

**LUIZA EUGENIA BROERMAN CAZES**

**PERFIL E PREVALÊNCIAS DE CONSUMO  
DE PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS NO MUNICÍPIO DE  
NOVA FRIBURGO/RIO DE JANEIRO**

**PPGVS/INCQS**

**FIOCRUZ**

**2009**

**PERFIL E PREVALÊNCIAS DE CONSUMO  
DE PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS NO MUNICÍPIO DE  
NOVA FRIBURGO/RIO DE JANEIRO**

Luiza Eugenia Broerman Cazes

Mestrado Profissional  
Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Dr<sup>o</sup> Helena Pereira da Silva Zamith

Rio de Janeiro

2009

PERFIL E PREVALÊNCIAS DE CONSUMO DE PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS  
NO MUNICÍPIO DE NOVA FRIBURGO/RIO DE JANEIRO

Luiza Eugenia Broerman Cazes

Dissertação de Mestrado Profissional submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária 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 Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado em: 27 de fevereiro de 2009

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Célia Maria Carvalho Pereira Araújo Romão (INCQS/FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Guacira Correa de Matos (FF/UFRJ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Zaida Maria Faria de Freitas (FF/UFRJ)

---

Orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Pereira da Silva Zamith

Rio de Janeiro  
2009

Cazes, Luiza Eugenia Broerman

Perfil e prevalências de consumo de psicotrópicos anorexígenos no município de Nova Friburgo – RJ / Luiza Eugenia Broerman Cazes. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2009.

xiv, p.84, il., tab.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2009. Orientadora: Helena Pereira da Silva Zamith.

1- Psicotrópicos anorexígenos. 2. Farmácia magistral. 3. Especialidades farmacêuticas. I. Título.

**Profile and prevalence of the consumption of anorectic psychotropic drugs in the city of Nova Friburgo, Rio de Janeiro.**

*Dedico este trabalho à minha família que mais uma vez demonstrou seu amor, carinho, compreensão e paciência para que eu pudesse completar mais esta jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Superintendência de Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro, especialmente a Dra. Natalia Dias da Costa Alves e a minha diretora Dra. Marília Monteiro Alvim que disponibilizaram as informações para a realização dessa pesquisa.

À minha orientadora pela dedicação e apoio.

Aos meus colegas de trabalho Renata, Marcelo, Rogéria, Francisco e Danyela, que me incentivaram nos momentos mais difíceis.

Ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e a Dra. Manuela da Silva, coordenadora do mestrado profissional que me receberam como aluna proporcionando a realização desse projeto na minha vida. profissional.

Aos colegas de turma, pelo companheirismo demonstrado nesse período de convivência.

## RESUMO

O consumo de psicotrópicos tem aumentado no Brasil e nesse contexto destacam-se os anorexígenos utilizados como supressores do apetite. O estudo buscou avaliar o perfil e as prevalências de consumo de anfepramona, femproporex e mazindol, psicotrópicos anorexígenos comercializadas por farmácias magistrais e drogarias na cidade de Nova Friburgo/RJ em 2006. Foi realizado em duas etapas. A primeira etapa identificou a substância prevalente e o papel das preparações magistrais (grupo 1) e das especialidades farmacêuticas (grupo 2) na distribuição desse consumo. Utilizou como fonte de dados, documentos oficiais fornecidos pelas autoridades de vigilância sanitária e os valores encontrados foram expressos em doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DDD/1000 habitantes/dia) permitindo a comparação entre os grupos. A substância mais prescrita foi o femproporex com 5,83 DDD/1000 habitantes/dia consumidas. As farmácias magistrais representaram papel importante na distribuição de consumo considerando-se os 3 anorexígenos (farmácias magistrais contribuíram com 9,36 DDD/1000 habitantes/dia consumidas e as especialidades farmacêuticas com 0,51 DDD/1000 habitantes/dia). A segunda etapa avaliou o perfil da preparação manipulada pelas farmácias magistrais utilizando como fonte de dados 2287 Notificações de Receita B aviadas com femproporex, anfepramona e mazindol entre outubro e dezembro de 2006. A substância mais aviada foi o femproporex (49,9%), seguida da anfepramona com 44% e do mazindol com 6,1%. As doses mais prescritas dos três anorexígenos foram: 30 mg (13,7%) de femproporex, 75 mg (7,8%) de anfepramona e 2 mg (1,7%) de mazindol. Foram encontradas 29,6% das notificações prescritas nas mesmas doses dos medicamentos industrializados e 33,9% apresentaram posologia acima das DDR (dose diária recomendada) fixadas pela Resolução-RDC 58/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Concluímos que o femproporex foi a substância psicotrópica anorexígena mais prescrita (49,9%) e que 70,6% das notificações foram prescritas em doses individualizadas (diferentes das especialidades farmacêuticas), facilitado pelo aviamento de medicamentos em farmácias. As farmácias magistrais foram as principais responsáveis pelo consumo de psicotrópicos anorexígenos e 33,9% das notificações ultrapassaram a DDR, em desacordo com as exigências da legislação brasileira.

**Palavras chave:** psicotrópicos anorexígenos; farmácia magistral; especialidades farmacêuticas.

## ABSTRACT

The consumption of psychotropic drugs has increased in Brazil, especially in regard to anorectic drugs used as appetite suppressants. The goal of this study was to evaluate the profile and the prevalence of prescriptions for amfepramone, fenproporex and mazindol by magistral pharmacies and drugstores in Nova Friburgo-Rio de Janeiro in 2006. The work was divided into two steps. The aim of the first step was to identify the most consumed anorectic drug and to evaluate the role of magistral preparations (group 1) and pharmaceutical specialities (group 2) in the distribution of this consumption. The data were obtained from official documents in collaboration with the sanitary surveillance authorities. The results were expressed in daily defined doses per 1000 inhabitants per day (DDD/1000 inhabitants/day) to permit the comparison between groups. The most prescribed substance was fenproporex with 5.83 DDD/1000 inhabitants/day consumed. The magistral pharmacies had the most important role in the distribution of these three anorectic drugs (magistral pharmacies: 9.36 DDD/1000 inhabitants/day and the pharmaceutical specialities: 0.51 DDD/1000 inhabitants/day). The second step evaluated the profile of magistral preparations by using 2287 Notifications of B Prescription with amfepramone, fenproporex and mazindol as a database between the months of October and December 2006. The data revealed a high consumption of fenproporex (49.9% of all prescriptions) followed by amfepramone (44.0%) and mazindol (6.2%). The most frequent prescribed doses of the three anorectic drugs were: 30mg (13.7%) of fenproporex, 75 mg (7.8%) of amfepramone and 2 mg (1,7%) of mazindol. We found 29.6% of all the notifications of B prescription prescribed at the same doses of the pharmaceutical specialities and 33.9% of doses were higher than the maximum permitted daily dose (DDR) determined by the Brazilian Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) legislation (RDC 58/07). We concluded that the fenproporex was the most prevalent prescribed anorectic substance and that 70,6% of the notifications were prescribed with individualized doses (different from the pharmaceutical specialities). The magistral pharmacies were the main responsible for the consumption of these drugs and 33,9% of the notifications were higher than the DDR in disagreement with the ANVISA legislation.

**Keywords:** anorectic psychotropic; magistral pharmacies; pharmaceutical specialities.



## LISTA DE SIGLAS

AE	Autorização especial
AFE	Autorização de Funcionamento
ANFARMAG	Associação de Farmacêuticos Magistrais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSPO	Balanços de Substâncias Psicoativas e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial.
BMPO	Balanços de Medicamentos Psicoativos e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial
CID	Classificação Internacional de Doença
COMT	Catecol- o- metil transferase
CPMP	EU Committee for Proprietary Medicinal Products
CVS/SESDEC/RJ	Coordenação de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Estado do Rio de Janeiro
DDD	Dose diária definida
DDR	Dose diária recomendada
FDA	Food And Drug Administration
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FF	Faculdade de Farmácia
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
JIFE	Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IMC	Índice de massa corporal
MAO	Monoamina oxidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
RCP	Royal College of Physicians
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
SNC	Sistema nervoso central
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Farmácias magistrais e drogarias de Nova Friburgo incluídas nos Grupos 1 e 2 que comercializaram psicotrópicos anorexígenos no ano de 2006 .....	36
<b>Tabela 2:</b> Consumo em gramas de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol apresentado pelas farmácias magistrais (Grupo 1) de Nova Friburgo no ano de 2006 ....	36
<b>Tabela 3:</b> Consumo em miligramas e em DDD/1000 habitantes/dia de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol nas farmácias magistrais de Nova Friburgo ano a ano de 2006 .....	38
<b>Tabela 4:</b> Consumo em DDD/1000 habitantes/dia de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol nas farmácias magistrais de Nova Friburgo no ano de 2006 consumidas .....	38
<b>Tabela 5:</b> Consumo em miligramas e DDD/1000 habitantes/dia especialidades farmacêuticas com clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol nas drogarias de Nova Friburgo no ano de 2006 .....	41
<b>Tabela 6:</b> Consumo em DDD/1000 habitantes/dia de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol apresentado pelos Grupos 1 e 2, separadamente, no ano de 2006 .....	41
<b>Tabela 7:</b> Consumo apresentado por todos os estabelecimentos de comércio varejista de medicamento de Nova Friburgo (farmácias magistrais e drogarias) que comercializaram clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol e os respectivos valores em DDD/1000 habitantes/dia no ano de 2006 .....	41
<b>Tabela 8:</b> Tabela 8: Distribuição de consumo de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol pelas farmácias magistrais (Grupo 1) e drogarias (Grupo 2) de Nova Friburgo, expressos em DDD/1000 habitantes/dia, no ano de 2006	44
<b>Tabela 9:</b> Distribuição das Notificações de Receita B, encontradas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, correspondentes ao período de outubro a dezembro de 2006 .....	44
<b>Tabela 10:</b> Nº de Notificações de Receita B aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, no período de outubro a dezembro de 2006, na mesma dose da especialidade farmacêutica disponível no mercado .....	46
<b>Tabela 11:</b> Nº de Notificações de Receita B aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, no período de outubro a dezembro de 2006, na mesma dose da especialidade farmacêutica disponível no mercado .....	48

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Estabelecimentos de Nova Friburgo cadastrados na CVS/SESDEC/RJ, por atividade exercida em 2006 .....	35
<b>Quadro 2:</b> Número e localização dos fornecedores de insumos e especialidades farmacêuticas declarados nos Balanços anuais dos estabelecimentos de Nova Friburgo no ano de 2006 .....	43
<b>Quadro 3:</b> Total de Notificações de Receita B com clor. anfepramona prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 nas respectivas doses (n = 1006) .....	44
<b>Quadro 4:</b> Total de Notificações de Receita B com clor. femproporex prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 (n = 1140) .....	45
<b>Quadro 5:</b> Total de Notificações de Receita B com mazindol prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 (n = 140) .....	45
<b>Quadro 6:</b> N° de Notificações de Receita B aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, no período de outubro a dezembro de 2006, na mesma dose da especialidade farmacêutica disponível no mercado .....	47

## FIGURA

<b>Figura 1:</b> Diferenças de consumo de manipulação de psicotrópicos anorexígenos entre a Farmácia D e as demais farmácias magistrais de Nova Friburgo no ano de 2006 .....	37
---	----

## SUMÁRIO

### **1 INTRODUÇÃO**

1.1 Psicotrópicos Anorexígenos	1
1.1.1 Conceito	1
1.1.2 Farmacologia	2
1.1.2.1 Mecanismo de ação	2
1.1.2.2 Efeitos farmacológicos	3
1.1.2.3 Efeitos adversos e interações medicamentosas	5
1.1.2.4 Uso Clínico	5
1.2 Tratamento farmacológico da obesidade	6
1.2.1 Histórico	6
1.2.2 Eficácia e Segurança no Tratamento farmacológico	9
1.3 Comercialização e consumo	13
1.3.1 Controle Nacional e Internacional	13
1.3.2 Histórico de Consumo	15
1.3.3 Considerações sobre o comércio varejista de medicamentos	17
1.3.4 Considerações sobre o controle de qualidade dos medicamentos	21

### **2 OBJETIVOS**

2.1 Geral	26
2.2 Específicos	26

### **3 METODOLOGIA**

3.1 População de estudo	27
3.2 Fontes de dados	28
3.3 Descrição dos materiais	28
3.3.1 Balanços de substâncias e medicamentos	29
3.3.2 Notificação de Receita B	30
3.4 Critérios de Inclusão	31
3.5 Detalhamento do método	31
3.5.1 Primeira etapa	31
3.5.2 Segunda etapa	33

<b>4. RESULTADOS</b>	
4.1 Prevalências de Consumo	35
4.1.1 Consumo das farmácias que manipularam preparações magistrais	36
4.1.2 Consumo das drogarias que venderam especialidades farmacêuticas	39
4.1.3 Comparação de consumo entre os Grupos 1 e 2	40
4.1.4 Identificação da substância prevalente	41
4.1.5 Identificação das irregularidades nos balanços apresentados	42
4.2 Perfil das preparações magistrais	43
4.2.1 Avaliação quanto às doses mais freqüentes	44
4.2.2 Avaliação quanto à semelhança da dose com as especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado	46
4.2.3 Avaliação quanto a DDR estabelecida pela Resolução-RDC nº 58/07	46
<b>5 DISCUSSÃO</b>	
5.1 Prevalências de consumo	49
5.1.1 Critérios de inclusão	49
5.1.2 Formulários utilizados para a coleta de dados	49
5.1.3 Comparação de consumo	51
5.1.4 Potencial de risco	56
5.2 O perfil das preparações manipuladas	59
5.3 Qualidade dos medicamentos	65
<b>6. CONCLUSÃO</b>	68
<b>REFERÊNCIAS</b>	71
<b>ANEXOS</b>	
Anexo A	80
Anexo B	81
Anexo C	82
Anexo D	83
Anexo E	84

## **1. Introdução**

### 1.1 Psicotrópicos anorexígenos

#### 1.1.1 Conceito

O consumo de psicotrópicos tem aumentado no Brasil e nesse contexto destacam-se os anorexígenos. O perigo do uso indiscriminado dessas substâncias ou dos medicamentos que as contenham determina a necessidade de um rígido sistema de controle (SEBASTIÃO, 2007).

Os psicotrópicos anorexígenos englobam uma categoria de substâncias predominantemente estimulantes do sistema nervoso central (SNC). Estão incluídos, segundo a classificação sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1967, no grupo de substâncias designadas como estimulantes psicomotores (RANG, DALE, RITTER, 2000).

Têm seu uso terapêutico reconhecido para fins médicos e científicos, conforme será relatado e discutido ao longo desse trabalho (BRASIL, 1977). Entretanto, por sua capacidade de produzir um estado de dependência e de estimular o SNC, afetando o humor e o comportamento, e devido a seu potencial de abuso (RANG, DALE, RITTER, 2000), seu comércio e consumo na maioria dos países são regulamentados e estão sob controle do Estado.

As diretrizes sobre o controle sanitário das substâncias psicotrópicas foram definidas no plano internacional pela Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas celebrada entre países membros das Nações Unidas em 21 de fevereiro de 1971 (BRASIL, 1998). Nela, as substâncias foram classificadas de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, com base no seu potencial de abuso e seu valor terapêutico. Atualmente, 116 substâncias se encontram sob controle internacional. Elas estão distribuídas em quatro Listas (I, II, III, IV), obedecendo a uma ordem decrescente, em relação ao potencial de abuso e em função da sua utilidade clínica. Os estimulantes do SNC, usados essencialmente como anorexígenos, foram incluídos na lista IV (INCB, 2007). Das 14 substâncias incluídas nessa categoria de controle apenas três são comercializadas e consumidas no Brasil. São elas: a anfepramona, o femproporex e o mazindol.

## 1.1.2 Farmacologia

### 1.1.2.1 Mecanismo de ação

A maioria das substâncias anorexígenas de ação central, com exceção do mazindol, tem uma semelhança estrutural com as catecolaminas endógenas noradrenalina, dopamina e adrenalina. Possuem o mesmo esqueleto  $\beta$ -fenetilamínico dessas monoaminas neurotransmissoras (MANCINI, HALPERN, 2002) e devido a essa semelhança são consideradas aminas simpaticomiméticas (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A anfetamina, uma das mais potentes aminas simpaticomiméticas na estimulação do SNC, foi o primeiro derivado da feniletilamina a ter seu efeito anorexígeno comprovado. Em 1937 foi proposta como um possível tratamento para a obesidade (GOODMAN & GILMAN, 1996). Devido às suas propriedades estimulantes e ao alto potencial de abuso, caiu em desuso e posteriormente foi retirada do mercado. Por estas características foi incluída em uma categoria de controle mais rígida, passando a fazer parte da Lista II, a partir da Convenção Internacional de Psicotrópicos em 1971 (INCB 2007).

A manipulação química da cadeia lateral e da estrutura do anel da anfetamina levou à síntese de um grupo de derivados que possuíam os efeitos supressores do apetite, mas sem o mesmo potencial de abuso da anfetamina (MANCINI, HALPERN, 2002). As modificações químicas foram realizadas no sentido de desenvolver substâncias cujo efeito anorexígeno predominasse sobre o estimulatório, ou seja, na tentativa de obter agonistas cada vez mais seletivos para o controle da obesidade (UTRILLA, 2000; RANG, DALE, RITTER, 2000).

O mazindol é um derivado imidazolisindólico, não relacionado quimicamente com a anfetamina, porém seu mecanismo de ação e seus efeitos farmacológicos são similares aos dos derivados anfetamínicos (MARTINDALE, 2009).

O sítio de ação dessas substâncias é provavelmente o centro da fome localizado na região lateral do hipotálamo (GOODMAN & GILMAN, 1996; SILVERSTONE, GOODALL, 2008). Agem indiretamente na via de transmissão noradrenérgica do SNC, promovendo a liberação e/ou bloqueando a recaptção de noradrenalina e dopamina, aumentando conseqüentemente os efeitos desses neurotransmissores nas terminações nervosas (RANG, DALE, RITTER, 2000).



Os neurotransmissores endógenos adrenalina, noradrenalina e dopamina são sintetizados a partir da tirosina e armazenados, dentro de vesículas, nas terminações nervosas. São liberados na fenda sináptica para agirem nos receptores pós-ganglionares. A interrupção da ação após sua liberação se faz principalmente pela recaptação nesses terminais e posterior inativação intracelular, mediada por duas enzimas: a monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metil transferase (COMT) (GOODMAN & GILMAN, 1996).

As aminas simpaticomiméticas de ação indireta possuem ações fracas sobre os receptores adrenérgicos, mas são suficientemente semelhantes à noradrenalina para serem transportadas e recaptadas no lugar desta. Desse modo a noradrenalina endógena é deslocada das vesículas por competição, escapa e permanece atuando sobre os receptores pós-sinápticos (RANG, DALE, RITTER, 2000).

A afinidade de ligação dos vários derivados fenitilamínicos pelos sítios de ação localizados no hipotálamo, de acordo com estudos realizados com substâncias marcadas com [<sup>3</sup>H], está relacionada com a potência anorética dessas substâncias e não com a sua capacidade estimulatória (MANCINI, HALPERN, 2002).

