amostras apresentaram conclusões insatisfatórias, o que correspondeu a 45 amostras de um total de 48 (Tabela 50 e Figura 26). Os casos envolvendo as NP contaminadas microbiologicamente que marcaram o evento de 2004 teve inclusive maior repercussão na imprensa, devido seu grande impacto sobre os pacientes que fizeram uso dessas NP (Folha de São Paulo, 2004). No ano de 2006 as amostras de NP apresentaram como conclusão de seus laudos de análise o termo: “*Não se Aplica*” (Tabela 91). Esse termo foi utilizado pelo LCNN porque a NP encontrava-se inoculada em um meio de cultura industrializado e não de forma isolada, como contra-prova. Apesar dessa conclusão, o LCNN registrou no campo de Observações dos Laudos de Análises, de 06 amostras das 7 analisadas,

a presença de *Acinetobacter sp.* Diante desse fato, foram coletadas amostras do mesmo lote de meio de cultura em que as NP haviam sido inoculadas, com resultados satisfatórios para o ensaio de esterilidade no meio de cultura industrializado, permitindo confirmar a suspeita de contaminação microbiológica das NP. Porém, não houve correlação entre o uso das NP de 2006 e agravos à saúde dos pacientes que fizeram uso das referidas NP. Uma hipótese para isso seria o uso de antibióticos em esquemas terapêuticos prévios à administração das NP que fizessem cobertura para esse tipo de microrganismo.

As amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 apresentaram 64% de resultados insatisfatórios no período avaliado (Tabela 10), esse percentual foi ainda maior se observarmos os anos de 2005 onde 89% das amostras apresentaram conclusões insatisfatórias para os laudos de análise (Figura 39) e 2006 onde todas as amostras analisadas apresentaram conclusões insatisfatórias (Tabela 10). Estudo do INCQS avaliando os seus dados no período de julho de 2000 a julho de 2002 concluiu que, nesse período, 61% de um total de 51 amostras foram insatisfatórias. (CAVALHEIRO et al, 2002)

As amostras de NP foram analisadas no período avaliado, na sua esmagadora maioria, como Análise Fiscal 99% (88 amostras – Tabela 11). Isso foi possível porque a Portaria SVS/MS nº 272/98 prevê no item 4.6.2.9 do Anexo II – Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral que de cada NP preparada seja retirada uma contraprova, devendo ser conservada sob refrigeração (2°C a 8°C) durante 7 dias após o seu prazo de validade, sendo classificado como item Necessário (13.20) do Roteiro de Inspeção para Farmácia de Preparação de Nutrição Parenteral (Anexo V –B). Essa exigência permite que a contraprova seja utilizada pelo Laboratório Oficial como fiel representante da NP correspondente, preparada e administrada no paciente, possibilitando assim a realização de Análises Fiscais. A Norma, entretanto não estabelece qual o volume em mililitros dessa contra-prova, ficando a cargo das farmácias estabelecer esse valor. Segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição – 1988 produtos estéreis com volumes entre 101 mL a 500 mL devem ser amostrados na sua totalidade, e produtos com volumes acima de 500 mL deve-se amostrar não menos que 500 mL. Para a realização de ensaio de esterilidade em NP os parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira não são aplicáveis, o que não inviabilizou a realização de Análises Fiscais, mesmo os volumes existentes nas contraprovas serem muito menores que os descritos na Farmacopéia Brasileira, variavam de 2 mL a 5 mL, dependendo da farmácia.

As amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram definidas para análise, na sua maioria, como Análise de Orientação Técnica (41 = 85% - Tabela 12). Estudo do INCQS avaliando os seus dados no período de julho de 2000 a julho de 2002 concluiu que essa modalidade de análise representou, nesse período, 65% de um total de 51 amostras. (CAVALHEIRO et al., 2002)

Inicialmente é importante chamar atenção que aqui estão todas as amostras, mesmo aquelas em que não houve emissão de laudo de análise, uma vez que no momento do cadastro da amostra, já na sua entrada, é definida a modalidade de análise que será realizada, ou seja, esse dado é independente da emissão ou não do laudo de análise. Apesar de um número pequeno, 7 amostras foram analisadas como Análises Fiscais, esse dado nos indica que é possível realizar essa modalidade de análise mesmo em amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00. Caberia um estudo mais aprofundado dos determinantes que levam a um grande número de amostras ser analisada como Análise de Orientação Técnica, isso porque essa modalidade de análise, apesar de ser prática em vários Laboratórios Oficiais, não está prevista em lei e por isso mesmo, pode ser objeto de questionamento jurídico. As modalidades previstas em lei são de 03 tipos: Análise Prévia, Análise de Controle e Análise Fiscal. Essas modalidades de análise foram claramente definidas pelo Decreto 79.094/77, decreto esse que regulamenta a Lei Federal 6.360/76:

**XXIX - Análise Prévia** - A efetuada em determinados produtos sob o regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro.

**XXX - Análise de Controle** - A efetuada em produtos sob o regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro.

**XXXI - Análise Fiscal** - A efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído por este Regulamento, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual.

As Análises Prévia e de Controle não se aplicam as amostras de medicamentos manipulados, uma vez que tratam apenas de produtos sujeitos a registro, restando a Análise Fiscal como imperativo legal para o enquadramento das análises realizadas nos medicamentos manipulados.

O termo Análise de Orientação pode ser encontrado no Manual de Coleta de Amostras de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária – MS/INCQS / FIOCRUZ, 1998, onde destacamos a seguinte explicação:

Apesar de não previstas na legislação sanitária, as análises de orientação / conformidade atualmente respondem a diretrizes, explícitas ou não, referentes ao controle da qualidade de produtos de saúde utilizados por **programas oficiais de saúde** nos três níveis de execução do SUS.

Mais adiante é feita a distinção entre Análise de Orientação e de Conformidade:

Apesar de não explicitado formalmente, entende-se, para efeito deste manual, por análise de orientação, aquela cujo requerente é o órgão oficial responsável pelo programa em questão, e como análise de conformidade aquela requerida pelo fabricante ou distribuidor por exigência oficial (Portaria 2.814/98).

Como afirma o próprio Manual do INCQS, não estando a Análise de Orientação prevista na legislação sanitária, a mesma carece de valor legal, o que podemos constatar no próprio laudo de análise emitido pelo LCNN para essa modalidade de análise, onde afirma “*Este laudo não possui valor legal...*”.

Mesmo compreendendo o laudo analítico como um dos vários instrumentos nas ações de vigilância sanitária, assim como as inspeções, o registro de produtos entre outros, não é desejável que esse instrumento seja alvo de questionamentos jurídicos, principalmente quando o laudo analítico se constituir enquanto único meio técnico viável de confirmação ou não de suspeita envolvendo agravos à saúde, incluindo em alguns casos de óbitos, podendo se tornar evidência objetiva e prova irrefutável para se estabelecer, de forma precisa e científica, a relação causa & efeito, como por exemplo, NP contaminada microbiologicamente e óbitos por septicemia, e de medicamentos contendo substâncias de baixo índice terapêutico e óbitos por efeitos tóxicos relacionados a essas substâncias.

A Lei Federal 6.437/77 que configurou infrações à legislação sanitária federal determina em seu Artigo 23 que “*A apuração do ilícito em se tratando de produto ou substância referidos no Art. 10, inciso IV, far-se-á mediante a apreensão de amostras para a realização de **análise fiscal** e interdição, se for o caso*”. (Grifos nossos) No inciso citado podemos ler claramente “*manipular ... medicamentos ... contrariando o disposto na legislação sanitária pertinente*”, ou seja, está previsto em lei a realização dessa modalidade de

análise em medicamentos manipulados. Mais adiante o Artigo 27 define como realizar a apreensão que “*dividida em três partes, será tornada inviolável*”, o termo *inviolável* aqui utilizado se refere ao material usado na apreensão da amostra e não ao produto. No parágrafo 1º desse mesmo Artigo podemos fundamentar a realização de amostra única pela *natureza* do produto e no seu parágrafo 2º existe a possibilidade de realização da análise com a presença de duas testemunhas e não necessariamente com os representantes do detentor do produto.

As amostras de NP foram enviadas ao LCNN na sua esmagadora maioria pelo CVS/SES/RJ (99% = 88), uma vez que as inspeções nas farmácias que manipulam esse tipo de medicamento é de responsabilidade do CVS/SES/RJ (Tabela 13).

As amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MS nº 33/00 foram provenientes, na sua maioria, dos Órgãos que formam o Sistema de Vigilância Sanitária no estado do Rio de Janeiro (77% = 37 amostras), em especial a Vigilância Sanitária do Município do Rio de Janeiro, que respondeu isoladamente por 42% das amostras (Tabela 14). O LCNN é o Laboratório Oficial de referência no estado do Rio de Janeiro e por isso mesmo, deve ser o de primeira escolha no momento do envio das amostras de produtos sujeitos à vigilância sanitária. É fundamental que sejam estabelecidos fluxos eficientes de informações, principalmente quando o Laboratório Oficial analisa amostras enviadas por instituições que não façam parte do Sistema de Vigilância Sanitária, para que seja garantida a realização de ações sanitárias necessárias a cada caso, com o intuito de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde. Isso somente será possível com uma efetiva “*integração das atividades fiscais dos serviços estaduais e municipais com seus respectivos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) ... esta integração deve propiciar uma permanente avaliação crítica dos instrumentos legais disponíveis, quanto às suas interpretação, suficiência e efetividade nas ações de proteção à saúde...*”. (SILVA, 2000)