#### 1.1.2.2 Efeitos farmacológicos

Um dos principais efeitos farmacológicos dos psicotrópicos anorexígenos é a supressão do apetite por meio de mecanismos relacionados ao SNC. Entretanto, podem produzir outros efeitos sobre a função mental e o comportamento, como excitação e euforia, sensação diminuída de fadiga, aumento da atividade motora e comportamento estereotipado. Além disso, podem causar tolerância e dependência. Esses efeitos são muito semelhantes aos provocados pela anfetamina, porém algumas diferenças são observadas, em função da estrutura química que elas apresentam (RANG, DALE, RITTER, 2000).

Exercem também ações periféricas semelhantes às da noradrenalina, produzindo broncodilatação, elevação da pressão arterial, vasoconstrição periférica, aumento na força de contração do miocárdio e inibição da motilidade intestinal (RANG, DALE, RITTER, 2000).

De modo geral são bem absorvidas no trato gastrintestinal, atravessam a barreira hematoencefálica e não são metabolizadas pela MAO ou pela COMT, enzimas responsáveis pela degradação metabólica das catecolaminas. Apresentam uma meia vida

prolongada e são metabolizadas no fígado ou no intestino. A excreção se faz pela via urinária, sendo pH dependente (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A anfepramona ( $\alpha$ -dietilamina propilfenona) foi introduzida no mercado de medicamentos em 1958, supondo-se ser uma droga supressora do apetite sem efeitos estimulantes indesejáveis sobre o SNC. Entretanto, em 1962 começaram a aparecer casos de dependência e reações adversas sérias, mesmo em doses terapêuticas de 75 mg (NAPPO, 1992). Esta substância aumenta a liberação da noradrenalina e dopamina e apresenta também efeito termogênico secundário (MARTINDALE, 2009). A maioria de seus metabólitos são biologicamente ativos e com ação terapêutica. Sua meia vida estimada é de 4 a 6 horas. Foi a única incluída na primeira versão da lista de estimulantes anorexígenos sob controle internacional.

Foram atribuídas inicialmente ao femproporex, (3-( $\alpha$ -metilfenetilamina) propionitrila) propriedades anoréticas desprovidas de efeito central, chegando a ser indicado a pacientes obesos portadores de doenças cardiovasculares (BRASIL, 1993). Foi incorporado à Lista IV da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas em 1986. É biotransformado no fígado em 14 metabólitos diferentes, sendo um deles a anfetamina, sugerindo que ele deva produzir efeitos similares a esta substância (BARONEZA, 2007). Suas propriedades estimulantes justificam relatos sobre seu uso como agente de dopagem no esporte e no prolongamento do estado de vigília em trabalhadores noturnos, estudantes e motoristas de caminhão (BARONEZA, 2007). Alcança sua concentração plasmática máxima entre 2 e 4 horas. Seu efeito dura de 6 a 8 horas, sendo eliminado em média em 48 horas.

O mazindol (5-(4-clorofenil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol) age inibindo a recaptção de noradrenalina e dopamina aumentando o nível dessas aminas nas sinapses. Altera o mecanismo energético periférico, aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético, reduzindo sua absorção intestinal. É metabolizado no fígado e possui uma meia vida de cerca de 10 horas. É excretado por vias renal e fecal. Devido a sua estrutura tricíclica, ele é capaz de potencializar os efeitos pressores das catecolaminas exógenas (MARTINDALE, 2009).

### 1.1.2.3 Efeitos adversos e interações medicamentosas

De modo geral, as substâncias psicotrópicas de ação central apresentam como principais efeitos adversos o aumento da pressão arterial, constipação intestinal, retenção urinária, taquicardias, arritmias, agitação, insônia, secura na boca, cansaço e debilidade física. Com exceção do mazindol, podem provocar síndrome anfetamínica caracterizada por euforia, diminuição do cansaço, maior capacidade intelectual, maior iniciativa e atividade motora.

Os principais mecanismos para interromper a ação da noradrenalina nos receptores pós-ganglionares são a sua recaptação e a posterior metabolização pela MAO. Substâncias que interferem nesse mecanismo potencializam os efeitos da noradrenalina. É o caso das aminas simpaticomiméticas de ação indireta e dos antidepressivos tricíclicos (RANG, DALE, RITTER, 2000).

Por esse motivo o uso concomitante dessas substâncias com substâncias inibidoras da monoamina oxidase (IMAO), hormônios tireoidianos, alguns anestésicos orgânicos, hipoglicemiantes orais e a insulina, álcool, e outros estimulantes do SNC são contra-indicados (MARTINDALE, 2009).

Deve-se avaliar a relação risco-benefício em presença de diabetes melito, hipertensão leve e psicoses, em especial a esquizofrenia.

Um dos efeitos característicos das aminas simpaticomiméticas de ação indireta é o desenvolvimento de tolerância. Elas exigem doses progressivamente maiores para atingir a resposta desejada (RANG, DALE, RITTER, 2000). A consequência é o aumento do risco de aparecer efeitos secundários decorrentes da estimulação do SNC (UTRILLA, 2000).

### 1.1.2.4 Uso clínico

Na prática clínica são utilizados como auxiliares no tratamento farmacológico da obesidade.

A obesidade é uma doença crônica não transmissível, progressiva e recorrente, caracterizada por mudança na composição corporal, com um excesso de tecido adiposo que conduz a um peso total maior do que o saudável. É consequência de um balanço calórico positivo, onde a ingestão de energia excede ao gasto durante um longo período de tempo, proveniente de uma combinação de diversos fatores (GUIMARÃES, 2006).

Segundo a OMS, o sobrepeso e a obesidade são mensurados através do índice de massa corpórea (IMC), definido como o peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). O  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  caracteriza sobrepeso, e o  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , caracteriza obesidade (WHO, 2003).

Existem riscos associados ao sobrepeso e à obesidade, e entre eles podemos citar as doenças cardiovasculares, a hipertensão, os acidentes vasculares cerebrais, o diabetes melito, a apnéia do sono, os distúrbios metabólicos, os problemas psicológicos, as complicações ortopédicas, hepáticas e gástricas, a osteoartrite, a gota, além de outros (WHO, 2006).

A obesidade é considerada um dos grandes problemas de saúde pública do século XXI e vem atingindo proporções epidêmicas na Europa. Segundo a OMS entre 30% e 80% da população adulta na maioria dos países se encontra acima do peso (WHO, 2006).

Também no Brasil a obesidade vem se tornando um sério problema para a saúde.

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelam que 40,6% dos indivíduos com idade  $\geq 20$  anos estão com excesso de peso, e 11% são obesos (IBGE, 2004).

## 1.2 Tratamento farmacológico da obesidade

### 1.2.1 Histórico

De acordo com GUIMARÃES (2006) desde o primeiro tratamento farmacológico realizado para o controle da obesidade em 1893, tem sido relatado na literatura um número cada vez maior de reações adversas provocadas por fármacos com atividade anorexígena, fazendo do tratamento farmacológico uma opção terapêutica controversa.

O histórico do tratamento farmacológico da obesidade, segundo BRAY (1998) vem acompanhado de eventos que foram considerados verdadeiras catástrofes. A seqüência mencionada por BRAY (1998) inclui o caso da anfetamina em 1937 quando foram divulgados relatos decorrentes do seu potencial de abuso, problema que poderia ou não ser atribuído a todas as substâncias quimicamente relacionadas.

No Brasil a obesidade está particularmente associada a um histórico de consumo excessivo.

No ano de 1993, a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) elaborou um Parecer Técnico caracterizando as propriedades farmacológicas, terapêuticas e toxicológicas dos psicotrópicos anorexígenos utilizados no tratamento da obesidade, recomendando uma série de medidas restritivas a serem adotadas pelo Ministério da Saúde. O parecer recomendava a proibição da manipulação dessas substâncias em farmácias e o cancelamento de medicamentos contendo substâncias tipo anfetaminas em associação com benzodiazepínicos. Além disso, recomendava também viabilização do registro dos anorexígenos existentes como monodrogas possibilitando seu melhor uso terapêutico e proibição da entrada no país de outros anfetamínicos como, por exemplo, a fentermina. Nessa época a maioria dos medicamentos registrados possuía benzodiazepínicos em associação com as substâncias tipo anfetamina, prática já banida do mercado de muitos outros países (BRASIL, 1993). Ficou ressaltado no documento que grande parte do consumo, se não a maior parte, se fazia através da dispensação de medicamentos manipulados em farmácias.

Em 1997 novos acontecimentos continuaram a abalar a euforia do mercado farmacêutico. Relatos de um número crescente de casos de desenvolvimento de uma rara doença valvular cardíaca em mulheres tratadas com fenfluramina e fentermina (fenfen) levaram à retirada do mercado da fenfluramina e da dexfenfluramina. No Brasil elas foram retiradas do mercado em 2000 e incluídas na lista de substâncias proscritas da Portaria 344/98, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2000). Além disso, no mesmo ano (1997) houve a suspensão temporária do novo uso terapêutico para o orlistat e o adiamento da entrada no mercado da sibutramina, já aprovada pelo FDA (BRAY, GREENWAY, 1999).

Poucos anos depois, em 2000, a Comissão Européia cancelou as Autorizações de Comercialização de várias substâncias, retirando do mercado medicamentos contendo anfepramona, clobenzorex, dexfenfluramina, fenbutrazato, fendimetrazina, fenfluramina, fenmetrazina, femproporex, fentermina, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrina e propilhexedrina. Somente após uma longa batalha judicial, em 26 de novembro de 2002 a Corte Européia de Primeira Instância anulou a decisão da Comissão Européia sobre o cancelamento dos registros da dietilpropiona (anfepramona) e da fentermina (RCP, 2003). Conseqüentemente a Medicines Control Agency restituiu as autorizações para estas substâncias. A decisão da Corte Européia não foi baseada em novas evidências sobre segurança e eficácia desses anorexígenos. O que ocorreu na verdade é que quando eles foram licenciados, tanto pelo Food and Drug Administration

(FDA), quanto pela EU Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), existiam critérios menos rígidos do que os utilizados a partir de 1997 (RCP, 2003).

BONFIM (2007) cita que já no início da década de 1990, o British National Formulary (BNF) teria avaliado a utilização de psicotrópicos anorexígenos e concluído que não havia valor na sua utilização para tratamento contra a obesidade, considerando perspectivas em longo prazo e os riscos envolvidos. O formulário descrevia os efeitos adversos apresentados pela anfepramona e mazindol, e alertava sobre os problemas crescentes causados pelo abuso da anfepramona. Ainda segundo BONFIM, uma nova edição do documento, publicada em 1994, não mencionava mais essas substâncias, mas fazia uma observação sobre os benefícios limitados das anfetaminas, desestimulando o seu uso no tratamento para a obesidade. O formulário não citava o femproporex, pois nessa ocasião ainda não possuía registro.

O trabalho de MANCINI e HALPERN (2002) destaca que desde 1928 vários critérios foram propostos para avaliar a eficácia de tratamentos anti-obesidade. No entanto eles eram inadequados tendo em vista que não consideravam as características individuais dos pacientes como, por exemplo, o sexo, e o grau de obesidade. Com a adoção de novos critérios de avaliação pelo FDA em 1996 e pela CPMP em 1997 as regras para a aprovação de medicamentos para tratamento da obesidade ficaram mais rígidas. O FDA estabeleceu como critérios de eficácia uma perda de peso maior que 5% em relação ao placebo. O CPMP sugeriu uma perda maior que 10% em relação ao placebo. Na avaliação desses autores a diferença básica entre essas agências reside no fato de que a agência europeia estabeleceu critérios secundários mais rígidos, envolvendo orientações sobre modificações comportamentais ao paciente no início do tratamento em estudos de longo prazo. Esse procedimento aumenta a perda de peso no grupo tratado com placebo e exige uma melhor avaliação dos efeitos adicionais provocados pela substância em estudo.

O uso de psicotrópicos anorexígenos no tratamento da obesidade tem sido recomendado no Brasil, mas algumas diferenças foram observadas ao longo do tempo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et. al., 2005).

Em 2000, quando um grupo de técnicos, por solicitação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, se reuniu para tratar de questões relacionadas à utilização dos medicamentos anorexígenos (ANVISA, 2000a) o que incluía a decisão tomada pelo Comitê Europeu quanto à proibição dessas substâncias, o parecer elaborado pelo grupo, foi de que elas deveriam permanecer no mercado brasileiro. Foram consideradas,

segundo o parecer técnico, eficazes, com base em estudos científicos controlados, constituindo uma alternativa terapêutica de baixo custo, acessível às camadas de mais baixa renda da população, com relação risco/benefício favorável desde que prescritos criteriosamente, para atender aos pacientes que efetivamente deles necessitassem.

No ano de 2005 ainda se recomendava tratamento medicamentoso para os portadores de síndrome metabólica associada à obesidade, mas alertava-se que essas substâncias não deveriam ser as medicações de primeira escolha. Esse posicionamento foi divulgado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia através da publicação da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica. A sociedade reconheceu que os estudos existentes com anfepramona e mazindol eram eficazes na perda de peso, porém na maioria antigos (30 anos ou mais) e de curto prazo e que no caso do femproporex, existiam poucos estudos com esta substância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSAO et. al., 2005).

Para BEHAR (2002) e MANCINI, HALPERN (2002), os anorexígenos são pouco efetivos na redução de peso corporal, têm alto potencial de abuso e produzem muitas reações adversas. Ainda segundo os autores, o tratamento farmacológico da obesidade não deve ser considerado de forma isolada, mas como coadjuvante na estratégia terapêutica integral em longo prazo. Para eles as substâncias anorexígenas não curam a obesidade e normalmente quando descontinuadas ocorre uma recuperação de peso. Além disso, a terapia somente deve ser mantida quando os medicamentos utilizados forem seguros, eficazes e prescritos exclusivamente por médicos, sendo que o tratamento não deverá ultrapassar a 6 meses, recomendando-se um período de descanso, caso seja necessário sua repetição. A escolha do medicamento deve ser ajustada a cada paciente.

Segundo BRAY e GREENWAY (2007) existe relutância da maioria dos médicos em tratar pacientes obesos e ela está relacionada com o número limitado de substâncias disponíveis e de sua efetividade, além de outros agravantes como, por exemplo, o perigo da dependência no caso daquelas relacionadas com a anfetamina e da toxicidade em outras.

### 1.2.2 Eficácia e Segurança no tratamento farmacológico

A seqüência dos eventos ocorrida em 1997, mencionada anteriormente, provocou um momento de reflexão. Motivou uma revisão sobre a terapia da obesidade

com a finalidade de reavaliar a eficácia e segurança das substâncias utilizadas. Buscou também obter informações adicionais sobre todas as substâncias envolvidas no seu tratamento. Foram reavaliados a maioria dos ensaios clínicos, incluindo os realizados com a anfepramona e o mazindol.

A revisão bibliográfica realizada por BRAY e GREENWAY publicada em 1999 está nesse contexto. Eles revisaram os estudos de curta e longa duração disponíveis para o tratamento farmacológico da obesidade, publicados nos últimos 50 anos. Selecionaram aqueles que apresentaram dados suficientes para permitir uma reavaliação a partir dos novos parâmetros estabelecidos pelo FDA (em 1996) e CPMP (em 1997). Originalmente, a maioria desses ensaios demonstrou haver significativa perda de peso nos pacientes que receberam a medicação quando comparado aos grupos tratados com placebo, porém a magnitude da perda de peso era variável. Entretanto, após a revisão, os autores concluíram que poucos dos estudos realizados com medicação noradrenérgica atendiam aos novos critérios propostos pelas agências reguladoras norte-americana e européia.

Para os ensaios de curta duração, considerados como aqueles realizados por períodos de até 13 semanas, os autores citam um outro estudo de revisão feita por SCOVILLE em 1976. Este autor a pedido do FDA analisou cerca de 200 estudos controlados duplo-cego com substâncias anfetamínicas submetidos a este Órgão para dar suporte à aprovação dessas substâncias como supressoras do apetite. O estudo de SCOVILLE envolveu um total de 4543 pacientes tratados com medicação e 3182 tratados com placebo, e incluía todas as substâncias anorexígenas disponíveis na época. Para SCOVILLE mais de 90% dos estudos demonstraram haver perda de peso superior nos grupos que fizeram uso da medicação. A taxa de abandono observada foi cerca de 24,3% nas primeiras quatro semanas e de 47,9% até o final do período avaliado, que foi de 3 a 8 semanas ou mais. A perda de peso atribuída à terapia com as drogas era 0,23kg/semana superior, quando comparado aos pacientes tratados com placebo, e não havia diferenças quanto ao desfecho entre as substâncias analisadas, devendo a escolha entre elas estar baseada nos efeitos colaterais e potencial de abuso da medicação selecionada.

A revisão de BRAY e GREENWAY (1999) concluiu que 6 dos estudos analisados por SCOVILLE com anfepramona (na dose: 75 mg/dia), que foram realizados entre 1967 e 1980, apenas 1 deles atendia aos novos critérios das agências reguladoras norte-americana e européia.



Quanto ao mazindol (1 a 3 mg/dia) foram reavaliados 13 estudos considerados de curta duração (até 12 semanas) realizados entre 1972 a 1994. Desses apenas 3 atendiam aos novos critérios das duas agências. Considerando as agências separadamente, 6 foram aprovados pelos critérios do FDA e apenas 3 pela agência européia.

Foram identificados dois ensaios de longa duração (período superior a 14 semanas) controlados por placebo com anfepramona (75 mg/dia). Apenas um deles atendia aos critérios atuais do FDA e da CPMP. No de maior duração (52 semanas), que comparava o uso contínuo e intermitente da anfepramona em 32 pacientes houve menor perda de peso nos pacientes tratados com a medicação (5 pacientes, perderam 11%) quando comparado ao grupo placebo (6 pacientes, perderam 13,3%). A diferença pouco ou nada significativa foi atribuída à alta taxa de abandono no grupo tratado com o medicamento, o que dificultou a interpretação dos resultados. O outro ensaio com anfepramona (75 mg/dia) com duração de 24 semanas, incluía 20 pacientes e apresentou melhores resultados para a perda de peso nos pacientes tratados com medicação (perderam 12,3%) do que com placebo (perderam 2,8%). Este ensaio atendia aos critérios atuais das duas agências. No entanto, para esses autores, considerando a taxa de abandono dos dois ensaios citados, todos apresentavam problemas na interpretação dos resultados.

Também com o objetivo de buscar maiores esclarecimentos sobre a eficácia de medicamentos contendo substâncias utilizadas no tratamento da obesidade destaca-se outro estudo de revisão realizado por GLAZER (2001). O autor revisou os ensaios de longa duração controlados com placebo publicados desde 1960. Alguns deles incluíam medicamentos a base de anfepramona e o mazindol. O trabalho não menciona estudos realizados com femproporex.

No trabalho de GLAZER foram considerados como de longa duração os ensaios realizados por períodos de tratamento igual ou superior a 36 semanas. Os ensaios curtos ou abertos citados no trabalho não fizeram parte da análise comparativa. Segundo o autor o mais longo ensaio clínico duplo cego realizado com anfepramona continuou sendo o citado por BRAY e GREENWAY no trabalho publicado em 1999.

Dentre os ensaios menores com anfepramona, controlados por placebo, incluídos na revisão de GLAZER, estão os realizados por DeRamos e Mackay. Foram relatadas perda de peso após um período de 6 meses de 7.8 e 11.7 kg, respectivamente, comparado com 1.9 ( $P > .05$ ) e 2.5 kg ( $P < .01$ ) nos pacientes tratados com placebo.

Sobre a anfepramona GLAZER (2001) concluiu também que embora ela possa ter menores efeitos estimulantes adversos entre os agentes noradrenérgicos, uma tolerância relativamente rápida aos seus efeitos anoréticos foi observada e a perda de peso não se estendeu além de seis meses de uso.

BRAY e GREENWAY (1999) e GLAZER (2001) relataram em seus estudos que, para o mazindol, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados controlados por placebo realizados por longos períodos de tempo para comprovar sua eficácia. Os estudos analisados além de colocar sob suspeita a segurança de seu uso em pacientes cardíacos, constatavam taxas significativas de abandono do tratamento devido a seus efeitos adversos (GLAZER, 2001). Os autores mencionaram dois relatos sobre tratamento com mazindol: um deles, mais longo e sem controle ou mascaramento, no qual onze pacientes foram intermitentemente tratados por 12,5 meses com 1mg/dia onde houve perda de 14kg ( $P < .05$ ) no grupo tratado com medicamento e de 10kg no grupo de controle (série histórica) tratado apenas com dieta; outro com observação não controlada em que houve perda de 12kg em 60 semanas de tratamento, sendo observado que no período de um ano foram mantidas altas taxas de perda de peso nos pacientes tratados com mazindol (53%) e que também seguiram uma dieta de muito baixa caloria.

Na opinião de ARTERBURN e NOEL (2001) que também revisaram alguns ensaios clínicos realizados com substâncias anorexígenas, dentre elas a anfepramona e o mazindol, existem poucos ensaios, com poucos participantes, a maioria de curta duração e com altas taxas de abandono.

Na revisão bibliográfica realizada por ZHAOPING et. al. (2005), referente a estudos com medicamentos aprovados pelo FDA e alguns outros utilizados para perda de peso em indivíduos obesos, foram identificados 13 estudos publicados com anfepramona entre 1965 e 1983, não sendo identificado pelos autores nenhum outro estudo desde então. Segundo eles, nove foram ensaios clínicos randomizados controlados com placebo. O tempo de duração compreendeu entre 6 e 52 semanas, 80% dos participantes pertenciam ao sexo feminino e 100% receberam como co-intervenção, orientações relacionadas a modificações do estilo de vida. Os estudos concluíram que a anfepramona, em combinação com modificações no estilo de vida, está associada à modesta diminuição na perda de peso com significância estatística limítrofe. Efeitos colaterais foram evidenciados, mas não foram reportados eventos adversos graves.

A efetividade do uso de terapia comportamental, associada a utilização de agentes farmacológicos e a placebo em pacientes obesos tratados clinicamente, já havia

sido avaliada por DAHMS e colaboradores (1978). Os medicamentos utilizados foram anfepramona e mazindol. Dos 120 pacientes que iniciaram os respectivos tratamentos apenas 33 permaneceram durante as semanas que totalizaram o tempo do estudo. Diante dos resultados obtidos os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa para a perda de peso entre os grupos tratados.

Na opinião de BRAY e GREENWAY (1999) houve uma evolução na qualidade da condução dos ensaios clínicos ao longo da metade do século passado. No início os ensaios realizados foram na maioria estudos transversais de curta duração, envolvendo poucos participantes e com carência de detalhamento. E nesse contexto foi que, em 1973, medicamentos com anfepramona, mazindol e a fenfluramina foram aprovados. Os ensaios a partir do último quarto do século evoluíram em extensão, foram mais frequentemente multicêntricos, com maior número de participantes para comprovar que tinha poder, sendo muitas vezes utilizada a estratificação para balancear os grupos. Nesse cenário foi aprovada a dexfenfluramina em 1996.

### 1.3 Comercialização e consumo

#### 1.3.1 Controle no comércio Nacional e Internacional

A Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes, órgão criado em 1968 pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, e que se ocupa do monitoramento e implementação dos tratados internacionais de controle de drogas, é responsável pela elaboração de relatórios anuais com a análise da situação dos fluxos internacionais e do uso de substâncias controladas, com base nas informações prestadas pelos governos e por outras organizações internacionais, monitorando o cumprimento dos tratados firmados (INCB, 2007).

Em cooperação com os governos dos países signatários procura assegurar a disponibilidade dessas substâncias somente para fins médicos e científicos de modo que não haja desvios de fontes lícitas para canais ilícitos (BRASIL, 1977). Tem seu fundamento legal nas Convenções Internacionais sobre controle de drogas (Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 - Decreto n.º54.216/64, Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971 - Decreto n.º 79.388/77 e a Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas, de 1988 - Decreto n.º 154/91), das quais o Brasil é signatário (BRASIL, 1998).

A JIFE identifica deficiências nos sistemas de fiscalização nacionais e internacionais e contribui para corrigir essas situações. É responsável, ainda, pela avaliação de precursores químicos utilizados na produção ilícita de drogas, determinando se devem ser incluídos no controle internacional. Em caso de aparente violação dos tratados, a JIFE pede explicações, propõe medidas aos governos e faz alertas (INCB, 2006).

Utiliza como ferramenta os formulários estatísticos com dados enviados pelos governos e por outras organizações internacionais e regionais que contém informações prestadas por mais de 200 países signatários.

O relatório contempla ainda as informações técnicas detalhadas sobre a movimentação das drogas lícitas com as análises dos dados obtidos com o objetivo de ajudar os governos a alcançar, entre outras coisas, um equilíbrio entre a oferta e a demanda.

Administra também a previsão das necessidades de entorpecentes e de substâncias psicotrópicas através de um sistema de cotas.

A Junta colabora com outras organizações internacionais que se preocupam com a questão do controle de drogas, inclusive a Comissão de Narcóticos, a OMS, a Organização Internacional de Polícia Criminal (INTERPOL) e a Organização Mundial de Alfândegas (OMA).

O Brasil ratificou as diretrizes da Convenção sobre Psicotrópicos de 1971, através do Decreto nº 79.388 da presidência da República assinado em 14 de março de 1977 (BRASIL, 1977). A partir daí, instrumentos legais foram instituídos para viabilizar a aplicação das medidas de controle estabelecidas pela Convenção e para criar uma sistemática para os processos administrativos que envolvem o controle sanitário de entorpecentes e psicotrópicos (COSTA, 2004). Dentre esses instrumentos inicialmente adotados podemos citar as Portarias nº27 e nº28 firmadas pela DIMED em 1986. Posteriormente estes modelos de controle foram substituídos pelas Portarias SVS nº 344 de 12 de maio de 1998, que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial e pela Portaria SVS/MS nº6 de 29 de janeiro de 1999, que aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS n.º344/98. Estas Portarias que estão ainda em vigor, além de fixarem as novas regras de controle, reformularam as listas classificatórias e ampliaram as classes de substâncias incluídas nessa categoria especial (COSTA, 2004).

Existem atualmente 7 (sete) substâncias relacionadas na Lista B2 da Portaria SVS/MS nº 344/98 como psicotrópicas anorexígenas porém apenas 3 (três), delas, são comercializadas no Brasil, sob a forma de insumo ou de especialidades farmacêuticas: anfepramona, femproporex e mazindol (BRASIL, 1998).

As Portarias estabelecem procedimentos na tentativa de controlar as atividades exercidas pelo comércio nacional e internacional de substâncias psicotrópicas e pela cadeia produtiva dos medicamentos que as contém. Cria também um modelo padrão para o receituário onde são prescritas essas substâncias com informações adicionais sobre o prescritor e o usuário. Limita a quantidade a ser dispensada por prescrição e alerta sobre a manutenção da posologia dentro das doses máximas recomendadas na literatura. Proíbe também as associações irracionais de anorexígenos entre si, ou com substâncias ansiolíticas, diuréticas, hormonais, extratos hormonais, laxantes, bem como qualquer outra substância medicamentosa (BRASIL, 1998).

Estabelecem os critérios para o envio anual de relatórios (balanços de substâncias e medicamentos) com informações consolidadas de consumos de substâncias e medicamentos entorpecentes, psicotrópicos e precursores ao Órgão Internacional de Fiscalização de Drogas das Nações Unidas, em cumprimento aos acordos firmados entre o Brasil e outros países signatários desses tratados. (BRASIL, 1998).

### 1.3.2 Histórico de Consumo

Pelo terceiro ano consecutivo, a Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE), Órgão de monitoramento e implementação dos tratados internacionais de controle de drogas, criado em 1968 pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, divulgou seu relatório anual mostrando que o país lidera o ranking mundial de consumo de psicotrópicos anorexígenos, usados principalmente como moderadores do apetite (INCB, 2007). O Brasil apresentou índices de consumo superiores aos da Argentina, Coréia do Sul e Estados Unidos Cingapura e Hong Kong, que também foram citados no relatório dentre os maiores consumidores dessas substâncias.

No biênio 1993-1995, Chile, Argentina e Brasil já se encontravam entre os principais países consumidores de estimulantes, tendo uma grande preferência pela anfepramona, femproporex, mazindol e pemolina (BEHAR, 2002)

As estatísticas divulgadas no último Relatório elaborado pela JIFE, em março de 2007, revelaram que o maior índice do consumo per capita de anfepramona, femproporex e mazindol foi registrado nas Américas, sendo que os mais altos índices correspondem aos do Brasil e que tem aumentado o número de mortes ligadas à superdosagem de medicamentos com venda controlada (INCB, 2007).

Como outros países de grande extensão territorial e intensa atividade no mercado farmacêutico, o país enfrenta problemas de uso abusivo. Observa-se a disponibilidade crescente dessas substâncias, oriundas da produção nacional e internacional, que vêm abastecendo o mercado brasileiro de medicamentos, em especial as indústrias farmacêuticas e as farmácias que manipulam medicamentos a partir desses insumos.

Instituições e governos vêm se esforçando para controlar e prevenir problemas relativos ao comércio dos medicamentos psicotrópicos. O objetivo é reduzir o tráfico ilícito e o consumo abusivo, evitando com isso expor a população a riscos decorrentes das atividades exercidas por outros mercados não regulamentados, restringindo o uso dessas substâncias para fins legítimos (INCB, 2007).

De acordo com o último Relatório apresentado em março de 2007 pela JIFE, a fabricação mundial de anfepramona em 2005 excedeu a 28 toneladas. Três países comunicaram a sua fabricação nesse ano: Brasil (27,6 toneladas), Itália (251 kg) e Suíça (22 kg) e a Suíça foi o principal exportador da substância. O Brasil aparece como o maior produtor da substância (90% do total mundial) e o principal consumidor (5,3 S-DDD por cada 1.000 habitantes por dia). A anfepramona fabricada no Brasil se destinou quase que exclusivamente ao consumo interno (INCB, 2007).

Esse documento informa que desde 1986, somente o Brasil, França e Suíça e mais recentemente Alemanha e Índia têm comunicado a fabricação de femproporex. Entretanto em 2005, a produção mundial aumentou em 82%, alcançando 9,5 toneladas. A Alemanha e o Brasil foram os únicos fabricantes em 2005. A última vez que a França produziu a substância foi em 2003 (2,6 toneladas) e a Suíça o fez pela última vez em 2000 (4,9 toneladas). O femproporex fabricado no Brasil (87% da produção mundial) se destina ao consumo interno, sendo o país também o principal importador da substância em 2005 (1,6 toneladas correspondendo a 98% das importações mundiais) (INCB, 2007).

Sobre o mazindol ele informa que é fabricado quase que exclusivamente no Brasil (em média 75 kg no período de 1999-2003). A metade da produção foi destinada

ao consumo interno e o restante para exportação. Outros países comunicaram a fabricação no período 1996-2005: Polônia em 1998 (25 kg) e 1999 (1 kg) e Argentina em 2002 (22 kg), 2003 (165 kg) e 2005 (175 kg). Em 2004 não houve comunicação de fabricação da substância. A utilização de mazindol a nível mundial diminuiu acentuadamente (702 kg em 1998 a uma média anual de 150 kg durante o período de 2001-2005). Durante o mesmo período, 17 países comunicaram haver importado pelo menos 1 kg de mazindol sendo os principais importadores México (49% das importações mundiais) e Suíça (28%). Em 2005, o Japão (3 kg) e a Suíça (1kg) foram os únicos importadores de mazindol (INCB, 2007).

### 1.3.3 Considerações sobre o comércio varejista de medicamentos

A manipulação de fórmulas tem sido parte integrante da profissão farmacêutica desde a Antiguidade e nessa trajetória houve épocas, especialmente o período compreendido entre os anos de 1832 e 1930 de perfeita convivência entre os médicos que prescreviam e os farmacêuticos que aviavam as fórmulas magistrais (THOMAZ, 2001). A partir do surgimento e crescimento da Indústria Farmacêutica, ao longo das décadas de 1930 a 1950, observou-se o declínio dessa atividade (THOMPSON, 2006). Os medicamentos passaram a ser fabricados pelas indústrias, em grandes escalas e com a expansão desse setor, as farmácias com manipulação começaram a sair de cena (BARCELOS, BRITO, 1996). Ocorre então, o crescimento das drogarias. Inicialmente atuando no mercado atacadista, comprando das indústrias e distribuindo para as farmácias e posteriormente montando suas próprias farmácias. Desse modo comercializavam os medicamentos com preços mais baixos, gerando uma concorrência desleal e provocando a falência e o fechamento de vários estabelecimentos. Este fato fez com que alguns farmacêuticos desistissem dessa atividade. Muitos venderam seus estabelecimentos para auxiliares ou para pessoas de sua confiança. (THOMAZ, 2001).

Só em 1973, com a promulgação da Lei Federal nº 5991, de 17 de dezembro de 1973, é que foram definidas as atribuições e as condições para o licenciamento e funcionamento de Drogarias e Farmácias. As drogarias só poderiam revender os medicamentos industrializados em suas embalagens originais e as farmácias além de poder exercer esta atividade teriam que possuir obrigatoriamente um laboratório para manipulação de fórmulas magistrais (BRASIL, 1973).

Nas décadas de 80 e 90 houve um significativo crescimento do setor e muitos fatores foram responsáveis pelo aumento do número de farmácias com manipulação. Destacam-se entre eles a profissionalização e a mobilização do setor, com especial destaque para as ações promovidas pela ANFARMAG, à implantação de novas tecnologias, o surgimento de equipamentos, materiais e utensílios adaptados à execução das técnicas implantadas e o surgimento de importadores e distribuidores para abastecer o mercado magistral de matérias-primas que pudessem ser comercializadas nas quantidades compatíveis com as necessidades das farmácias existentes. Nessa época o controle de preços de medicamentos por parte do Governo criou uma defasagem nos preços dos alguns medicamentos industrializados provocando um desinteresse econômico da indústria em produzi-los. As farmácias com manipulação passaram a ocupar o espaço deixado pelas indústrias colocando à disposição da classe médica e da população esses medicamentos (THOMAZ, 2001).

Durante a década de 90 foram fortes as pressões para que as farmácias deixassem de manipular, mas o segmento conquistou espaço quando venceu a batalha para a manipulação de medicamentos controlados, incluindo os anorexígenos, obtendo por meio de liminar, a revogação de Portarias que proibiam a manipulação de substâncias que atuavam no sistema nervoso central (ANFARMAG, 2006). O setor magistral cresceu de maneira intensa, porém de forma desnivelada.

Alguns fatos marcaram os últimos anos desta década sendo que a descoberta da existência no mercado de medicamentos falsificados e a CPI de Medicamentos instituída para apurar essas ocorrências foram de fundamental importância para as mudanças que vieram a ocorrer daí por diante (ALVIM, 2004).

No que diz respeito à Vigilância Sanitária de Medicamentos, consta no Título XII das conclusões e recomendações da CPI dos medicamentos: “O grande ponto crítico do setor farmacêutico do ponto de vista sanitário, é a precária capacidade de fiscalização do Sistema de Vigilância Sanitária. Todos os agentes envolvidos na cadeia de medicamentos, principalmente os que atuam na sua periferia, como os distribuidores e as farmácias, gozam de uma liberdade nefasta para a saúde pública e individual” (ALVIM, 2004).

Nesse contexto, como decorrência de exigências sociais e políticas, é criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária através da Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999, com a finalidade de “promover a proteção da saúde da população por intermédio, do controle sanitário, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das



tecnologias a eles relacionados, bem como o Controle de Portos, Aeroportos e Fronteiras” (ANVISA, 1999).

Dentre as normas regulamentares publicadas pela ANVISA para aumentar o controle sobre a cadeia de produtos farmacêuticos destacou-se a Resolução RDC nº 33, em 19 de abril de 2000, não mais em vigor (BRASIL, 2000).

Na época, a publicação da Resolução foi considerada uma ameaça às pequenas farmácias. Durante a realização do XVII Congresso Brasileiro Pan-americano e do V Congresso Mundial de Farmacêuticos de Língua Portuguesa, em 31 de outubro de a 3 de novembro de 2000, no Rio de Janeiro, que reuniu entidades nacionais e internacionais de 27 países de língua portuguesa e espanhola, foi discutido o texto da RDC 33/00, promulgada em abril de 2000 em sua primeira edição (PHARMACIA BRASILEIRA, 2001).

Os participantes manifestaram a preocupação e o “repúdio” da categoria ao conteúdo da Resolução, alegando que ela feria os direitos da profissão farmacêutica, desqualificava o trabalho do farmacêutico e atentava contra o livre exercício da atividade. Alguns pontos foram considerados mais polêmicos e entre eles era citado o controle de qualidade das matérias-primas que, segundo argumentava Bezerra de Menezes, deveria ser feito pelo fabricante e pelo distribuidor. Entretanto via-se como ponto positivo a garantia da padronização das atividades farmacêuticas e da qualidade da farmácia (PHARMACIA BRASILEIRA, 2001).

Cabe ressaltar que atualmente, nem todas as farmácias manipulam medicamentos, porém nenhuma drogaria tem a prerrogativa de fazê-lo e que somente as farmácias que optaram por comercializar, preparar e dispensar substâncias relacionadas na Portaria SVS/MS nº 344/98 dependem de uma Autorização especial (BRASIL, 1998).

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ficou determinado também que para exercer o comércio de medicamentos ao público as farmácias e drogarias têm que possuir uma Autorização de Funcionamento (BRASIL, 2001). As drogarias e farmácias que comercializam e dispensam apenas medicamentos oriundos das indústrias farmacêuticas, conceituados pela Lei do comércio de drogas e medicamentos como especialidades farmacêuticas, não necessitam da Autorização Especial (BRASIL, 1998).

Segundo o parecer técnico do Grupo de Estudos Assessor da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde elaborado em novembro de 1993 (BRASIL,

1993) o consumo de psicotrópicos no Brasil se faz principalmente através de canais lícitos, através de prescrições médicas, tendo as farmácias com manipulação um papel preponderante nessa realidade.

Como alternativa para reduzir esse consumo foi proposto em 2000 que elas fossem proibidas de manipular substâncias psicotrópicas anorexígenas ou então que pelo menos houvesse uma reavaliação do número de estabelecimentos autorizados a exercer esta atividade (BRASIL, 2000a).

No entanto o que houve foi um crescimento significativo do setor magistral principalmente no período entre 1998 e 2002 onde o número de farmácias com manipulação passou de 2100 para 5200 em todo o país (ANVISA, 2005). Em 2006 o número se elevou para 5800, representando 8% do mercado de medicamentos a nível nacional (ANFARMAG, 2006). Em 2007 a Comissão de Fiscalização do Conselho Federal de Farmácia com base nos Relatórios de Atividades Fiscais que foram enviados pelos Conselhos Regionais de Farmácia estimou que existem no Brasil 71 980 estabelecimentos inscritos nessas instituições como farmácias e drogarias, sendo que 46 064 são de propriedade de leigos. Quanto às farmácias de manipulação foram encontradas 7295 no total sendo 4661 de propriedade de farmacêuticos (CFF, 2008).