A Nutrição Parenteral (NP) é uma solução ou emulsão estéril e apirogênica complexa administrada por via intravenosa em veias periféricas (veias superficiais e de pequeno calibre, tais como cefálica e basilica) ou em veias de grande calibre, por exemplo: jugular interna e subclávia). A utilização ou não de lipídios na formulação da NP determinará se ao final teremos uma solução ou emulsão, porém essa característica, nos eventos relacionados às amostras avaliadas nesse estudo, não acarretou mudanças significativas nos ensaios laboratoriais. Sendo assim, o detalhamento da Forma Farmacêutica da NP (solução ou emulsão) não foi apresentada. A NP apresenta composição complexa sendo constituída por:

aminoácidos, glicose, lipídio, eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, cálcio, magnésio, etc), vitaminas, oligoelementos entre outros. Nesse sentido, a classificação entre monodroga ou associação de princípios ativos não se aplica para a NP e por isso o item Monodroga/Associação não foi considerado. É interessante notar que em 2003 o item denominado *Programa* nos laudos de análise das amostras de NP foi preenchido como alimento e não medicamento, como observado nos anos seguintes, provavelmente por terem sido as primeiras análises realizadas nesse tipo de medicamento, facilitado pelo uso de termo *Nutrição Parenteral*. (WAITZBERG et al., 2000; NOVAES, 2001)

A cápsula foi a forma farmacêutica encontrada com maior frequência no período avaliado, representando 85% das amostras (Tabela 15). Estudo realizado no período de julho de 2000 a novembro de 2002, em três cidades do Paraná concluiu que a forma farmacêutica mais dispensada era justamente cápsula, que representou no estudo 48% do total de fórmulas dispensadas. Nesse mesmo estudo há um dado preocupante no que se refere ao grande número de substâncias, em associações irracionais, indicadas no combate à obesidade: (Zanin et al, 2002).

Obesidade: fórmulas que visam a diminuição da hiperfagia, na qual se empregam anorexígenos associados a outros grupos farmacológicos visando um equilíbrio da fórmula para o paciente. Principais componentes: dietilpropiona, femproporex, fenilalamina (anorexígenos); diazepam, bromazepam, clordiazepóxido (benzodiazepínicos); furosenide, hidroclortiazida (diuréticos); etiladrianol (hipertensivo); fenoltaleina (atualmente proibida pela ANVISA, 2002), aloina (laxantes); carboximetilcelulose (CMC); hidróxido de alumínio (antiácido); simeticone (antiflatulento); metoclopramida (antiemético); triiodotironina, ácido triiodotiroacético (hormônios tireoidianos); cafeína (estimulante psicomotor); retinol (Vit. A), tiamina (Vit. B1), riboflavina (Vit. B2), piridoxina (Vit. B6), cianocobalamina (Vit. B12), calciferol (Vit. D2), alfa-tocoferol (Vit. E), biotina (Vit. H); obesidade – cada vez mais cresce o número de adeptos aos produtos ditos naturais, decorrentes do uso abusivo de fármacos potentes e com muitos efeitos secundários, os quais levam à dependência (GOODMAN, 1996). Entre estes osmédicos prescrevem uma série de drogas, como fucus (*Fucus vesiculosus* – ativador do metabolismo, disfunção da tireóide, vesícula, obesidade), maracujá (*Passiflora alata* – calmante, sedativo leve, insônia), carqueja (*Baccharis trimera* – hepatoprotetor, digestivo, diurético, emagrecedor e depurativo), cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* – prisão de ventre, laxativo e emagrecedor), espirulina (*Spirulina maxima* – microalgas ricas em proteínas, elemento principal na dieta alimentar de emagrecimento), pfaffia (*Pfaffia paniculata* – energético e imunoestimulante), sene (*Cassia angustifolia* – laxativo e colagoga), chapéu de couro (*Echinodorus macrophyllus* – depurativo, combate ao colesterol), valeriana (*Valeriana Officinalis* – calmante, stress), alcachofra (*Cynara scolymus* – digestivo, hepático e para combate ao colesterol), gelatina (complementação da dieta, não calórica), agar-agar (indicado em dietas que exijam grande valor

alimentício com baixo teor de calorias e pressão de ventre), algas marinhas (auxiliar nos regimes de emagrecimento, prisão de ventre, diarreia e má digestão), centela (Centella asiática – anticelulítico, vasodilatador periférico), ruibarbo (Rheum palmatum – laxativo, adstringente), castanha da Índia (Aesculus hippocastanus – com ação vasoconstritor, anti-inflamatório e antihemorroidal), rutina e colágeno.

Esse dado é importante na medida que essa forma farmacêutica requer ensaios não exigidos para outras formas, algumas de fácil execução como, por exemplo o ensaio de variação de peso e outras bem mais trabalhosas e complexas como o ensaio de uniformidade de conteúdo, que é na prática uma análise de teor, porém realizada em cada cápsula individualmente. Outro aspecto relacionado à cápsula deve ser também observado, além de seus efeitos serem sistêmicos dada sua via de administração, é uma forma farmacêutica constituída de uma mistura de pós (sólido oral). Assim sendo, as etapas de pesagem, homogeneização e encapsulamento são fundamentais para sua qualidade. É justamente por ser uma mistura de pós que essa forma farmacêutica é a que exige maiores recursos farmacotécnicos, como nos alerta Rippie (2001):

Contrariamente a estas semelhanças com os líquidos, a mistura de sólidos apresenta problemas que são bastante diferentes daqueles associados aos líquidos miscíveis. (...) Com os pós, mesmo que misturados devidamente, pode-se vir a observar segregação significativa durante o manuseamento e após a operação de mistura. A segregação de partículas sólidas pode ocorrer também durante a mistura sendo talvez o problema mais importante associado com mistura e manuseamento desses materiais.

Essas características conferem a cápsula um maior risco, se comparada a outras formas farmacêuticas manipuladas numa farmácia e de mais fácil obtenção, como uma solução oral ou um medicamento de uso tópico. Não quero assim dizer que as outras formas farmacêuticas não possuam risco, uma das amostras de uso tópico avaliadas nesse estudo estava relacionada a queimaduras de pele, mas chamar atenção de que qualquer medicamento de uso oral e por isso de ação sistêmica, e na forma farmacêutica sólida (por exemplo: cápsula) possui seus riscos potencializados. Esses dados podem servir para direcionar a capacitação dos técnicos das vigilâncias sanitárias e, no momento da realização das inspeções, focalizar os pontos críticos na manipulação de sólidos orais (cápsulas), além de orientar o laboratório para uma melhor adequação de sua capacidade analítica.

As monodrogas representaram 71% das amostras recebidas pelo LCNN (Tabela 16). A princípio, um medicamento que possua um único fármaco (monodroga) apresenta maior possibilidade de ser analisado, por ser mais provável que sua metodologia de análise esteja inscrita em algum Compêndio Oficial ou mesmo pela maior facilidade de se extrair ou separar o fármaco dos excipientes que compõe o medicamento, o que não ocorre nas associações. Avaliando a descrição dos resultados apresentados nas Tabela 26 (2003), Tabela 49 (2004), Tabela 70 (2005), Tabela 90 (2006) e na Tabela 16 verificamos que 3 amostras/monodrogas e 4 amostras/associações não tiveram emissão dos seus laudos de análise por algum motivo técnico, esses valores representam 9% e 29% quando avaliadas pelo número de amostras monodrogas/associações recebidas pelo LCNN respectivamente, confirmando a hipótese de que amostras com um único fármaco apresentam maior probabilidade de serem analisadas.

Foram realizados os seguintes ensaios físico-químicos nas amostras regulamentadas pela RDC ANVISA/MSn° 33/00: 56 ensaios de Identificação (38,1%), 37 ensaios de Aspecto (25,2%), 27 ensaios de Variação de Peso (18,4%), 21 ensaios de Teor (14,3%), 2 ensaios de Uniformidade de Conteúdo (1,3%) e outros ensaios 2,7% (4 ensaios) (Tabela 17). Como já assinalado, a diversidade e complexidade dos medicamentos manipulados limitam a ação dos laboratórios, isso explicaria porque os ensaios que exigem metodologias e equipamentos mais sofisticados foram os que apresentaram menor percentual de realização, teor (14,3%) e uniformidade de conteúdo (1,3%), respectivamente. Porém, quando avaliados os ensaios que apresentaram maior percentual de resultados insatisfatórios intra-ensaio as posições se invertem, sendo o ensaio de uniformidade de conteúdo o que apresentou maior percentual de insatisfatoriedade (100%), seguido do ensaio de teor (33%) e o ensaio de variação de peso somente 4% (Tabela 17). É claro que o número dos ensaios de uniformidade de conteúdo e de teor não representaram muito no total de ensaios realizados, somente 15,6% somados, mas é importante chamar atenção para o fato de que as amostras apresentaram maior percentual de insatisfatoriedade justamente nos ensaios mais complexos.