Medicamentos são manipulados em diversas partes do mundo, sob diferentes regras e padrões e em muitas formas (ALLEN, 2008). Nos Estados Unidos (Compounding Pharmacies) e no Brasil (Farmácias magistrais) são muito mais comuns que na Europa (CARVALHO, TULEU, TAYLOR, 2008). Nos Estados Unidos a legislação varia dependendo do Estado onde está localizada a “Compounding Pharmacies” estando o papel do FDA limitado à regulação de produtos industrializados. Ele impõe restrições apenas por meio de uma lista negativa de substâncias que não podem ser manipuladas por motivos de segurança ou eficácia. Em países como Espanha e Porto Rico não é permitida a manipulação de medicamentos na mesma dosagem, forma farmacêutica e excipientes de produtos registrados. Na Bélgica, Alemanha e Colômbia, por exemplo, não é permitido manipular substâncias que no Brasil são controladas Pela Portaria 344/98 (VAIL, 2008).

A maioria dos países, no entanto, manipula produtos somente quando não há formulação industrializada em concentrações ou formas adequadas a certos pacientes cujo estado clínico particular e excepcional exige uma medicação que foge à padronização (ANVISA, 2005).

A Farmácia magistral no Brasil foi definida na Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998 como aquela “autorizada a manipular medicamento, inclusive o que contém psicotrópicos ou entorpecentes, cuja atividade requer autorização especial de funcionamento expedido pelo órgão competente do Ministério da Saúde” (BRASIL, 1998a).

O controle sanitário sobre medicamentos manipulados ou industrializados é exercido pelo mesmo órgão regulador. Existem normas específicas no Brasil para manipulação de preparações magistrais para uso humano e a que está atualmente em vigor é a Resolução-RDC ANVISA nº 67, de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007). Elas podem ser complementadas pelos Estados e Municípios. A agência reguladora não faz restrições à manipulação de medicamentos em mesma dose e forma farmacêutica que os fabricados pela indústria e faz pouca restrição aos controladas pela Portaria nº 344/98. Não permite manipulação em escala exceto em situações excepcionais e não permite a comercialização entre farmácias de diferentes empresas (BRASIL, 2007). Para as farmácias magistrais, além da Portaria 344/98, as normas técnicas contemplam as exigências referentes a aspectos técnico-operacionais e de infraestrutura. A partir da publicação da Resolução-RDC ANVISA nº 58, em 05 de setembro de 2007, foram criadas novas regras que trazem algumas restrições quanto à prescrição e ao aviamento de preparações contendo substâncias psicotrópicas anorexígenas. Hoje no Brasil são proibidas a prescrição, dispensação e o aviamento de anorexígenos associados entre si ou com ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios, extratos hormonais e laxantes e com substâncias simpaticolíticas e parasimpaticolíticas. Ressalta principalmente que a associação se caracteriza independente de estarem ou não na mesma unidade posológica e determina que sejam enviados relatórios mensais dos respectivos consumos. (BRASIL, 2007a).

### 1.3.5 Considerações sobre o controle de qualidade dos medicamentos

São muitas as etapas a serem percorridas até a chegada do medicamento nas mãos do consumidor e todos os elementos envolvidos na cadeia do medicamento exercem uma influência variável, porém determinante na qualidade, segurança e eficácia do medicamento (SAID, 2004).

Nesse aspecto a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 1999 (lei de criação da ANVISA) e a conseqüente instrumentalização legal do Estado

para o exercício da prática da Vigilância Sanitária no país são de fundamental importância (ROZENFELD, 2000).

A ANVISA, órgão que incorporou as competências até então exercidas pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, passou a gerir o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. É a responsável não só pela concessão de registros de produtos comercializados no Brasil, mas também por estabelecer as normas para a avaliação do processo produtivo. O registro de medicamentos é uma dos instrumentos mais importantes do controle sanitário. Ele permite ao órgão regulador ter conhecimento sobre o que está sendo produzido e comercializado para que só chegue ao consumidor os medicamentos eficazes e seguros (SAID, 2004).

As normas sanitárias regulam o processo produtivo e estão fundamentadas em critérios que avaliam o potencial de risco representado por cada etapa desse processo.

BONFIM (2006) destaca a importância da avaliação de risco como elemento de controle sanitário na regulação de fármacos. Cita que um dos perigos atribuídos aos fármacos, além daqueles inerentes a sua própria natureza, está relacionado aos riscos inerentes ao processo de produção do medicamento que o contém.

A noção de risco foi incorporada ao conceito de vigilância sanitária pela Lei N° 8080/90 e na opinião de COSTA (2004), risco e análise de risco são conceitos primordiais para a vigilância sanitária.

Nessa ótica, o controle de qualidade, considerado uma etapa crítica e essencial desse processo deve ser destacado.

A busca em desenvolver e aperfeiçoar a qualidade de produtos e serviços com o objetivo de satisfazer os anseios da sociedade sofreu influências da cultura e do conhecimento adquiridos pelo homem através dos tempos (PINTO, KANEDO, OHARA, 2003).

Até o início do século XIX a qualidade era atingida de maneira intuitiva e empírica. No processo artesanal, um único profissional era responsável pela realização de todas as etapas do prepare, desde a escolha e aquisição das matérias-primas utilizadas até a entrega do produto final ao consumidor. As características agregadas ao produto durante o processo de preparação influenciavam positiva ou negativamente na promoção de novas vendas. Havia proximidade entre o produtor e o consumidor (PINTO, KANEDO, OHARA, 2003).

Com o aumento da escala de produção e a maior complexidade dos processos produtivos técnicas estatísticas passaram a ser utilizadas, com critérios para seleção e

amostragem. Entre 1930 e 1940 foi então consolidado o uso da estatística como ferramenta para o controle da qualidade dos produtos (NEVES, 2000).

Na década de 40, durante a Segunda Grande Guerra houve a necessidade do aumento da escala de produção, o que ocasionou subseqüentes quebras na qualidade do produto final. Nesse período novas técnicas estatísticas foram desenvolvidas com o objetivo de implementar novos programas de controle da qualidade e de estabelecer padrões para os produtos.

Nas décadas de 1950 e 1960 a indústria bélica continuou a impulsionar o desenvolvimento das atividades relacionadas ao controle da qualidade sendo que a partir daí o foco principal passa a ser o processo ao invés do produto. Um processo bem controlado gera um produto de qualidade, em conformidade com as especificações definidas (PINTO, KANEKO, OHARA, 2003).

Nos anos 1960 as técnicas estatísticas passaram a ser utilizadas como ferramenta para os controles de processo servindo como base para a implantação dos conceitos do Controle da Qualidade Total (Total Quality control, TQC). A evolução do controle estatístico do processo levou a uma ampliação do significado e do papel da qualidade reconhecendo que a qualidade do produto final dependia da condução adequada de todos os pontos críticos do processo produtivo envolvendo desde a etapa de seleção de fornecedores até expedição do produto (NEVES, 2000).

Na década de 1970 foi dado mais um passo na evolução do controle da qualidade no sentido de reconhecer a necessidade de um Sistema de Gestão da Qualidade Total. Nesse contexto a criação do Comitê Técnico 176 (TC-176), pela International Organization for Standardization (ISO) responsáveis pela elaboração das Normas ISO série 9000, aprovadas em 1987, teve papel importante na evolução do controle da qualidade.

Nos anos 1980 os japoneses lideraram a implementação e divulgação da Gestão da Qualidade Total em diversos países industrializados.

A disseminação da técnica teve desdobramentos evoluindo para a Garantia da Qualidade. Um programa de Garantia de Qualidade implantado em qualquer empresa da cadeia de produção procura aprimorar e controlar a qualidade de seus fornecedores exigindo que ele tenha um Sistema de Qualidade com especificações rigorosas para todos os produtos fornecidos de modo que a empresa compradora possa reduzir ao mínimo ou mesmo dispensar a inspeção dos produtos adquiridos. Para se certificar da Garantia da Qualidade de seu fornecedor as empresas compradoras realizam auditorias

nas instalações com base numa seleção de critérios que servem para decidir se o fornecedor tem condições de fornecer o produto dentro das especificações exigidas (BRASIL, 2003).

A matéria-prima é o ponto de partida do processo produtivo e os insumos farmacêuticos ocupam posição estratégica, sendo um dos elementos da cadeia de produção essencial para assegurar a qualidade dos medicamentos (ANVISA 2005a)

Entretanto, importadores e distribuidores que fracionam insumos farmacêuticos em atividade no Brasil, só tiveram suas atividades regulamentadas a partir de 2003 (Resolução-RDC ANVISA/MS nº 35, de 07 de março de 2003, substituída pela Resolução da Diretoria Colegiada nº 204 de 14 de novembro de 2006) tornando obrigatória a aplicação das Boas práticas para distribuição e fracionamento de insumos farmacêuticos nesses estabelecimentos. O principal objetivo era garantir que os insumos chegassem ao seu destino preservando as mesmas características a ele conferidas no momento da produção (ANVISA 2005a).

“Um tratamento farmacológico instituído por um prescritor (médico ou cirurgião-dentista), para um paciente traz como consequência o consumo de um produto farmacêutico que não pode ser considerado um bem como outro qualquer” (WHO, 1999 apud BONFIM, 2006, p.37). No entanto o consumidor dificilmente tem conhecimento de todas as etapas envolvidas no processo de transformação de um fármaco em medicamento (ANVISA, 2006).

Esse processo de transformação que tem por finalidade assegurar o padrão de qualidade do medicamento ofertado está atualmente regulamentado pelas Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (Resolução-RDC ANVISA nº 210 de 04 de agosto de 2003) e pelas Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em Farmácias (RDC ANVISA nº 67 de 08 de outubro de 2007).

Estas normas diferem quanto às exigências estabelecidas para a utilização da matéria-prima e quanto à liberação do produto final. O medicamento industrializado passa por um processo de aprovação prévia onde são avaliados os documentos relacionados à qualidade, segurança e eficácia do produto, antes de sua liberação (Brasil 2003). De acordo com RUMEL, NISHIOKA e SANTOS (2006) na maioria dos países a manipulação de medicamentos em farmácias existe para atender os casos em que o medicamento industrializado disponível não atende as necessidades do paciente e é impossível garantir que as farmácias atendam as mesmas condições de controle de qualidade exigidas para os medicamentos fabricados pelas indústrias modernas.

Conhecer as características que diferenciam esses medicamentos é importante tendo em vista a possibilidade de escolha entre eles.

As farmácias e drogarias têm papel fundamental na cadeia do medicamento sendo considerado elo entre a produção e a dispensação e comercialização de medicamentos (BARROS, 2004).

As substâncias psicotrópicas anorexígenos tem apresentado altos índices de consumo no Brasil, fazendo inclusive com que o país lidere as estatísticas mundiais divulgadas por órgãos de monitoramento de consumo internacionais. Por suas características farmacológicas essas substâncias representam um grande risco para a saúde pública.

Com a publicação das Resoluções RDC 58/07 (BRASIL, 2007a) e RDC 27/07 (BRASIL, 2007b) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária foram introduzidas algumas modificações no sentido de tornar mais efetivo o controle sobre as substâncias psicotrópicas anorexígenas. A pesquisa realizada pretende servir como fonte de dados para avaliar a efetividade das medidas adotadas pelas autoridades regulatórias quando comparados períodos anteriores e posteriores à vigência dessas normas.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Avaliar o perfil e prevalências no consumo de substâncias psicotrópicas anorexígenas comercializadas no Brasil (anfepramona, femproporex e mazindol) em estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos localizados no Município de Nova Friburgo no ano de 2006.

### 2.2 Específicos

- Identificar os estabelecimentos que declararam ter consumido substâncias psicotrópicas anorexígenas na manipulação de medicamentos ou na venda de especialidades farmacêuticas.
- Calcular o consumo representado pelo grupo de estabelecimentos que manipulou os medicamentos com as substâncias nas farmácias e o representado pelo grupo que vendeu as especialidades farmacêuticas oriundas das indústrias farmacêuticas.
- Identificar a substância psicotrópica anorexígena prevalente nos dois grupos.
- Avaliar a distribuição de consumo das substâncias entre os grupos e identificar o grupo prevalente.
- Avaliar o perfil das preparações magistrais aviadas com psicotrópicos anorexígenos pelas farmácias magistrais quanto à frequência com que aparecem: as substâncias, as doses prescritas, a posologia acima da dose máxima diária e quanto a similaridade de doses encontradas com as existentes nas especialidades farmacêuticas registradas no Brasil.



### 3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal que buscou identificar as prevalências de consumo de psicotrópicos anorexígenos, pertencentes à Lista B2 da Portaria SVS/MS nº 344/98, que são comercializadas no Brasil (anfepiramina, femproporex e mazindol). O período utilizado para realização do estudo foi o ano de 2006.

#### 3.1 População de estudo

Como a metodologia desenvolvida utilizou como fonte de dados documentos oficiais foi necessário realizar o estudo dentro de um universo onde havia possibilidade de acesso a esse material.

Por esse motivo a pesquisa foi realizada em estabelecimentos cadastrados na Coordenação de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Estado do Rio de Janeiro (CVS/SESDEC/RJ).

Foi identificado no cadastro de estabelecimentos deste Órgão, um grupo que apresentasse as condições mínimas necessárias para atender aos objetivos desse estudo.

Foi selecionado o município de Nova Friburgo tendo em vista, além de sua importância sócio econômica na região onde está localizado, o fato dele possuir um número expressivo de farmácias com manipulação inclusive com Autorização Especial para manipular psicotrópicos anorexígenos.

O período analisado coincide com o final de vigência da Resolução-RDC nº 214 que preconizava as regras anteriormente aplicadas para o controle sanitário do comércio, preparação e dispensação de medicamentos manipulados em farmácia. A escolha do período possibilitará a avaliação da mudança do perfil e das prevalências que possam ocorrer em função da incorporação das novas regras.

De acordo com informações da instituição, o Município possuía na época da pesquisa um total de 60 estabelecimentos cadastrados exercendo atividade no comércio varejista de medicamentos. Desse total, 11 estavam licenciados para a atividade de farmácia com manipulação e 49 para a atividade de Drogeria ou Farmácia sem manipulação. Dentre as farmácias com manipulação, 4 possuíam Autorização Especial para manipular e dispensar substâncias controladas. Cabe ressaltar que dentre os municípios sob a competência desse Órgão de vigilância sanitária e nessa faixa populacional, Nova Friburgo apresentava o maior número de farmácias com

manipulação em funcionamento e também o maior número de farmácias com Autorização Especial.

O Município de Nova Friburgo está localizado na região centro norte fluminense do Estado do Rio de Janeiro, que abrange outros 11 municípios. Além do distrito sede, o município compreende os distritos de Riograndina, Campo do Coelho, Amparo, Conselheiro Paulino, Lumiar. São Pedro da Serra e Muri.

Segundo dados fornecidos no último censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população de Nova Friburgo foi estimada em 177.376 habitantes, sendo que 87,6% do total vivem na área urbana e 12,4%, na zona rural. (IBGE, 2007)

O Município possui a maior densidade demográfica da região (184,7 hab/km<sup>2</sup>). É pólo industrial, comercial, cultural e prestador de serviços (especialmente na atividade de turismo e hotelaria) do interior do Estado, configurando-se, como centro urbano irradiador de desenvolvimento para toda a região centro norte fluminense (IBGE, 2007).

Optou-se por trabalhar com censo e não com amostragem para que os resultados representassem o mais fielmente a realidade de consumo dessas substâncias.

### 3.2 Fontes de dados

Serviram como fonte de dados os balanços anuais (Balanços de Substâncias Psicoativas e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial - BSPO e Balanços de Medicamentos Psicoativos e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial - BMPO) que se encontravam arquivados na CVS/SESDEC/RJ e as Notificações de Receita B arquivadas nos estabelecimentos.

### 3.3 Descrição dos materiais

Para melhor compreensão do material utilizado serão prestados alguns esclarecimentos sobre esses documentos, ressaltando que os mesmos se limitam aos aspectos relevantes ao estudo.

### 3.3.1 Balanços de substâncias e medicamentos

Os formulários (Anexo 1) designados como Balanços fazem parte dos Anexos XX (Balanços de Substâncias Psicoativas e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial – BSPO) e XXI (Balanços de Medicamentos Psicoativos e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial – BMPO) da Portaria SVS/MS 344/98. São preenchidos pelos estabelecimentos de acordo com modelos padronizados, contendo informações sobre a movimentação fiel e exata de todas as possibilidades de obtenção e utilização de substâncias ou medicamentos sob controle especial. Devem ser apresentados trimestral e anualmente (BRASIL, 1998).

O BMPO destina-se ao registro de vendas de medicamentos na forma de especialidade farmacêutica (produto industrializado) adquiridas no mercado nacional e são encaminhados somente às autoridades sanitárias locais trimestralmente até o dia 15 dos meses de abril, julho, outubro e janeiro e anualmente até 31 de janeiro do ano seguinte (BRASIL, 1998). O BSPO se refere à movimentação de estoque realizada por estabelecimentos que exercem a atividade com as substâncias (insumos) e deve ser enviado também a ANVISA, obedecendo aos mesmos prazos. No primeiro caso (BMPO) enquadram-se as Drogarias e as farmácias que dispensam apenas as especialidades farmacêuticas sujeitas ao controle especial e no segundo caso as farmácias com manipulação que possuem Autorização Especial (BRASIL, 1998).

O BSPO (Anexo 2) e o BMPO (Anexo3) registram a movimentação de entrada (aquisição) e saída (consumo ou venda) no estoque dos estabelecimentos utilizando como unidade de medida o peso da substância em gramas ou a quantidade de caixas da especialidade farmacêutica por forma de apresentação e dose.

Os balanços também devem conter dados sobre o fornecedor da especialidade ou da substância, a data e o número da nota fiscal de aquisição (BRASIL, 1998).

As perdas devem estar contabilizadas e devidamente justificadas como saída do estoque (ANVISA, 2003).

As farmácias de unidades hospitalares, clínicas médicas e veterinárias, que dispensam medicamentos sob controle especial não necessitam apresentar o balanço de medicamentos (BRASIL, 1998).

### 3.3.2 Notificação de Receita B

A Notificação de Receita B (Anexo 4) é um documento padronizado destinado à notificação da prescrição de medicamentos psicotrópicos anorexígenos (cor azul) firmada por profissional devidamente inscrito no Conselho Regional de Medicina, no Conselho Regional de Medicina Veterinária ou no Conselho Regional de Odontologia (BRASIL, 1998). Acompanha a receita médica e autoriza a dispensação do medicamento contendo substâncias psicotrópicas das Listas B1 e B2 (BRASIL, 1998).

A Notificação de receita é personalizada e intransferível. Contém uma numeração fornecida pela autoridade sanitária competente além de dados do profissional emitente, do comprador, do usuário, do fornecedor e da gráfica, do medicamento ou substância, e dos registros de aviamento. Deve estar completa e corretamente preenchida, de forma legível, sem rasura ou emenda, datada e assinada pelo profissional prescritor, dentro do âmbito de suas competências (BRASIL, 1998).

Deve conter apenas 1 (uma) substância ou medicamento que a contenha, terá validade por um período de 30 (trinta) dias contados a partir de sua emissão e somente dentro da unidade federativa que concedeu a numeração. Poderá conter no máximo 5 (cinco) ampolas e, para as demais formas farmacêuticas, a quantidade para o tratamento correspondente no máximo a 60 (sessenta) dias. Após a publicação da RDC 58/07, o modelo passou a ser específico para os anorexígenos (Notificação de Receita B2 – Anexo 5) e a quantidade para o tratamento foi alterada para 30 dias (BRASIL, 2007).

No caso de formulações magistrais, as formas farmacêuticas deverão conter, no máximo, as concentrações que constam de literatura nacional e internacional, oficialmente reconhecidas (BRASIL, 1998).

Em caso de emergência, poderá ser aviada a receita em papel não oficial, contendo obrigatoriamente: o diagnóstico ou a Classificação Internacional de Doença (CID), a justificativa do caráter emergencial do atendimento, data, inscrição no Conselho Regional e assinatura devidamente identificada. O estabelecimento deverá apresentá-la à autoridade sanitária local dentro de 72 (setenta e duas) horas, para "visto". Acima das quantidades previstas o prescritor deve preencher uma justificativa contendo a CID ou diagnóstico, juntamente com a Notificação de Receita "B" .

A Notificação de Receita será retida pela farmácia ou drogaria e a receita devolvida ao paciente devidamente carimbada, como comprovante do aviamento ou da dispensação.

Poderá ser dispensado da apresentação da notificação de receita paciente internado ou em regime de semi-internato, mediante receita privativa do estabelecimento, subscrita por profissional em exercício no mesmo.

### 3.4 Critérios de Inclusão

Foram utilizados como critério para inclusão no estudo para a avaliação de prevalência de consumo, os estabelecimentos que apresentaram balanços com movimentação de pelo menos uma das substâncias incluídas na Lista B2 da Portaria 344/98. Para o perfil da prescrição magistral de substâncias da Lista B2 foram incluídas todas as farmácias que possuíam Autorização Especial para manipulação de preparações magistrais e que dispensavam pelo menos 1 das substâncias incluídas nessa Lista.

### 3.5 Detalhamento do método

A partir daí, a metodologia foi desenvolvida em duas etapas (SEBASTIÃO, 2007).

#### 3.5.1 Primeira etapa

Na primeira etapa, para estabelecer as prevalências de consumo de anorexígenos, foram analisados os balanços anuais de medicamentos e substâncias arquivados na CVS/SESDEC/RJ, referentes ao ano de 2006.

Esse documento tem sido utilizado como fonte de dados para levantamentos de consumo de anorexígenos em outros trabalhos. Permite acompanhar a evolução do consumo, comparar resultados e observar tendências em caráter local ou entre diversos mercados.

ALVES e LOPES (2007) também utilizaram balanços de substâncias quando avaliaram o consumo da anfepramona em farmácias magistrais da Asa-Sul em Brasília, comparando os biênios 2001-2002 e 2005-2006.

Para o presente estudo, foram formados dois grupos, de acordo com o tipo de balanço apresentado. Cada integrante dos Grupos recebeu um código de identificação para preservar a identidade informante e de modo a permitir a expressão de resultados

parciais (por estabelecimento) e totais (por grupo). O grupo é formado pelas Farmácias A, B, C e D.

Foram reunidos no primeiro grupo, designado como Grupo 1, representado pelos estabelecimentos que dispensaram preparações magistrais (Farmácias magistrais), os valores de consumo registrados nos Balanços de Substâncias Psicoativas e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial (BSPO). Primeiramente foi verificado se havia qualquer informação indicando saída (venda ou consumo) de substâncias da Lista B2. Os que atendiam a este critério permaneceram no Grupo e deles foram extraídas as seguintes informações sobre as substâncias identificadas: identificação e situação cadastral do informante (razão social, CNPJ, endereço, atividade licenciada, nº Autorização Especial), nº do código da Denominação Comum Brasileira (DCB) e nome da substância encontrada, quantidade consumida em grama e perdas.

O segundo grupo, designado como Grupo 2 representado pelos estabelecimentos que dispensaram especialidades farmacêuticas (Drogarias e farmácias sem manipulação) reuniu os valores de consumo registrados nos Balanços de Medicamentos Psicoativos e Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial (BMPO). Procedeu-se da mesma forma para a inclusão no grupo. Nesses foram levantados dados sobre: identificação e situação cadastral do informante (razão social, CNPJ, endereço, atividade licenciada, nº Autorização de Funcionamento), nº do código da DCB e nome comercial do medicamento encontrado, apresentação, quantidade vendida e perdas.

Nesse grupo, os estabelecimentos foram identificados por números.

As informações foram organizadas em um banco de dados construído em programa Excel® 2003 (Microsoft), com a finalidade de facilitar a realização dos cálculos de consumo e possibilitar a comparação dos resultados.

### **Cálculos para a expressão dos resultados**

Para cada grupo, foram totalizados os valores de consumo referente às substâncias encontradas. Os valores obtidos foram transformados em número de doses diárias definidas (DDD) e expressos em números de doses diárias definidas por 1000 habitantes /dia (DDD/1000 habitantes/dia).

A DDD é uma unidade de medida que representa a dose diária média de manutenção de um fármaco dentro da sua indicação principal. Cada fármaco possui uma única DDD, dependendo da via de administração. Esta unidade de medida é

recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para realização de estudos comparativos de consumo de medicamentos em diferentes locais e períodos de tempo (PONTES, 2007; WHO, 2008).

A fórmula utilizada para o cálculo das DDDs/1000 habitantes/dia é:

$$\text{DDD/1000 habitantes/dia} = \text{CMA (mg)} \times 1.000 / \text{DDD} \times \text{população} \times 365 \text{ dias}$$

Sendo que:

- Os valores de DDD foram: 75 mg para a anfepramona, 25 mg para o femproporex e 1 mg para o mazindol (ONU, 2006);
- CMA (mg) representa o consumo anual em miligramas, obtido diretamente na planilha de dados;
- A população foi a estimada pelo IBGE no censo de 2007 em 177.376 habitantes (IBGE, 2007).

Posteriormente os valores obtidos em DDD/1000 habitantes/dia foram transferidos para uma tabela e organizados de modo a identificar as prevalências e possibilitar a comparação entre os grupos.

### 3.5.2 Segunda etapa

Numa segunda etapa, para avaliar o perfil da prescrição de substâncias anorexígenas aviadas pelas farmácias com manipulação, foram analisadas as Notificações de Receita B correspondentes às prescrições aviadas no período de 01 de outubro de 2006 a 31 de dezembro de 2006. As notificações são oriundas das farmácias com manipulação que possuíam Autorização Especial incluídas na primeira etapa desse estudo.

Para essa etapa optou-se por utilizar uma amostra de conveniência tendo em vista o volume excessivo de notificações geradas caso fosse utilizado o mesmo período da primeira etapa. As amostras de conveniência, segundo VIEIRA (1997), são

comumente utilizadas na área da saúde, dentre outras razões como única opção para se avaliar um problema. A escolha do quarto trimestre se deve ao fato de ter coincido com o último período de vigência da Resolução-RDC 33/00.

As farmácias permaneceram com a mesma identificação utilizada na primeira etapa do estudo e em seguida foi construído um banco de dados em programa Excel® 2003 (Microsoft), contendo as seguintes informações: código da farmácia de origem, nome da substância prescrita, nº de registro interno correspondente a notificação, mês do aviamento, dose prescrita e posologia.

As informações foram organizadas de modo a permitir a realização de cálculos e possibilitar uma avaliação dos resultados. Posteriormente foram transferidos para tabelas onde foram evidenciadas a frequência de distribuição das variáveis analisadas. Os resultados encontrados foram expressos em percentual.

As especialidades farmacêuticas que serviram de referência para avaliar se a substância prescrita naquela dose está disponível no mercado foi o banco de dados da ANVISA e o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 2006-2007)

Os valores máximos de dose diária recomendada (DDR) utilizados para avaliar as notificações aviadas foram os fixados na Resolução-RDC ANVISA nº 58, de 05 de setembro de 2007. Ela estabelece para o Femproporex - 50,0 mg/dia, para a Anfeparamona – 120 mg/dia e para o Mazindol – 3,00 mg/dia.

Posteriormente, os dados obtidos foram organizados em tabelas e quadros de distribuição de frequência para identificação do perfil das prescrições a partir dos resultados encontrados.

A pesquisa foi avaliada e autorizada pela Coordenação de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil (CVS/SESDEC/RJ) por meio de declaração assinada pela coordenadora do órgão.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Prevalências de Consumo

Nesta etapa foram identificados os estabelecimentos que consumiram substâncias psicotrópicas anorexígenas no ano de 2006 e as substâncias que foram consumidas. Os valores de consumo registrados foram quantificados e foram estabelecidas as prevalências das substâncias. Os valores totais de consumo apresentados por cada grupo foram comparados e foi calculado o percentual representado pelas farmácias magistrais na distribuição geral de consumo.

Podemos verificar no Quadro 1 que havia 60 estabelecimentos no cadastro do Município. Desse total, 11 (18,3%) eram farmácias com manipulação e 49 (81,7%) drogarias.

**Quadro 1: Estabelecimentos de Nova Friburgo cadastrados na CVS/SESDEC/RJ, por atividade exercida em 2006.**

<b>Atividade</b>	<b>Nº de Estabelecimentos</b>
Farmacias com Manipulação	11 (18,3%)
Drogarias e farmacias sem manipulação	49 (81,7%)
<b>Total de Estabelecimentos</b>	<b>60 (100,0%)</b>

Das 11 farmácias com manipulação, 4 possuíam Autorização Especial para manipulação de controlados e apresentaram balanços de substâncias com movimentação de consumo de psicotrópicos anorexígenos. Os 4 estabelecimentos foram incluídos no Grupo 1.

Das 49 drogarias, 30 apresentaram balanço como movimentação registrando a venda de pelo menos uma substância psicotrópica anorexígena. Esses estabelecimentos formaram o Grupo 2.

Na Tabela 1 estão representados os dois grupos, com o número de estabelecimentos envolvidos e o percentual que representam. As quatro farmácias magistrais que manipularam substâncias controladas representam 6,7% do total de estabelecimentos com atividade no comércio de medicamentos do Município e as 30 drogarias que comercializaram as especialidades farmacêuticas representam 50%. Os

demais estabelecimentos não fizeram parte do estudo porque não atenderam aos critérios de inclusão.

**Tabela 1: Farmácias magistrais e Drogarias de Nova Friburgo incluídas nos Grupos 1 e 2 que comercializaram psicotrópicos anorexígenos no ano de 2006.**

	Farmácias magistrais <sup>1</sup>		Drogarias <sup>2</sup>		Total de estabelecimentos	
	n	%	n	%	n	%
Incluídas	4	6,7	30	50,0	34	56,7
Excluídas	7	11,6	19	31,7	26	43,3
Total	11	18,3	49	81,7	60	100,0

<sup>1</sup> Grupo 1

<sup>2</sup> Grupo 2

n=número de estabelecimentos

#### 4.1.1 Consumo das farmácias que manipularam preparações magistrais: Grupo 1

As farmácias do Grupo 1 foram designadas de: Farmácia A, Farmácia B, Farmácia C e Farmácia D.

Na Tabela 2 estão representadas as substâncias e as respectivas quantidades comercializadas no ano de 2006. A Farmácia A comercializou 631,85 g de clor. de anfepramona, 470,75 g de clor. de femproporex e não consumiu o mazindol. A Farmácia B comercializou 4693,51 g de clor. de anfepramona, 2594,39g de clor. de femproporex e 11,32g de mazindol. A Farmácia C comercializou 232,32g de clor. de anfepramona 309,67g de clor. de femproporex e 1,25g de mazindol. A Farmácia D comercializou 11083,16g de clor. de anfepramona, 5454,34 g de clor. de femproporex e 24,60 g do mazindol.

**Tabela 2: Consumo em gramas (g) de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol apresentado pelas farmácias magistrais de Nova Friburgo (Grupo 1), no ano de 2006.**

Substância	Grupo 1 - Consumo em gramas (g)				Total
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	
Clor. anfepramona	631,85	4 693,52	231,32	11 083,16	16 639,85
Clor. femproporex	470,75	2 594,40	309,67	5 454,34	8 829,16
Mazindol	0	11,32	1,26	24,60	37,18

Clor.=Cloridrato

Na Figura 1 estão destacadas as diferenças de consumo apresentada entre as farmácias do Grupo 1. Verificamos que a Farmácia D foi responsável pelos maiores percentuais de consumo das substâncias psicotrópicas comercializadas no ano de 2006. Manipulou 67 % de anfepramona, 62% do femproporex e 66% do mazindol consumido pelo grupo.

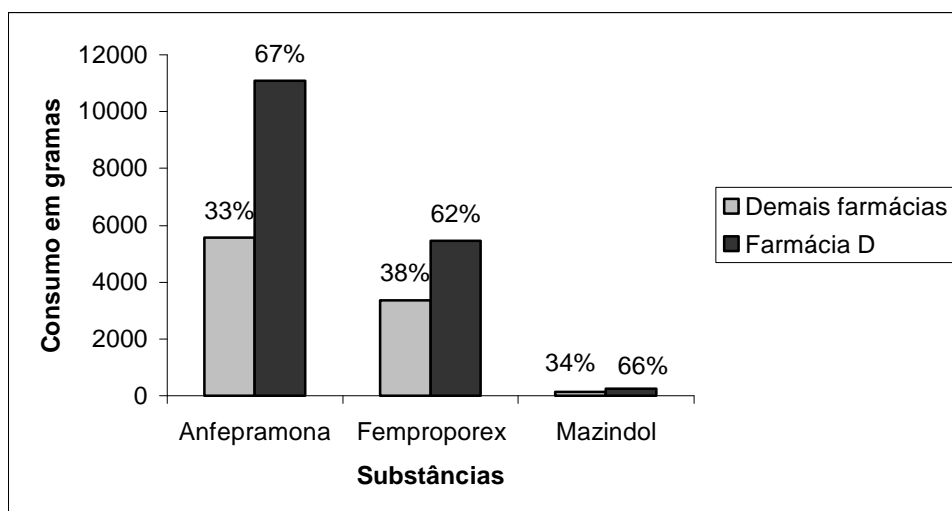


Figura 1: Diferenças de consumo de manipulação de psicotrópicos anorexígenos entre a Farmácia D e as demais farmácias magistrais de Nova Friburgo no ano de 2006

Na Tabela 3 estão discriminados para cada farmácia as quantidades consumidas em miligramas (mg) e os valores correspondentes em DDD/1000 habitantes/dia (DDD/1000 habitantes/dia).

A farmácia A registrou no período, consumo equivalente a 0,13 DDD/1000/dia para o cloridrato de anfepramona (clor. anfepramona) e 0,29 DDD/1000 habitantes/dia para o cloridrato de femproporex (clor.femproporex) Não registrou consumo de mazindol no período. Para a farmácia B os valores foram de 0,96 (clor. anfepramona), 1,60 (clor.femproporex) e 0,17 (mazindol) DDD/1000 habitantes/dia. A farmácia C consumiu 0,05 (clor. anfepramona), 0,19 (clor. femproporex) e 0,02 (mazindol) DDD/1000 habitantes /dia e a farmácia D apresentou os maiores valores de consumo expressos em DDD/1000 habitantes/dia para as três substâncias no período (clor. anfepramona: 2,22; clor. femproporex: 3,37; mazindol: 0,38).

**Tabela 3: Consumo em miligramas e em DDD/1000 habitantes/dia de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol nas farmácias magistrais de Nova Friburgo no ano de 2006.**

Grupo 1	Substância	Consumo (mg)	DDD/1000 habitantes/dia
Farmacia A	Clor. anfepramona	631 850	0,13
	Clor. femproporex	470 750	0,29
	Mazindol	0	0
Farmacia B	Clor. anfepramona	4 686 039	0,96
	Clor. femproporex	2 594 397	1,60
	Mazindol	11 232	0,17
Farmacia C	Clor. anfepramona	231 325	0,05
	Clor.fFemproporex	309 673	0,19
	Mazindol	1 258	0,02
Farmacia D	Clor. anfepramona	11 083 160	2,22
	Clor. femproporex	5 454 340	3,37
	Mazindol	24 600	0,38

Clor. = Cloridrato

Na Tabela 4 foram destacadas as quantidades consumidas em DDDs/1000 habitantes/dia de cada substância no ano de 2006. Estão também representados os resultados do consumo por cada farmácia. O clor. de femproporex foi a substância mais consumida pelo Grupo com consumo anual de 5,45 DDD/1000 habitantes/dia, enquanto que para o clor. de anfepramona os valores foram 3.34 DDD /1000 habitantes/dia, e para o mazindol 0,57 DDD/1000 habitantes/dia.

**Tabela 4: Consumo em DDD/1000 habitantes/dia de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol nas farmácias magistrais de Nova Friburgo no ano de 2006.**

Substância	Grupo 1 - Consumo em DDD/1000 habitantes/dia				
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	Total
Clor. anfepramona	0,13	0,94	0,05	2,22	3,34
Clor. femproporex	0,29	1,60	0,19	3,37	5,45
Mazindol	0	0,17	0,02	0,38	0,57
Total	0,42	2,71	0,26	5,97	9,36

#### 4.1.2 Consumo das drogarias que venderam especialidades farmacêuticas - Grupo 2

Na Tabela 5 estão descritas as quantidades consumidas pelos estabelecimentos do Grupo 2 (venda de especialidades farmacêuticas) discriminando a substância, o número de estabelecimentos que declararam venda no período, as formas de apresentação vendidas, o número de caixas correspondente, o correspondente em miligramas e o valor calculado em DDD/1000 habitantes/dia. Os valores referentes ao consumo de cada substância foram computados considerando o número total de drogarias que registrou algum consumo da substância no período analisado. A especialidade com clor. de anfepramona foi comercializada por 23 estabelecimentos, correspondendo a um total de 512 unidades vendidas que representam 0,13 DDD/1000 habitantes/dia. A especialidade co clor. de femproporex foi comercializada por 28 estabelecimentos, registrou 840 unidades vendidas correspondendo a 0,38 DDD/1000 habitantes/dia. A especialidade com mazindol foi comercializada por 3 (três) estabelecimentos apenas. O valor correspondente às 08 unidades registradas não possibilitou a realização do cálculo para expressar o consumo em DDD/1000 habitantes/dia.

Nesse grupo o clor. de femproporex foi a substância que apresentou maiores valores de consumo (840 unidades vendidas) e a especialidade mais vendida foi o medicamento com nº de registro no Ministério da Saúde 1.057.30343/001-9, apresentação com 25 mg com 30 cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos (782 unidades vendidas). A anfepramona ocupou o segundo lugar (512 especialidades vendidas), sendo as especialidades mais vendidas o medicamento com nº de registro no Ministério da Saúde 1.018.10285/002-8, apresentação 75 mg com 20 comprimidos de desintegração lenta (151 unidades vendidas) e o medicamento com nº de registro 1.057.30326/006-7, apresentação 75 mg com 20 cápsulas gelatinosas dura com microgrânulos (151 unidades vendidas).