O ensaio que mais contribuiu para conclusões de insatisfatoriedade globalmente foi o de rotulagem com 49% (Tabela 18), porém esse ensaio, apesar de importante, não apresenta informações nas suas conclusões, na maioria das vezes, que possam correlacionar os seus resultados com agravos à saúde ou ineficácia terapêutica de forma conclusiva. Servem, muitas vezes, como guias para análises posteriores, podemos citar, a título de

exemplo, amostra do ano de 2005 que apresentava nos dizeres de rotulagem uma associação de substâncias fitoterápicas e indicação para o combate à obesidade, em seu rótulo não havia nenhum fármaco sintético anorexígeno, com o objetivo de conferir ao produto características de um “*medicamento natural*”. O motivo da denúncia estava relacionado com agravo à saúde; sabedores do uso de anorexígenos em associações para emagrecimento os técnicos do laboratório buscaram identificar alguma substância anorexígena na sua composição, sendo finalmente identificada a substância anorexígena Anfepramona, substância não declarada no rótulo e controlada pela Portaria SVS/MS 334/98 - Lista B2 – Substâncias Psicotrópicas Anorexígenas (Tabela 80).

Outro fato importante a ser comentado é que nem sempre um ensaio com resultado satisfatório confere qualidade ao produto, uma vez que determinados ensaios não responderiam suficientemente bem ao questionamento sobre a qualidade da mostra, não contribuindo para elucidar investigações envolvendo agravos à saúde. Podemos citar uma amostra de xarope de Brometo de Propantelina em que o paciente apresentou alterações psicológicas tais como agressividade, desorientação e perturbação da memória e por dificuldades técnicas, não havia padrão de referência, foram realizados apenas ensaios microbiológicos (satisfatórios), porém os resultados dos ensaios possíveis de serem realizados no laboratório não respondiam ao questionamento de qualidade ou não da amostra. Outro dado importante a ser destacado diz respeito as limitações de cada ensaio, isto é, quais as informações que podemos extrair deles, no item 9.1.1 Anexo I – Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, o atual Regulamento Técnico para farmácias (RDC ANVISA/MS nº 214/06) exige que seja realizado em todas as fórmulas sólidas manipuladas o ensaio de variação de peso, porém esse ensaio nos diz apenas que as cápsulas foram preenchidas de forma uniforme ou não, não podendo esse indicador ser extrapolado para conclusões acerca de teor e muito menos de uniformidade de conteúdo. Um exemplo que podemos citar ocorreu com amostra de loratadina que apresentou resultado satisfatório no ensaio de variação de peso e foi insatisfatória no ensaio de teor (205,9% do valor declarado – Especificação 90% - 110% do declarado). Por outro lado, algumas amostras não necessitariam de análise laboratorial para que um agravo à saúde pudesse ser correlacionado ao uso do medicamento manipulado, exemplo clássico são as associações medicamentosas irracionais indicadas no combate à obesidade, proibidas pelo Artigo 47 da Portaria SVS/MS nº 344/98:

Ficam proibidas a prescrição e o aviamento de fórmulas contendo associação medicamentosa das substâncias anorexígenas constantes das listas deste Regulamento Técnico e de suas atualizações, quando associadas entre si ou com ansiolíticos, diuréticos, hormônios ou extratos hormonais e laxantes, bem como quaisquer outras substâncias com ação medicamentosa.

No ano de 2005 duas amostras foram enviadas ao LCNN (02 Cápsulas), uma contendo Anfepramona (monodroga) e uma outra contendo associação de fármacos fitoterápicos e bromazepam, apesar de estarem em cápsulas separadas, no momento da administração a associação se configura, ou seja, a posologia pode ser suficiente para configurar associação. Desta forma, a perda de consciência, agravo à saúde relatado como motivo de envio da amostra, é explicado pela associação irracional prescrita pelo médico e manipulada pelo farmacêutico, não necessitando de análise laboratorial para que a vigilância sanitária pudesse tomar as ações cabíveis nesse caso. A prescrição e a manipulação desse tipo de associação em cápsulas separadas é artifício para burlar as normas sanitárias que médicos e farmacêuticos inescrupulosos lançam mão, com a alegação que há brechas na norma. O aumento assustador da manipulação dessas associações farmacêuticas se deu com a publicação da Portaria SVS/MS nº 87/94 que proibiu *“em todo o território nacional, a fabricação, dispensação e comercialização de associações medicamentosas, contendo em sua formulação as substâncias: dietilpripiona ou anfepramona, d-fenfluramina, d, l-fenfluramina, fenproporex e mazindol, quando associadas entre si e/ou a outras substâncias de ação no sistema nervoso central (inclusive as benzodiazepinas) e/ou substâncias com ação no sistema endócrino”*.

Para evitar a argumentação das *“brechas na norma”* a ANVISA publicou Consulta Pública recentemente propondo maior rigor na prescrição de anorexígenos, que passarão a ser Sujeitas à Notificação de Receita “A” e deixa claro, na sua redação, que mesmo em preparação separada as referidas associações não poderão ser prescritas e aviadas (Consulta Pública ANVISA nº 89/06).

As amostras de cápsulas analisadas apresentaram 72% de resultados insatisfatórios (tabela 19). Avaliando as Tabelas 10 e 19 constatamos que anos de 2003, 2004 e 2005 todas as amostras com ensaios insatisfatórios eram cápsulas e em 2006 das 3 amostras insatisfatórias 2 eram cápsulas. Apesar de haver ensaios insatisfatórios (identificação e rotulagem) 02 amostras de 2003 apresentaram como conclusão do laudo de análise o termo: *“Não se aplica”*, provavelmente porque ser esse o tratamento dado as Análises de Orientação

Técnica naquele momento. A Tabela 19 apresenta os resultados de *ensaios* insatisfatórios e não de *laudos de análise*, por isso em 2003 foram computados 8 amostras insatisfórias e não 6 como podemos observar na tabela 10 (Conclusão dos Laudos Emitidos – RDC 33/00).

## 6 – CONCLUSÃO

Após avaliação dos processos e laudos de análise, totalizando 137 amostras de medicamentos manipulados recebidas pelo LCNN no período 2003-2006, é possível concluir que as principais características dessas amostras e dos ensaios realizados sejam as abaixo descritas:

- 1 - 65% (89 amostras) eram de NP, todas com laudos de análise emitidos;
  - 1.1 – 99% (88 amostras) foram analisadas como Análise Fiscal;
  - 1.2 - 92% (82 amostras) estavam relacionadas a agravo à saúde;
  - 1.3 - 69% (61 amostras) tiveram laudos insatisfatórios (esterilidade);
- 2 - 35% (48 amostras) eram regulamentadas pela RDC 33/00;
  - 2.1 - 85% (41 amostras) foram definidas para Análise de Orientação Técnica;
  - 2.2 - 81% (39 amostras), tiveram laudos de análise emitidos;
  - 2.3 - 46% (23 amostras) eram suspeita de ineficácia terapêutica e 38% (19 amostras) estavam envolvidas em algum tipo de agravo à saúde;
  - 2.4 - 64% (25 amostras) tiveram laudos insatisfatórios;
  - 2.5 - 71% (34 amostras) eram monodroga;
  - 2.6 – 85% do total (41 amostras) eram cápsulas;
  - 2.7 - Os ensaios físico-químicos realizados estavam assim distribuídos:
    - 2.7.1 - Identificação 38,1% (56 ensaios);
    - 2.7.2 - Aspecto 25,2% (37 ensaios);
    - 2.7.3 - Variação de Peso 18,4% (27 ensaios);
    - 2.7.4 - Teor 14,3% (21 ensaios);
    - 2.7.1 - Uniformidade de Conteúdo 1,3% (2 ensaios);
  - 2.8 - Os ensaios com maiores percentuais de insatisfatoriedade, intra-ensaio:
    - 2.8.1 - Uniformidade de Conteúdo (100% - 2 amostras)
    - 2.8.2 - Teor (33% - 7 amostras)
  - 2.9 - A rotulagem foi, globalmente, o ensaio responsável pelo maior percentual de insatisfatoriedade (49% = 20 amostras).

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABFH. Ata de Fundação da Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas. Disponível em <<http://www.abfh.com.br/>>. Acesso em 11 jan. 2007.

ALVIM, M. M. Vigilância sanitária do comércio varejista de medicamentos no município de Barra Mansa. Dissertação - INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro 2004.

AMADO, J. Dona Flor e seus dois maridos, p. 286 – 302, 56a ed., Rio de Janeiro: Record, 2005.