**Tabela 5: Consumo em miligramas e em DDD/1000 habitantes/dia de especialidades farmacêuticas com clor. anferpamona, clor. femproporex e mazindol nas drogarias de Nova Friburgo no ano de 2006.**

Substância	n (estab.) <sup>1</sup>	Apresentação <sup>2</sup>		n (cx) <sup>3</sup>	Consumo (mg)	DDD/1000 habitantes/dia
Clor. anfepramona		75 mg	20	332	498 000	
		50 mg	20	54	54 000	
		25 mg	20	126	63 000	
<b>Total</b>	<b>23</b>			<b>512</b>	<b>615 000</b>	<b>0,13</b>
Clor. femproporex		25 mg	20	58	29 000	
		25 mg	30	782	586 500	
<b>Total</b>	<b>28</b>			<b>840</b>	<b>615 500</b>	<b>0,38</b>
Mazindol		1,5 mg	20	3	90	
		2 mg	20	5	200	
<b>Total</b>	<b>3</b>			<b>8</b>	<b>290</b>	<b>***</b>

<sup>1</sup> Total de estabelecimentos que venderam a especialidade farmacêutica com a substância

<sup>2</sup> Dose por unidade posológica e quantidade de unidades por caixa

<sup>3</sup> Quantidade de caixas vendidas

\*\*\* Quantidade insuficiente para efetuar o cálculo em DDDs/1000hab./dia

#### 4.1.3 Comparação de consumo entre o Grupo 1 e Grupo 2

A Tabela 6 destacou os valores de consumo calculados em DDD/1000habitantes/dia registrados para cada substância no Grupo 1 e no Grupo 2. O clor. de anfepramona foi consumido pelas 04 farmácias magistrais do Grupo 1, correspondendo a 3,36 DDD/1000 habitantes/dia e por 23 farmácias e drogarias do Grupo 2 registrando consumo de apenas 0,13 DDD/1000 habitantes/dia. O clor. de femproporex apresentou valores de 5,45 DDDs/1000 habitantes/dia para as 4 farmácias do Grupo 1 e 0,38 DDD/1000 habitantes/dia para 28 drogarias do Grupo 2.

Quanto ao mazindol, não foi possível comparar os resultados através da unidade utilizada para as outras substâncias. Verificamos, porém que se compararmos os valores expressos em miligramas (mg) que aparecem na Tabela 2 correspondentes ao consumo do Grupo 1 (37 180 mg) e compararmos com os valores em mesma unidade apresentados na Tabela 5, o valor de consumo apresentado pelo Grupo 1 é nitidamente superior ao do grupo 2.

**Tabela 6: Consumo em DDD/1000 habitantes/dia. de clor. anferpamona, clor. femproporex e mazindol apresentado pelos Grupos 1 e 2, separadamente, no ano de 2006.**

Substância	Grupo 1 <sup>1</sup>		Grupo 2 <sup>2</sup>	
	n	DDD/1000 habitantes/dia	n	DDD/1000 habitantes/dia
Clor. anfepramona	4	3,34	23	0,13
Clor. femproporex	4	5,45	28	0,38
Mazindol	3	0,57	3	*

\* Quantidade insuficiente para efetuar o cálculo em DDD/1000 habitantes/dia

<sup>1</sup> farmácias magistrais de Nova Friburgo    <sup>2</sup> drogarias de Nova Friburgo

#### 4.1.4 Identificação da substância prevalente

O clor. de femproporex foi a substância mais consumida no ano de 2006, com 5,83 DDD/1000 habitantes/dia em 53,4% (32) dos estabelecimentos de comércio farmacêutico do Município (Tabela 7).

**Tabela 7: Consumo apresentado por todos os estabelecimentos de comércio varejista de medicamento de Nova Friburgo (farmácias magistrais e drogarias) que comercializaram clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol e os respectivos valores em DDD/1000 habitantes/dia, no ano de 2006.**

Substâncias	n (%)	DDD/1000 habitantes/dia
Clor. anfepramona	27 (45,0)	3,47
Clor. femproporex	32 (53,3)	5,83
Mazindol	6 (10,0)	0,57 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Valor inclui somente consumo dos estabelecimentos do Grupo 2

As farmácias magistrais, representando 6,7% dos estabelecimentos de comércio farmacêutico foram responsáveis pela maior prevalência de consumo de substâncias psicotrópicas no ano de 2006, registrando 9,38 DDD/1000 habitantes/dia (Tabela 8).

**Tabela 8: Distribuição de consumo de clor. anfepramona, clor. femproporex e mazindol pelas farmácias magistrais (Grupo 1) e drogarias (Grupo 2) de Nova Friburgo, e expressos em DDD/1000 habitantes/dia, no ano de 2006.**

Grupos	Consumo por substância <sup>1</sup>			Consumo por Grupo <sup>2</sup>	n (%)
	Clor. anfepramona	Clor. femproporex	Mazindol		
Grupo 1	3,34	5,45	0,57	9,36	4 (6,7)
Grupo 2	0,13	0,38	***	0,51	30 (50,0)

n = número de estabelecimentos

<sup>1</sup> valores expressos em DDD/1000 habitantes/dia

<sup>2</sup> valores expressos em DDD/1000 habitantes/dia

#### 4.1.5 Identificação das irregularidades nos balanços apresentados

Todos os estabelecimentos utilizaram o modelo padronizado que consta na Portaria 344/98 e no Manual para Preenchimento de Balanços (ANVISA, 2003).

No Grupo 1, três farmácias utilizaram o código da DCB de acordo com a Resolução-RDC ANVISA nº 268 de 26 de setembro de 2003 (BRASIL, 2003) ainda em vigor na época. Uma utilizou números que não correspondem a nenhuma atualização. Apenas a Farmácia B justificou perda na pesagem (0,09 g de mazindol em 10/05/06; clor. anfepramona 4 g em 09/02/06 e 3,48 g em 11/08/06). Três farmácias do grupo 1 lançaram os valores de consumo no campo de venda e uma no campo de fabricação de psicotrópicos.

No Grupo 2, um estabelecimento não incluiu o código da DCB nos formulários do Balanço, três utilizaram os códigos de DCB de acordo com a Resolução-RDC ANVISA nº 268 (BRASIL, 2003) que ainda estava em vigor, e os demais utilizaram código de DCB da Portaria nº 1179 de 17 de junho de 1996, já desatualizado. Não foram registradas perdas nos balanços de medicamentos. Na maioria dos balanços a descrição da apresentação da especialidade farmacêutica vendida estava incompleta. Havia referência da concentração em miligramas e do número de unidades posológicas da caixa vendida, mas não era mencionada a forma farmacêutica específica (cápsulas ou comprimidos). Como não existe campo para o nome do fabricante no balanço de medicamento não foi possível identificá-lo em alguns casos. Foi registrada venda de apenas 1 caixa de medicamento genérico no período.

Em 5 balanços do Grupo 2 não houve o preenchimento do formulário de aquisição, identificando a empresa e o número da nota fiscal de compra da especialidade farmacêutica.



As farmácias magistrais declararam aquisição de matéria-prima em 6 fornecedores diferentes. Apenas 1 localizado no Rio de Janeiro, 4 em São Paulo e 1 no Estado de Goiás. As drogarias e farmácias adquiriram as especialidades em 12 distribuidoras de medicamentos sendo 7 localizadas no Rio de Janeiro, 3 no Espírito Santo e 2 em Minas Gerais (Quadro 2).

**Quadro 2: Número e localização dos fornecedores de insumos e especialidades farmacêuticas declarados nos balanços anuais dos estabelecimentos de Nova Friburgo no ano de 2006.**

Estabelecimentos	Tipo de aquisição	Nº de fornecedores	Origem	Nao informou o fornecedor
Farmácias magistrais	Insumos	6	Rio de Janeiro (1) Sao Paulo (4) Goiás (1)	0
Drogarias	Especialidades farmaceuticas	12	Rio de Janeiro (7) Minas Gerais (2) Espírito Santo (3)	5

#### 4.2 Perfil das preparações magistrais

Para avaliar o perfil das preparações magistrais aviadas pelas farmácias foram analisadas 2287 Notificações de Receita B recebidas no período de outubro a dezembro de 2006, que se encontravam arquivados nestes estabelecimentos.

A Tabela 9 apresenta o número total de notificações aviadas com clor. de anfepramona , clor.de femproporex e mazindol por cada farmácia e o percentual correspondente a cada substância em relação ao total de notificações analisadas.

A farmácia A contribuiu com um total de 81 notificações (3,5% do total de notificações analisadas), a Farmácia B com 734 notificações (32,1%), a Farmácia C com 89 notificações (3,9%) e a D com 1383 notificações (60,5%).

Na Tabela 9 também estão representados os totais de Notificações de receita B aviadas com cloridrato de anfepramona (44%), cloridrato de femproporex (49,9%) e mazindol (6,1%).

**Tabela 9: Distribuição das Notificações de Receita B, encontradas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, correspondentes ao período de outubro a dezembro de 2006.**

Substância	Farmácia (n)				Total (%)
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	
Clor. anfepramona	29	316	29	632	1006 (44,0%)
Clor. femproporex	52	386	54	648	1140 (49,9%)
Mazindol	0	32	6	103	141 (6,1%)
<b>Total</b>	<b>81 (3,5%)</b>	<b>734 (32,1%)</b>	<b>89 (3,9%)</b>	<b>1383 (60,5%)</b>	<b>2287 (100,0%)</b>

n = Número de notificações aviadas pela farmácia

#### 4.2.1 Avaliação quanto às doses mais freqüentes

Foram relacionadas às doses em que foram aviadas as Notificações correspondentes a cada substância e a freqüência com que apareceram nas prescrições analisadas.

Das 1006 (44%) Notificações de Receita B aviadas com cloridrato de anfepramona (44,0%) a dose mais freqüente foi 75 mg (7,8 %), seguida da dose de 50 mg (5,8%) (Quadro 3).

**Quadro 3: Total de Notificações de Receita B com clor. anfepramona prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 nas respectivas doses (n = 1006)**

Dose (mg)	n	Dose (mg)	n	Dose (mg)	n	Dose (mg)	n
5	2	37,5	2	54	6	65	44
10	1	40	68	55	28	66	1
12,5	1	42	7	56	11	67,5	23
15	3	43	1	57	3	68	4
20	24	45	24	57,5	10	68,5	1
22	1	46	1	58	27	70	50
23,5	1	47	2	58,5	1	72,5	13
<b>25</b>	<b>42 (1,84%)</b>	48	15	59	1	<b>75</b>	<b>178 (7,78%)</b>
30	65	49	3	60	52	90	1
34	1	<b>50</b>	<b>132 (5,77%)</b>	62	8	98	1
35	34	52	18	62,5	61	100	1
36	1	52,5	2	63	6		
37	1	53	19	64	2		

Das 1140 Notificações de Receita B aviadas com cloridrato de femproporex (49,9%) a dose mais freqüente foi 30 mg (13,7%), seguida da dose de 25mg (11,6%) (Quadro 4).

**Quadro 4: Total de Notificações de Receita B com clor. femproporex prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 (n = 1140)**

Dose (mg)	n	Dose (mg)	n
10	20	22,5	55
11	1	23	76
12	1	23,5	22
12,5	1	24	14
13	9	<b>25</b>	<b>265 (11,58%)</b>
15	40	26	37
16	5	26,5	1
17	7	27	14
17,5	7	27,5	84
18	23	28	19
19	8	28,5	1
20	81	<b>30</b>	<b>314 (13,73%)</b>
21	7	35	9
22	22		

n = Total de Notificações de Receita B

Not. = Notificações de Receita B

Das 141 Notificações de Receita B aviadas com mazindol (6,1%) a dose mais freqüente foi 2 mg, em 1,7% das notificações analisadas (Quadro 5).

**Quadro 5: Total de Notificações de Receita B com mazindol prescritas no período de outubro a dezembro de 2006 (n = 140)**

Dose (mg)	n	Dose (mg)	n
0,3	1	1	11
0,4	8	1,2	4
0,5	18	1,5	8
0,6	15	1,8	1
0,7	6	<b>2</b>	<b>38 (1,66%)</b>
0,8	24	2,5	1
0,9	5	5	1

n = Total de Notificações de Receita B

Not. = Notificações de Receita B

#### 4.2.2 Avaliação quanto à semelhança da dose com especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado

Na Tabela 10 estão representadas as doses que são encontradas nas especialidades comercializadas e os percentuais de notificações que foram aviadas com estas doses e em doses diferentes.

Das 2287 Notificações de Receita B2 analisadas 29,5% foram prescritas nas mesmas doses de especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado. O clor. de anfepramona apresentou 15,4% de notificações prescritas nas mesmas doses das especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado, o clor. de femproporex 11,6% e o mazindol 2,5%. A maioria das notificações foi prescrita em doses diferentes das especialidades encontradas representando 70,5% das notificações analisadas.

**Tabela 10: N° de Notificações de Receita B aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, no período de outubro a dezembro de 2006, na mesma dose da especialidade farmacêutica disponível no mercado.**

Substância	Dose da especialidade farmacêutica	Mesma dose da especialidade		Dose diferente da especialidade	
		n	%	n	%
Clor. anfepramona	75 mg; 50 mg; 25 mg	352	15,39	654	28,60
Clor. femproporex	25 mg	265	11,59	875	38,26
Mazindol	2 mg; 1,5 mg; 1 mg	57	2,49	84	3,67
Total		674	29,47	1613	70,53

n = número de Notificações de Receita B

#### 4.2.3 Avaliação da prescrição quanto à DDR estabelecida pela Resolução-RDC nº 58/07

Para calcular o percentual de notificações que ultrapassaram a DDR foram inicialmente relacionadas às notificações com doses acima de 60 mg aviadas com clor. de anfepramona, acima de 25 mg com clor. de femproporex e acima de 1,5 mg com mazindol. Todas elas continham indicação para serem administradas duas vezes ao dia. Foram também calculados os valores correspondentes a dose diária, considerando a posologia indicada (Quadro 6).

**Quadro 6: N° de Notificações de Receita B aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo, no período de outubro a dezembro de 2006, na mesma dose da especialidade farmacêutica disponível no mercado.**

Substância	Dose prescrita (2 vezes ao dia)	Dose diária	n
Clor. anfepramona	62 mg	124 mg	7
	62,5 mg	125 mg	54
	63 mg	126 mg	6
	64 mg	128 mg	2
	65 mg	130 mg	38
	66 mg	132 mg	1
	67,5 mg	135 mg	25
	68 mg	136 mg	4
	68,5 mg	137 mg	1
	70 mg	140 mg	44
	72,5 mg	145 mg	13
	75 mg	150 mg	144
	98 mg	196 mg	1
	Total		340
Clor. femproporex	26 mg	52 mg	34
	26,5 mg	53 mg	1
	27 mg	54 mg	11
	27,5 mg	55 mg	83
	28 mg	56 mg	15
	28,5 mg	57 mg	1
	30 mg	60 mg	285
	35 mg	70 mg	7
Total		437	
Mazindol	1,8 mg	3,6 mg	1
Total		1	

Das 2287 Notificações de Receita B2 analisadas, 778 notificações (34,0%) ultrapassavam os valores de DDR fixadas na Resolução-RDC 58/07 para as três substâncias. O clor. de anfepramona apresentou 340 (14,9%) das notificações acima da DDR fixada em 120 mg, o clor. de femproporex apresentou 437 (19,0%) das notificações acima da DDR fixada em 50 mg e o mazindol apenas 1 (0,04 %) notificação acima da DDR (3 mg). Podemos observar, no entanto, que 1405 (61,4%) das notificações foram prescritas dentro da DDR. As 104 (4,5%) notificações que não foram analisadas não continham posologia (Tabela 11).

**Tabela 11: Notificações de Receita B acima da DDR, dentro da DDR e sem posologia aviadas nas farmácias magistrais de Nova Friburgo no período de outubro a dezembro de 2006.**

Substâncias	Acima da DDR		Dentro da DDR		Sem posologia	
	n	%	n	%	n	%
Clor. anfepramona	340	14,9	649	28,4	17	0,7
Clor. femproporex	437	19,0	654	28,6	49	2,1
Mazindol	1	0,04	102	4,4	38	1,7
Total	778	33,9	1405	61,4	104	4,5

n = número de Notificações de Receita B

DDR = dose diária recomendada (RDC 58/07 – ANVISA)

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Prevalências de consumo

Os resultados obtidos no estudo sobre o perfil e prevalências de psicotrópicos anorexígenos no Município de Nova Friburgo serão discutidos sob dois aspectos: o da efetividade dos instrumentos de medida utilizados para fornecer informações sobre consumo e o potencial de risco agregado ao medicamento em função do processo produtivo.

#### 5.1.1 Critérios de inclusão

Como pode ser observado no Quadro 2, nem todos os balanços de medicamentos correspondentes aos 49 estabelecimentos do cadastro (drogarias e farmácias sem manipulação) foram localizados. Foram encontrados apenas 30 balanços de medicamentos que registraram venda de medicamentos com psicotrópicos anorexígenos (substâncias da Lista B2) no período estudado. A diferença pode estar relacionada simplesmente com o fato de não terem sido enviados (por descumprimento da Lei ou por não ter havido comercialização no período) ou pelo extravio do documento. Ao pesquisarmos a regularidade das Autorizações de Funcionamento desses estabelecimentos, verificamos que 13 dos 19 que não apresentaram balanços encontravam-se em situação irregular: Autorização de funcionamento Inválida ou Inativa (BRASIL, 2007b). Como esse documento é um pré-requisito para a aquisição de medicamentos, é possível que por esse motivo os estabelecimentos não estivessem comercializando no período (BRASIL, 2001).

Por outro lado, as farmácias magistrais com Autorização Especial para manipular substâncias da Portaria 344/98 estavam com a Autorização de Funcionamento em situação regular e os balanços enviados encontravam-se no arquivo.

#### 5.1.2 Formulários utilizados para a coleta de dados

Os formulários utilizados para declarar os valores de movimentação de estoque de substâncias, produtos e demais informações pertinentes (BSPO e BMPO) foram

publicados juntamente com a Portaria 344/98. São oficiais e permanecem em vigor (BRASIL, 1998).

Apesar disso, o balanço de substâncias não possui um campo específico para declarar consumo através de processo magistral. Dentro da proposta do modelo, o que mais se aproxima é o campo referente à fabricação de psicotrópicos. As instruções para preenchimento dos balanços de substâncias que estão detalhadas no manual que se encontra disponível na página eletrônica da ANVISA, também não definem procedimentos para esse caso (ANVISA, 2003). Três farmácias optaram por lançar os valores no campo de vendas, que segundo o manual deve ser utilizado para lançar as operações de venda realizadas pelas farmoquímicas e pelos fracionadores de insumos. Apenas uma farmácia fez o lançamento no campo de fabricação de psicotrópicos.

A maioria dos formulários foram preenchidos manualmente (85%) o que dificultou a identificação do CNPJ de alguns fornecedores. Isto foi contornado com a utilização da razão social como fonte de informação para a pesquisa de sua localização na unidade federativa.