ANSEL. H. C. (et al.) Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos, p. 1 – 23, 6ª ed., São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. Consulta Pública nº 89, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o aperfeiçoamento a do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. Dispõe sobre o aperfeiçoamento a do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>. Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16678&word=>>>. Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Disponível em <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25128&word=>>> . Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA & CVS/SP. Programa de Inspeções em Farmácias – São Paulo, 2005. Disponível em [www.anvisa.gov.br/institucional/conselho/resumo/inspetores.ppt](http://www.anvisa.gov.br/institucional/conselho/resumo/inspetores.ppt). Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RE nº 1621, de 03 de outubro de 2003: Suspende, como medida de interesse sanitário, a manipulação pelas farmácias dos produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico, relacionadas no Anexo. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=8336&word=>. Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RE nº 1638, de 08 de outubro de 2003: Suspende, como medida de interesse sanitário, a manipulação de produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico, relacionadas no Anexo e seus sais ou derivados. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=8353&word=>. Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9096&word=>. Acesso em 11 jan. 2007.

ANVISA. Resolução RDC nº 232, de 17 de agosto de 2005. Fica estabelecida a inclusão da substância COLCHICINA no Anexo I - Substâncias de Baixo Índice Terapêutico, da Resolução RDC nº. 354, de 18 de dezembro de 2003. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18248&word=>

ANVISA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais, Revista de Saúde Pública, a. 39, n. 4, p. 691 – 4, São Paulo, 2005.

BARCELOS, J. C. & Brito, M. C. M., Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos, 1996. Monografia – Faculdade de Farmácia/UFRJ, Rio de Janeiro.

BERMUDEZ, J. A. Z. (et al.) O Acordo Trips da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos, p. 23 – 39, Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2000.

BRASIL. Decreto nº 79094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Disponível em [<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16611&word=>](http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16611&word=). Acesso em 11 jan. 2007.

BRASIL. Decreto nº 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos nºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis nºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=513&word=>. Acesso em 11 jan, 2007.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, 1º Edição, 1929:

- Decreto nº 17.509, de 4 de novembro de 1926. Adota, como Código Farmacêutico Brasileiro, a Farmacopéia Brasileira, elaborada pelo Farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva & Prefácio

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, 2º Edição, 1959:

- Decreto nº 37.843, de 1 se setembro de 1955. Aprova a Farmacopéia dos Estado Unidos do Brasil e dá outras providências.

- Decreto nº 45.502, de 27 de fevereiro de 1959. Aprova s Segunda Edição da Farmacopéia Brasileira com suas novas inclusões e modificações e da outras providências. Prefácio & Histórico da Farmacopéia Brasileira.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, V.5.1.1. Esterilidade, 4a Edição, 1988.

BRASIL. Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Disponível em [<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16617&word=>](http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16617&word=). Acesso em 11 jan. 2007.

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços

correspondentes e dá outras providências. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16619&word=>. Acesso em 11 jan. 2007.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. CPI dos Medicamentos – Relatório Final, Brasília, 2000.

CAPRIGLIONE, L & MENA, F. Expansão eleva risco de remédio manipulado. Folha de São Paulo, São Paulo, 17 out. 2004, caderno cotidiano (C1 e C3).

CAVALCANTI, J. R. H. A adequada elaboração do medicamento magistral. In: BONFIM, J. R. A. & MERCUCI, V. L. (orgs), A construção da política de medicamentos, pp. 259 - 206, São Paulo: HUCITEC & SOBRAVIME, 1997.

CAVALHEIRO, M. V. S. (et. al.) Perfil da demanda e principais problemas dos medicamentos manipulados analisados no INCQS, Revista Brasileira de Epidemiologia, (Suplemento Especial, p. 102, 2002.

COSTA, E. A. Vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde, p. 99 - 398, São Paulo: HUCITEC & SOBRAVIME, 1999.

COSTA, E. A. & ROSENFELD S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. In: Rosenfeld S. (org), Fundamentos da vigilância sanitária, p. 15 – 40, Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000.

CREMESP, CRF/SP E IDEC. Medicamento: Um direito essencial, São Paulo, 2006.

EDLER, F. C. Boticas & Pharmacias: Uma história ilustrada da Farmácia no Brasil, Rio de Janeiro, Casa da Palavra, 2006.

FOLHA ONLINE. Polícia investiga mortes de bêbes em hospitais do Rio, 12 maio. 2004. Disponível em <http://www1.folha.uol.com.br/folha/cotidiano/ult95u94134.shtml>. Acesso em 11 jan. 2007.

GONÇALVES, C. N. (et al.) Molecular epidemiology of a nosocomial outbreak due to *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter agglomerans* in Campinas, São Paulo, Brazil. Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, a. 40, n. 1, São Paulo, p. 1 – 7, jan/feb., 2000.

GUIMARÃES, M. R. C. Chernoviz e os manuais de medicina popular no Império. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, v. 12 n. 2, Rio de Janeiro, p. 501 - 14, maio/ago. 2005.

LIMA, B. A Nova Califórnia, Rio de Janeiro, 1910. Disponível em <http://www.bibvirt.futuro.usp.br> . Acesso em 11 jan. 2007.