No caso dos estabelecimentos de Nova Friburgo, aproximadamente 84% dos fornecedores de insumos fracionados e 42% das distribuidoras de medicamentos estão localizados em outros estados da federação (São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Goiás). Segundo RIBEIRO e FERREIRA (2002) o transporte rodoviário é o grande eixo de movimentação de cargas no Brasil, incluindo as de medicamentos. Nesse caso, o tempo percorrido para vencer as distâncias entre os fornecedores e seus clientes é fundamental, pois os medicamentos e as substâncias necessitam de condições específicas de transporte de modo a não comprometer sua qualidade e eficácia. A temperatura de conservação e manuseio dos medicamentos recomendada é de 15° a 30°C (ANVISA, 2005). Os insumos também têm condições de conservação estabelecidas nos certificados de análise. Para DUBOC (2005) podem ocorrer diferenças de valores entre a temperatura externa e interna do veículo utilizado para o transporte, provocadas por diversos fatores. Segundo este mesmo autor, estudos realizados na Região Nordeste observaram que, em algumas áreas no interior do baú dos veículos, os valores de temperatura ultrapassam 50°C e atingem 90% de umidade relativa.

Os tipos de erros de preenchimento e as informações que se encontravam incompletas não prejudicaram a realização dos cálculos para a avaliação de consumo. Entretanto demonstram claramente a falta de conhecimento ou até de cuidado por parte



dos informantes. Foram mais frequentes nos balanços de medicamentos sendo o farmacêutico o responsável pelas informações declaradas.

Sobre o desconhecimento da legislação por parte dos farmacêuticos responsáveis técnicos, o estudo realizado por SILVA e VIEIRA (2004) envolvendo 100 responsáveis por drogarias localizadas na cidade de Ribeirão Preto, estado de São Paulo concluiu que 28% dos farmacêuticos entrevistados apresentaram conhecimento insuficiente sobre a legislação, 50% conhecimento regular e apenas 22% tinham um bom conhecimento das mesmas. O número de código da DCB incorreto ou desatualizado são exemplos de erros encontrados nesses documentos. Verifica-se também que embora sem interferir nos cálculos, as informações referentes à apresentação da especialidade são importantes, pois os lançamentos incompletos podem prejudicar a rastreabilidade dos medicamentos genéricos no caso da apresentação ser fabricada por mais de uma indústria farmacêutica.

Sobre os lançamentos de valores referentes às perdas nos balanços de substâncias entendemos que deveriam ser subtraídos do valor de consumo informado, pois não foram processados como medicamento e, portanto não foram consumidos como tal. Várias etapas do processo magistral são passíveis de registros referentes a perdas de substância. Como exemplo, podemos citar as diferenças de peso no recebimento da matéria-prima, a perda durante as operações de pesagem, perdas para retirada de amostra para o controle de qualidade, erros de formulação e acidentes durante a manipulação da preparação. Todos são aceitáveis desde que justificados. A perda no processo, principalmente durante a pesagem é classicamente reconhecida pela literatura farmacotécnica e considerável quando acumulada após sucessivas operações realizadas. É mais significativa quando a quantidade da substância em estoque é pequena (perda do mazindol que é adquirido pelas farmácias em pequenas quantidades). Com exceção da farmácia B, que registrou perdas de mazindol e de cloridrato de anfepramona, as demais farmácias magistrais não registraram valores de perda. Seria necessário fazer uma avaliação mais criteriosa sobre o assunto para discutir sua relevância e para estabelecer os valores aceitáveis de perdas em processo registradas nos balanços de substâncias.

### 5.1.3 Comparação de consumo

As diferenças de consumo observadas entre os grupos analisados são altamente expressivas. Se compararmos os valores encontrados nos balanços de substâncias

apresentados pelas 4 farmácias que manipularam as preparações magistrais com os valores registrados nos balanços de medicamentos apresentados pelos 30 estabelecimentos que comercializaram as especialidades farmacêuticas veremos que os das farmácias magistrais foram cerca de 26 vezes maiores para o cloridrato de anfepramona (3,36 DDD/1000 habitantes/dia x 0,13 DDD/1000 habitantes/dia ) e de cerca de 14 vezes para o cloridrato de femproporex (5,45 DDD/1000 habitantes/dia x 0,38 DDD/mil habitantes/dia ). Constatou-se também que para o mazindol em ambos os grupos foram registrados valores muito menores de consumo e que para as especialidades não foi possível fazer o cálculo na unidade de medida utilizada, pois o valor registrado era insuficiente (0,57 DDD/1000 habitantes/dia para preparações magistrais e 290 mg para as especialidades).

Prevalências de consumo no comércio varejista de medicamentos foram avaliadas por outros autores em outros períodos e em diversas cidades do Brasil.

O estudo retrospectivo realizado por NAPPO (1992) já citado anteriormente, avaliou o consumo de cloridrato de anfepramona, cloridrato de femproporex, mazindol e de fenfluramina em 1988 e 1989. Foram comparados no mercado nacional o consumo registrado pelas farmácias que manipularam preparações magistrais com os registros apresentados pelas indústrias que fabricaram as especialidades farmacêuticas. A autora também utilizou como fonte de dados os balanços de substâncias e os resultados foram expressos em valores de DDD/1000 habitantes/dia. No estudo observou-se também uma expressiva contribuição do setor magistral no consumo dessas substâncias. Em 1988, as farmácias consumiram 68,6% (3,16 DDD/1000 habitantes/dia) e as indústrias 31,4% (1,44 DDD/1000 habitantes/dia) em relação ao total das substâncias mencionadas. Em 1989, a situação se inverteu e as indústrias foram responsáveis por 60,6% (4,02 DDD/1000 habitantes/dia) do total consumido e as farmácias por 39,4% (2,61 DDD/1000 habitantes/dia). Ainda que menor em 1989, o consumo foi considerado alto diante do pequeno número de estabelecimentos existentes no país (224 farmácias em 1989), pois a produção oriunda das indústrias nesse ano “teria teoricamente abastecido um mercado de aproximadamente 40000 farmácias comuns”. Entretanto algumas diferenças foram observadas quanto às prevalências das substâncias quando comparadas às que encontramos em estudos mais recentes. No estudo de NAPPO (1992) o mazindol aparece como a substância mais consumida pelas farmácias em 1988 e o cloridrato de femproporex, em 1989. Para as indústrias o cloridrato de anfepramona foi o mais consumido em 1988 e o mazindol em 1989.

Para NOTO et. al. (2002), no estudo realizado em 1999 em colaboração com os Órgãos de Vigilância Sanitária, envolvendo 108.215 prescrições procedentes de farmácias com manipulação, drogarias, postos públicos e hospitais de duas cidades do estado de São Paulo (aproximadamente 450 000 habitantes) a predominância de consumo pelas farmácias ainda se repetia. Esses autores concluíram que cerca de 95% das prescrições (25.489 prescrições) se referiam aos anorexígenos, dietilpropiona (cloridrato de anfepramona), femproporex e mazindol aviadas por farmácias magistrais e as restantes 1438 correspondiam às dispensadas em drogarias (apenas 3 foram dispensadas em hospitais). Os autores também verificaram que o número de farmácias magistrais analisadas no estudo (n=6) movimentou mais prescrições que as drogarias (n=49).

Dentro dos grupos estudados foram observadas as mesmas tendências em relação às substâncias comercializadas. Ficou evidenciado que o cloridrato de femproporex foi a substância mais consumida nos dois grupos, seguido do cloridrato de anfepramona e do mazindol.

Entre as farmácias magistrais, observamos que também houve predominância de consumo por uma das farmácias. A Farmácia D foi a responsável por 67% da anfepramona, 62% do femproporex e 66% do mazindol comercializado pelo grupo (Figura 1).

No estudo realizado por ANDRADE, ANDRADE, SANTOS (2004) em 753 receitas aviadas em novembro de 2000 com psicotrópicos das Listas C1 e B, em sete farmácias com manipulação de Ribeirão Preto/São Paulo novamente foi verificado que 52,3% das prescrições de substâncias pertenciam à Lista B (psicotrópicos) e continham anorexígenos (femproporex e anfepramona).

O estudo retrospectivo realizado por CARNEIRO, JUNIOR, ACURCIO (2008) na cidade de Belo Horizonte levantou dados sobre consumo de anorexígenos em 168 237 Notificações de Receita B contendo anorexígenos, enviadas à Vigilância Sanitária Municipal por 455 (52,4%) dos 868 estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos existentes na região, incluindo farmácias com manipulação e drogarias. O estudo foi conduzido a partir de uma amostra constituída de 2906 notificações envolvendo 20 farmácias e drogarias das 455 que enviaram as notificações. Durante a análise da documentação apresentada foi constatado que apenas uma farmácia era responsável por 39,8% do total de notificações analisadas na amostra e se tratava de uma farmácia magistral. Quanto à distribuição entre as substâncias no conjunto de

estabelecimentos o estudo também constatou a predominância do femproporex, sendo responsável por 58,9% (1727) das notificações que foram dispensadas. Com anfepramona foram dispensadas 34,2% (955), com mazindol 5,6% (147) e 0,4% se encontravam ilegíveis. Os resultados desse estudo foram expressos em DDD/1000 habitantes/dia para permitir a comparação dos resultados entre os estabelecimentos (farmácias magistrais e drogarias).

Em outros países da América do Sul como o Chile, segundo BEHAR (2002), entre 1997 e 1998, preparações magistrais também foram responsáveis por 99,6% do consumo de anfepramona e 98,7% de femproporex, através de prescrições lícitas emitidas por médicos não especialistas em obesidade.

Os resultados encontrados nesse estudo também apontam a predominância de consumo de psicotrópicos anorexígenos em prescrições aviadas em farmácias magistrais reproduzindo o que foi observado ao longo das décadas de 80 e 90 e em estudos mais recentes.

Em relação às substâncias, no grupo das farmácias magistrais, com exceção da Farmácia A, que não comercializou o mazindol, as demais comercializaram as três substâncias no período analisado (Tabela 4). O mesmo não ocorreu com as especialidades farmacêuticas, pois, apenas 02 estabelecimentos dentre os 30 analisados comercializaram as três substâncias.

Cabe ressaltar que os estudos comparativos citados, assim como esse, foram realizados ou no mercado nacional ou em cidades onde existe uma grande concentração de farmácias magistrais.

Quando observamos, por exemplo, os resultados apresentados utilizando dados levantados no mês de junho de 2006 em uma rede privada de farmácias envolvendo 49 estabelecimentos da região metropolitana de Belém no estado do Pará, a anfepramona aparece com 64% do total dispensado seguida do mazindol (22%) e do femproporex (14%) (BORGES, 2008).

Esse estudo, embora de caráter local, também acompanha as estatísticas internacionais divulgadas no último Relatório da JIFE (INCB, 2006). De acordo com o relatório, em 2005 a fentermina, substância não comercializada no Brasil foi o psicotrópico anorexígeno mais consumido no mundo (45%), seguida do femproporex (23%), da anfepramona (18%), do mazindol (9%), e em percentuais menores as demais substâncias da Lista IV. Também o mazindol se distancia em termos de consumo da anfepramona e do femproporex.

Algumas observações devem ser feitas em relação à distribuição de consumo entre os grupos analisados.

Os balanços de substâncias e de medicamentos são instrumentos utilizados para monitorar o consumo e auxiliar o controle sanitário de substâncias sob controle especial. Devem fornecer as evidências objetivas que possibilitem visualizar na cadeia produtiva as situações que refletem em prejuízo à saúde pública. Desse modo, as autoridades sanitárias podem identificar e interferir de maneira eficaz nos pontos que representam maior risco. Documentos normativos como balanços, livros de escrituração, notificações de receitas, sistemas de cotas e outros têm esta função: fornecer dados de consumo para controlar ou restringir o uso.

De acordo com a Portaria nº 344/98 apenas os Balanços de Substâncias são enviados à ANVISA e são os utilizados para compor as estatísticas enviadas a JIFE (INCB, 2007) mencionada anteriormente. Os balanços de medicamentos são enviados às Vigilâncias Municipais e Estaduais com a finalidade de acompanhar as atividades do setor e interferir mais rapidamente caso seja detectada alguma irregularidade. Porém, como as ações de fiscalização e controle ainda estão muito concentradas nas Vigilâncias Estaduais, no caso do Rio de Janeiro especificamente, os volumes gerados por esses documentos e o pequeno quadro de funcionários que normalmente caracterizam esses órgãos inviabilizam sua análise.

Portanto é preciso cautela na interpretação desses dados, pois não podem ser generalizados. As diferenças de consumo entre os grupos analisados atingiram valores cerca de 26 vezes superiores para a anfepramona consumida nas farmácias magistrais, 14 vezes para o femproporex, em DDD/1000 habitantes/dia (Tabela 6), e de 128 vezes superiores para o mazindol, quando comparados os valores em miligramas. Quando em estudos comparativos a medida de consumo é realizada através de dados gerados pelo informante, como é o caso da utilização de instrumentos normativos como balanços, os resultados podem aparecer distorcidos. Isso pode se dar em função, por exemplo, de sub-notificações, principalmente quando o informante está no comércio de especialidades farmacêuticas. Segundo a própria Agência reguladora o sistema de escrituração existente apresenta pontos críticos que dificultam o controle dessas substâncias nesse ponto da cadeia do medicamento. Ele é basicamente manual, burocratizado e dificulta o repasse de informações confiáveis e atualizadas (ANVISA, 2007b).

A ANVISA vem colocando em prática novas estratégias com o objetivo de fortalecer a ação de fiscalização dos órgãos sanitários competentes de Estados e Municípios. Iniciou o desenvolvimento do Sistema Nacional para Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) e publicou em 30 de março de 2007 a Resolução –RDC nº 27 com as diretrizes para sua implementação em farmácias e drogarias. O objetivo final do sistema é envolver toda a cadeia do medicamento (produção, distribuição e dispensação), e uma primeira parte já foi regulamentada. Esta Resolução tem como foco principal a comercialização de psicotrópicos anorexígenos utilizados no tratamento da obesidade e as associações irracionais contidas em formulações magistrais aviadas em farmácias. O consumo referente às especialidades vendidas no comércio varejista, que hoje é declarado nos Balanços de Substâncias enviados à ANVISA pelas indústrias farmacêuticas no momento que fabricam esses medicamentos será também monitorado diretamente pela Agência através do controle das Notificações de Receita B2 dispensadas em todos os estabelecimentos do comércio varejista de medicamentos.

#### 5.1.4 Potencial de risco

O Brasil foi considerado o maior consumidor de substâncias anorexígenas e pelo que podemos deduzir tal situação ocorre principalmente por canais lícitos, ou seja, por meio de prescrições médicas.

A obesidade é uma doença crônica que requer um tratamento longo principalmente quando existem riscos suficientemente altos associados a ela. Portanto, a medicação utilizada deve se demonstrar segura e eficaz também por um longo período de tempo. No entanto os ensaios clínicos utilizados para a aprovação do uso de psicotrópicos anorexígenos classicamente utilizados no tratamento da obesidade foram realizados por curto período de tempo, com base em uma teoria equivocada de que o paciente perderia peso e a medicação seria retirada, pois o tratamento seria efetivo.

O que se tem observado na realidade, segundo dados revelados pelos órgãos de controle internacional, é o uso indiscriminado e irracional dessas substâncias e de acordo com CAMARGO et al. (2005) foram relatadas reações adversas importantes e casos fatais ligados ao uso de substâncias psicotrópicas (CAMARGO et. al., 2005).

CARLINI e NAPPO (2003) analisaram 219 casos de notificações de suspeita de reações adversas causadas por medicamentos psicoativos preenchidas por médicos psiquiatras pertencentes à Associação Brasileira de Psiquiatria. Foi estabelecida a

causalidade em 24 casos (associação entre o medicamento e a reação adversa). Desses, 07 casos estavam relacionados ao uso de anorexígenos (femproporex e anfepramona).

Com base nos resultados apresentados no presente estudo (Tabela 8), as farmácias magistrais respondem por 94,8 % do total de psicotrópicos anorexígenos consumidos no município de Nova Friburgo. Portanto esses estabelecimentos passam a exercer um papel preponderante do ponto de vista do acesso a essa classe de medicamentos.

Os balanços de substâncias analisados se referem aos insumos adquiridos durante os anos de 2005 e 2006. Havia registros de aquisição de insumos (matérias-primas) em 6 fornecedores diferentes sendo 4 localizados no estado de São Paulo, 1 no estado do Rio de Janeiro e 1 no estado de Goiás (Quadro 2).

A primeira questão a ser abordada se refere ao processo de aquisição dessas substâncias. Como já foi dito o cloridrato de anfepramona, o cloridrato de femproporex e o mazindol consumidos no mundo são fabricados quase que exclusivamente pelas indústrias farmoquímicas sediadas no Brasil. Segundo a ABQUIF (2009) existem 2 indústrias produzindo cloridrato de anfepramona e cloridrato de femproporex e 1 produzindo mazindol. Esta mesma fonte revela que existem também 2 indústrias produzindo mazindol na Argentina. Estão disponíveis no mercado nacional e são adquiridas por distribuidoras de insumos fracionados para abastecer o mercado das farmácias magistrais. Desse modo, quase toda a aquisição das farmácias ocorre sem interferência das regras impostas ao comércio internacional. No entanto, segundo MATOS, BORSATO e ATTUY (2005) os farmacoquímicos produzidos no Brasil estão sendo vendidos essencialmente para laboratórios nacionais. É possível supor que tanto a manipulação das preparações magistrais quanto a fabricação das especialidades podem ter um ponto de partida comum.

A gerência de insumos da ANVISA relatou que existiam em 2005, vinte (20) empresas fracionadoras de insumos no Brasil (13 no estado de São Paulo, 1 no Rio de Janeiro, 2 em Goiás, 3 no Rio Grande do Sul e 1 em Santa Catarina). Ainda segundo o relatório após inspeção em 100% dessas empresas, apenas 03 encontravam-se em situação satisfatória. Outras cinco tiveram que cumprir exigências e 9 foram interditadas por irregularidades no controle de qualidade. Foi verificado durante as inspeções, que as empresas não possuíam instalações para realizar os testes mínimos de controle de qualidade exigidos na legislação vigente, agravado pelo fato de que estavam liberando para comercialização os lotes de insumos fracionados sem as análises que

comprovassem que o processo de fracionamento não alterou as especificações e a qualidade dos insumos (ANVISA, 2005a).

As indústrias farmoquímicas também fizeram parte do programa de monitoramento iniciado pela ANVISA em 2005. Foram incluídas 18 empresas que se encontravam dentro dos critérios de prioridade adotados pela Agência. Um desses critérios era ser fabricante de substâncias controladas pela Portaria 344/98. Resultado semelhante foi encontrado nas farmoquímicas. Apenas 3 foram consideradas em situação satisfatória. Na opinião dos elaboradores do documento, a situação foi avaliada como preocupante, pois as normas estabelecidas para essas atividades estavam em vigor a mais de dez anos para as farmoquímicas (Portaria 15/95 substituída pela RDC 249/05) e a mais de dois anos para as fracionadoras de insumos (Resolução-RDC ANVISA nº 35/03 revogada pela Resolução-RDC ANVISA nº 204/06).

No estudo de NAPPO (1992), realizado com dados do Ministério da Saúde sobre consumo de psicotrópicos anorexígenos no período de 1987 a 1991, foi observado que o número de farmácias com autorização especial para manipular medicamentos sofreu um aumento de 536% enquanto que o número de indústrias com a mesma atividade praticamente permaneceu inalterado no mesmo período.

Segundo a ANVISA, só no ano de 2005 foram concedidas 397 novas Autorizações Especiais (AE) para farmácias com manipulação (ANVISA, 2005a).