LOPES, H. M. R. (et al) A inserção da farmácia na realidade atual, 1995. Monografia – Escola de Saúde de Minas Gerais/Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte.

LUCCHESI, G. Globalização e Regulação Sanitária: Os Rumos da Vigilância Sanitária no Brasil, p. 49 - 78. Tese - ENSP/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Manual de Coleta de Amostras de produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 1998.

MONKEN, M. H. & FERREIRA A. Polícia abre inquérito para apurar mortes de bebês no Rio, Folha Online, 11 maio. 2004. Disponível em <http://www1.folha.uol.com.br/folha/cotidiano/ult95u94108.shtml>. Acesso em 11 jan. 2007.

NOVAES, M. R. Terapia Nutricional Parenteral. In: GOMES, M. J. V. M. & REIS, A. M. M. (orgs), Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar, p. 449 – 469, São Paulo: Atheneu, 2001.

PHARMACIA BRASILEIRA. RDC 33 sob fogo cruzado, a. III, n. 24, p. 13 - 16, jan/fev. 2001.

PHARMACIA BRASILEIRA. Farmácia Magistral: tanta credibilidade, tanto crescimento. Qual o segredo, a. III, n. 32, p. 5 – 9, jun/jul. 2002.

PIMENTA, T. S. Transformações no exercício das artes de curar no Rio de Janeiro durante a primeira metade do Oitocentos. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, vol. 11 (suplemento 1), Rio de Janeiro, p. 67 – 92, 2004.

RIPPIE, E. G. Mistura. In: LACHMAN, L. H. A. & KANIG, J. L. (orgs), Teoria e prática na indústria farmacêutica, I Volume, p. 3 - 34, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

SANTOS, M. R. Do boticário ao bioquímico: as transformações ocorridas com a profissão farmacêutica no Brasil, p. 15 - 79. Dissertação - ENSP/FIOCRUZ, Rio de Janeiro 1993.

SANTOS, M. R. C. Profissão farmacêutica no Brasil: história, ideologia e ensino, p. 37 - 76, Ribeirão Preto: Holos, 1999.

SCLIAR, M. A majestade do Xingu, p. 21, São Paulo: Companhia das Letras, 1997.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 87, de 18 de agosto de 1994. Proibiu a fabricação, dispensação e comercialização de associações contendo anorexígenos. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16041&word=>. Acesso em 11 jan. 2007.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 272, de 08 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21359&word=>>. Acesso em 11 jan. 2007.

SILVA, A. C. P. O Laboratório Oficial na avaliação analítica. In: ROSENFELD S. (org), Fundamentos da vigilância sanitária, p. 271 - 301, Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000.

THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. International Journal of Pharmaceutical Compounding, v. 3, n. 1, São Paulo, p. 10 - 16, jan./fev. 2001.

SANTOS, N. P. Theodoro Peckolt: a produção científica de um pioneiro da fitoquímica no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 12 n. 2, Rio de Janeiro, p. 515 - 33, maio/ago. 2005.

ZANCHET, E. N. Manipulação de medicamentos em farmácias. In: BONFIM, J. R. A. & MERCUCI, V. L. (orgs), *A construção da política de medicamentos*, p. 263 - 266, São Paulo: HUCITEC & SOBRAVIME, 1997.

WAITZBERG, D. L. (et al.) Indicação, formulação e monitorização em nutrição parenteral total e periférica, In: WAITZBERG, D. L. (org), *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*, p. 735 – 751, 3a ed., São Paulo, Atheneu, 2001.

I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária: Relatório Final, p. 61, Brasília: ANVISA, 2001.

## 8 – APÊNDICE

### 8.1 - Apêndice 1 – Planilha Padronizada para Coleta de Dados

Nº processo
Realizou Ensaio Laboratorial
Modalidade de Análise
Programa
Nome do Produto
Quantidade Recebida
Forma Farmacêutica
Monodroga/Associação
Data de Manipulação
Data de Validade
Termo de Apreensão da Amostra
Motivo da Apreensão
Cidade
Local da Coleta
Instituição Solicitante
Data da Entrada
Descrição da Amostra
<i>RESULTADOS</i>
Ensaio Físico-Químico
Nome do Ensaio
Referência
Valor de Referência
Resultado
Conclusão
Recepção de Produtos
Nome do Ensaio
Referência
Resultado
Conclusão

Microbiológico
Nome do Ensaio
Referência
Valor de Referência
Resultado
Conclusão
Conclusão do Laudo de Análise
Complemento da Conclusão
Data da Assinatura do Laudo
OBS.

**FIM**