Quando em 1993 o Parecer Técnico do Grupo Assessor do Ministério da Saúde sobre consumo de anorexígenos foi elaborado existiam no Brasil 24 especialidades farmacêuticas com psicotrópicos anorexígenos disponíveis no mercado, produzidas por 13 laboratórios diferentes. A maioria contendo associação com benzodiazepínicos e poucas contendo substâncias com ação serotoninérgica (d-fenfluramina e d,l-fenfluramina) e dopaminérgica. Havia um número maior de registros com o mazindol (10 especialidades com 1,5 e 2 mg/dose associados a 1 ou 2 mg de benzodiazepínico) e em termos de escala de produção, a anfepramona superava os demais (especialidades com 75 mg/dose, todas associadas a 10 mg de benzodiazepínico, com exceção de uma delas). Os dois produtos contendo femproporex (nenhuma apresentação em associação com benzodiazepínicos) eram fabricados na forma de microgrânulos de liberação prolongada. Havia 1 produto registrado com fenfluramina sem associação com benzodiazepínico (BRASIL, 1993).

Nessa época, as farmácias com manipulação eram caracterizadas pela dispensação ditas personalizadas contendo na maioria das vezes nas formulações dois



ou mais anorexígenos, em diferentes dosagens, associados a tranqüilizantes, diuréticos, laxantes, hormônios tireoidianos, vitaminas e outros componentes, todos acondicionados em uma mesma cápsula. Frequentemente a posologia era superior à recomendada e indicada pela literatura especializada.

Atualmente, a situação das especialidades farmacêuticas fabricadas pelas indústrias mudou. Os registros das associações existentes foram cancelados e a fenfluramina e também a dexfenfluramina foram proscritas (BRASIL, 2000a). As especialidades com psicotrópicos anorexígenos estão registradas como monodrogas e segundo o banco de dados da ANVISA existem 13 especialidades farmacêuticas registradas com anfepramona, femproporex e mazindol, em diversas apresentações, incluindo marcas genéricas. No Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2006-2007 (DEF, 2006-2007), aparecem apenas 11 como disponíveis no comércio.

Fora do Brasil foram localizados medicamentos registrados com anfepramona em 21 países (Estados Unidos, México, Canadá, Argentina, Chile, França, Portugal, Espanha, Alemanha, Áustria, Bélgica, Itália, Dinamarca, Suíça, Áustria, Irlanda, Austrália, África do Sul, Nova Zelândia, Tailândia e Hong Kong) (MICROMEDEX, 2009).

Não foram encontrados medicamentos registrados com o femproporex nos Estados Unidos e na maioria dos países das Américas. Na Europa foi encontrado apenas na Espanha e em Portugal. Nas Américas, além do Brasil, é encontrado apenas no México, Chile e Argentina (MICROMEDEX, 2009). Com o mazindol foram encontrados medicamentos registrados nos Estados Unidos, Canadá, México, Argentina Austrália, Itália, Indonésia, Irlanda, Noruega, Israel, Singapura, Japão, Hong Kong, Suíça, Alemanha e África do Sul (MICROMEDEX, 2009).

## 5.2 O perfil das preparações manipuladas

A discussão dos resultados da segunda etapa do estudo se refere ao perfil das preparações aviadas pelas farmácias. Existem poucos estudos específicos sobre o tema que possam ser utilizados como referência na avaliação desses resultados e por isso serão utilizados mais frequentemente, argumentos de ordem legal, com alguma fundamentação na literatura.

Conforme apresentado na primeira etapa os resultados evidenciam a predominância das preparações magistrais sobre a venda de especialidades no comércio varejista de medicamentos do Município.

Através da análise de Notificações de Receita B aviadas no período de outubro a dezembro de 2006 (Tabela 9), confirma-se o observado em relação às substâncias. A maior parte das notificações se refere às receitas aviadas com femproporex (49,9%), seguido da anfepramona (44,00%) e em muito menor número com o mazindol (6,1%).

O estudo revelou que a distribuição de notificações entre as farmácias magistrais foi marcante (Tabela 9). Uma única farmácia aviou 60,5 % (1383 notificações) do total de preparações no período de outubro a dezembro o que corresponderia a aproximadamente 15 prescrições/dia. Estas notificações foram oriundas da Farmácia que também apresentou maior percentual de consumo de psicotrópicos anorexígenos no ano de 2006 (Tabela 4).

NOTO et. al., (2002) também encontraram resultados que demonstram predominância de um estabelecimento no grupo que exerce a mesma atividade. Eles verificaram que das 7.678 prescrições de psicotrópicos anorexígenos atendidas no ano de 1999 (cerca de 30 por dia útil) foram realizadas por um único prescritor e que quase todas foram aviadas pela mesma farmácia.

Outro aspecto observado no estudo diz respeito ao preenchimento da notificação de Receita. Este documento é de fundamental importância na dispensação do medicamento contendo as substâncias relacionadas nessa categoria de controle. Observamos que todas estavam preenchidas manualmente e com o alto percentual de legibilidade para os itens que interessavam aos objetivos da pesquisa.

A notificação deve ser preenchida durante a consulta médica pelo prescritor. Assim como nos Balanços, após datar e assinar esse documento, o profissional prescritor passa a ser o responsável pelo conteúdo das informações prestadas. Supõe-se que para isso deve ter conhecimento da relevância desse ato e esclarecimentos suficientes para fazê-lo. Por outro lado, a farmácia, através do seu profissional habilitado, o farmacêutico, também deve completar as informações que estão sob sua responsabilidade. Desse modo, ambos estariam atendendo às exigências legais e ao mesmo tempo fornecendo dados para serem avaliados, quando necessário.

CAMARGO et. al. (2005), na pesquisa realizada em 13 drogarias da cidade de Salto/SP entre outubro e dezembro de 2002 constataram percentual significativo de Notificações de Receita B procedentes da rede pública e privada com falhas no

preenchimento em campos importantes desse documento. O estudo ressaltou a relevância deste fato, visto que os estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos (farmácias e drogarias) constituem o último elo entre o fabricante e o paciente.

A pesquisa realizada por CALIL (2001) envolvendo 47 psiquiatras em todo o Brasil revelou a insatisfação de 57,5% desses profissionais no que diz respeito à efetividade do receituário no controle do uso de psicofármacos e que 87,2% aceitariam um receituário único e mais simplificado.

O trabalho de BORGES et. al., (2008) já citado anteriormente, também apresentou dados sobre os principais erros encontrados no preenchimento de Notificações de Receita B e constataram que 9,9% das notificações não continham a posologia, 9,4% a dosagem, 3,4%, a identificação do emitente e em 1%, o nome do paciente.

A principal característica evidenciada no presente estudo foi a variedade de doses prescritas e dispensadas (Quadros 3, 4 e 5).

O femproporex foi a substância mais prescrita pelas quatro farmácias (Tabela 9) e as notificações foram preenchidas com 27 doses diferentes, sendo a dose mínima encontrada de 10 mg e a máxima de 35 mg (Quadro 4).

A escolha da melhor opção terapêutica para o paciente é uma prerrogativa do médico, porém existem na legislação sanitária, restrições para o uso dessas substâncias. A associação de anorexígenos entre si e com algumas classes terapêuticas como, por exemplo, antidepressivos, diuréticos, hormônios tireoidianos, são proibidas, inclusive em resoluções do próprio Conselho Federal de Medicina (CFM). No caso da prescrição de anorexígenos controlados pela Portaria 344/98 existem estudos com informações que limitam o seu uso terapêutico em função da eficácia parcial e da pouca segurança no manejo da obesidade (NADVORNY, WANNMACHER, 2004).

Para o femproporex, segundo HOFLING (2003) existem poucos ensaios clínicos realizados que comprovem sua segurança em longo prazo. Os estudos no Brasil foram de curta duração, geralmente de 2 a 3 meses. Verificamos que para esta substância a dose de 30 mg foi a mais prescrita (13,7%) no período de outubro a dezembro de 2006 (Quadro 4) e que ela não está disponível em especialidades encontradas no comércio. Apresentou pequena predominância sobre a dose de 25 mg que foi a segunda mais prescrita (11,7%) e para a qual existem no mercado duas especialidades farmacêuticas

registradas como medicamento similar na forma de cápsula gelatinosa dura com microgrânulos.

Vale lembrar que a especialidade farmacêutica que apresentou maior percentual de venda no ano de 2006 pelos estabelecimentos do comércio varejista de medicamentos (drogarias) foi o medicamento com femproporex na apresentação de 25 mg (Tabela 5).

A anfepramona por sua vez foi prescrita em 50 doses diferentes (Quadro 3). A dose mínima encontrada foi 5 mg e a máxima 100 mg (1 notificação). Os ensaios clínicos citados na literatura pesquisada foram de curto e longo prazo porém não ultrapassando o período de 52 semanas. Nas revisões bibliográficas realizadas por SCOVILLE em 1975 a pedido do FDA, por BRAY e GREENWAY em 1999, por GLAZER em 2001 havia referência a doses de 25 mg de liberação imediata e 75 mg de liberação prolongada. Os ensaios foram na maioria das vezes realizados pelas indústrias farmacêuticas em função dos processos de aprovação de registros para a comercialização em grande escala.

Em pesquisa realizada no banco de dados da ANVISA para obter informações sobre os medicamentos registrados no Brasil foi localizado para a anfepramona um medicamento de referência fabricado em 03 apresentações (25 mg em comprimidos simples, 50 mg em comprimidos revestidos de liberação controlada e 75 mg em comprimidos de liberação prolongada). Existem também outras duas especialidades farmacêuticas registradas como similares com apresentações de 25 mg na forma de comprimidos simples e de 50 mg e 75 mg em comprimidos ou de desintegração lenta ou de liberação prolongada e duas marcas genéricas nas três doses mencionadas.

A anfepramona ocupou a segunda posição em relação ao volume total de prescrições aviadas (44,00%) pelas 4 farmácias (Quadro 9). A dose de 75 mg foi a mais prescrita e apareceu em 7,8% do total de notificações analisadas (Quadro 3). Em seguida, aparece a dose de 50 mg com 5,8% de notificações. As demais doses aparecem em percentual menor distribuídos entre os valores de dose máximos e mínimos já mencionados.

Reportando-se à primeira etapa desse estudo observamos que a especialidade que apresentou maior percentual de venda contendo anfepramona foi comercializada na apresentação de 75 mg na forma de comprimidos de desintegração lenta (Tabela 5). A posologia indicada na literatura para essa apresentação é de uma vez ao dia (MARTINDALE, 2009).

Adicionalmente, no caso específico da anfepramona aviada na farmácia as notificações contendo doses de 75 mg (Quadro 6) apresentaram o maior número de notificações acima da DDR (144 notificações.) com indicação para serem administradas duas vezes ao dia.

O mazindol apresentou um perfil diferente em relação ao total de notificações analisadas. Representou 6,1% das prescrições (Quadro 9) e com tendência semelhante nas estatísticas internacionais de consumo de psicotrópicos (INCB, 2007). Foram encontradas 14 doses diferentes (Quadro 5) na faixa de 0,3 mg (mínima) a 5,0 mg (máxima). Foram localizados no Brasil, 03 especialidades farmacêuticas fabricadas por 3 indústrias, nas doses de 1 mg, 1,5 mg e 2,0 mg na forma de comprimidos simples. A dose mais prescrita (2,0 mg) nas notificações aviadas nas farmácias nesse período está disponível em especialidades farmacêuticas (Tabela 10).

Na revisão bibliográfica dos ensaios clínicos realizada por BRAY e GREENWAY (1999) são relacionados estudos com mazindol em doses de 1,0 mg (1 estudo), 1,5 mg (1 estudo), 2,0 mg (9 estudos) e 3,0 mg (2 estudos). Entretanto no estudo de INOUE et. al., (1992) que avaliou a efetividade do mazindol na supressão de apetite de indivíduos obesos a dose utilizada foi de 0,5 mg/dia.

Em função da dose prescrita, o estudo também a posologia indicada nas notificações, com o objetivo de verificar se as prescrições se mantinham dentro dos limites máximos fixados na Resolução-RDC nº 58/07, atualmente em vigor. Os resultados demonstram que 34,0% das notificações foram aviadas acima das doses diárias máximas fixadas para essas substâncias. O percentual não analisado (1,7%) foi baixo e teve pouco impacto na apresentação desses resultados.

A Portaria 344/98 já fazia uma restrição quanto à dose máxima a ser prescrita, se reportando à literatura oficialmente reconhecida pela autoridade sanitária brasileira, mencionada em um de seus Anexos.

Em 2007, com a publicação da RDC 58, foram fixados valores de DDRs para essas substâncias: 120 mg para a anfepramona, 50 mg para o femproporex e 3 mg para o mazindol (BRASIL, 2007a). O objetivo da agência reguladora foi aprimorar o regime de controle e fiscalização das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, constantes das listas da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, especialmente aquelas relacionadas na Lista B2 (psicotrópicos anorexígenos) (BRASIL, 2007a). Durante o período em que esteve em consulta pública foram enviadas 182 contribuições dentre elas a de médicos especialistas, como endocrinologistas, psiquiatras, psicólogos e

nutricionistas (FERREIRA, 2007). Os valores máximos permitidos para as substâncias estão relacionados a sua utilização exclusivamente para o tratamento da obesidade. Vale lembrar que no caso específico da anfepramona, femproporex e mazindol a maioria dos ensaios clínicos realizados foram conduzidos com essa finalidade e que no Brasil as especialidades farmacêuticas com registro na ANVISA contendo essas substâncias constam como anoréxicos simples.

Os tratamentos farmacológicos recomendados na I Diretriz Brasileira de Diagnóstico para pacientes obesos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et. al.,2003) portadores da Síndrome Metabólica também se referem a doses máximas diárias recomendadas (DDR). Nesse caso para a anfepramona a DDR deve ser de até 100 mg, para o femproporex até 50 mg e para o mazindol 3 mg. A Diretriz também alerta que muitas vezes médicos prescrevem fórmulas contendo doses acima das preconizadas desobedecendo às recomendações de Resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM, 1997).

Cabe destacar, no entanto, que 70,6% das Notificações de Receita B foram aviadas em doses diferentes das encontradas nos medicamentos industrializados. Observa-se ainda que o intervalo entre a dose mínima prescrita e a máxima é bem amplo em todas as substâncias e também o número de doses prescritas nesse intervalo é também muito variado.

Segundo ANSEL, POPOVICH e ALLEN (2000), é difícil determinar quanto e com que frequência deve-se administrar um fármaco para se obter uma resposta terapêutica desejada. A resposta terapêutica a administração de um medicamento está relacionada à concentração da substância no local de ação e a determinação da dose mais segura e eficaz é uma parte considerada crítica em qualquer estudo clínico realizado para aprovação do medicamento. Entretanto observa-se que a maioria das doses prescritas nas notificações aviadas não estão respaldadas nesses estudos.

Quanto a frequência de administração da dose, para ANSEL, POPOVICH e ALLEN (2000), quando a posologia é estabelecida a partir de uma abordagem empírica, infelizmente, faz com que a experiência comece com o primeiro paciente até que finalmente se estabeleça um esquema posológico mais preciso a ser adotado.

Reportando-se aos ensaios clínicos realizados com essas substâncias observa-se que foram administradas ao grupo que recebeu o medicamento, doses fixas e padronizadas, em uma posologia que não ultrapassou as doses máximas recomendadas pela literatura. Como já foi mencionado, as revisões realizadas se referem à

anfepriamo na dose de 25 mg, administrada 3 vezes ao dia e quando utilizaram a dose de 75 mg o medicamento foi administrado uma única vez, por se tratar de forma farmacêutica de liberação prolongada. Quanto ao mazindol, as doses máximas por dia também se mantêm entre 0,5 e 3 mg (BRAY, GREENWAY, 1999; INOUE et. al., 1992). Para o femproporex não foram encontradas referências em ensaios clínicos.

### 5.3 Qualidade de medicamentos

A preparação de medicamentos em farmácias tem sido tema constante de discussão entre profissionais da área de saúde. Discutem-se aspectos relacionados ao risco, competência técnica, ética, relevância, acesso e preço, sob o enfoque custo/benefício da utilização de medicamentos manipulados como opção ao industrializado.

De acordo com RUMEL, NISHIOKA e SANTOS (2006), o preço, influenciado pela qualidade das matérias-primas utilizadas e pelos custos de controle de qualidade (mais altos para as indústrias) é um dos fatores que pode determinar a escolha pelo manipulado. A escolha, no entanto não se limita a esse fator. A diversidade de matérias-primas que podem ser utilizadas nas farmácias sem comprovação científica, a possibilidade de associar princípios ativos no mesmo medicamento, a publicidade feita diretamente com o prescritor induzindo à escolha pelo manipulado, principalmente quando este não tem conhecimento de farmacotécnica, também são considerados fatores importantes. Ainda segundo os autores, no caso do processo de escolha do medicamento dentro da mesma classe terapêutica, o prescritor se baseia na efetividade e não na diferença em eficácia, ou seja, a escolha é baseada em critérios que aumentem a adesão ao tratamento. Citam que se estima que para cada medicamento, em média 30% dos pacientes tratados apresentem efeitos benéficos, 30% não apresentem efeitos benéficos destacáveis, 10% apresentem apenas efeitos colaterais e 30% abandonem o tratamento por falta de efeitos benéficos ou devido a efeitos colaterais. (MAITLAND, BOER, LEUFKENS, apud RUMEL, NISHIOKA E SANTOS, 2006).

As especialidades farmacêuticas que foram comercializadas pelos estabelecimentos foram fabricadas a princípio com base nos Regulamentos Técnicos aplicados às indústrias farmacêuticas. Essas normas, dentre outros requisitos, exigem que matérias-primas e materiais de embalagem sejam avaliados através de testes de identificação, potência, pureza e outros parâmetros de qualidade antes de serem

liberados para uso, independente de ter o seu fornecedor qualificado (BRASIL, 2003). Os medicamentos manipulados pelas farmácias por sua vez foram preparados com base em normas que estabelecem que matérias-primas e materiais de embalagem possam ser liberados com testes mínimos realizados no seu recebimento (características organolépticas, solubilidade, pH, peso, volume, ponto de fusão densidade e avaliação do laudo do fornecedor/fabricante), se o fornecedor estiver qualificado (BRASIL, 2007).

Em relação ao produto final, para a indústria farmacêutica é exigido que antes da liberação dos lotes produzidos, deve ser assegurada, sua conformidade, com as especificações estabelecidas, mediante ensaios laboratoriais (BRASIL, 2003). Para a farmácia é permitida a liberação do medicamento apenas com ensaios mínimos que incluem descrição, aspecto, características organolépticas, pH, peso médio (desvio padrão e coeficiente de variação), peso e volume antes do envase. (BRASIL, 2007).

Nas farmácias, ensaios mais específicos como teor e uniformidade de conteúdo são exigidos para monitoramento do processo, porém devido à peculiaridade do processo magistral permite-se que sejam realizados por amostragem (mensalmente ou trimestralmente) e em sistema de rodízio (BRASIL, 2007).

De modo geral as atividades de controle de qualidade envolvem além de testes físico-químicos outros ensaios que possuem complexidade, especificidade e custos variáveis, dependendo do método empregado (PEZZINI, BAZZO, ZÉTOLA, 2004).

O estudo não tem a pretensão de abordar os aspectos técnicos da preparação de medicamentos em farmácias ou da fabricação dos mesmos pela indústria farmacêutica, tendo em vista a complexidade relativa que envolve ambos os processos de obtenção. Entretanto vale lembrar que algumas formas farmacêuticas sólidas podem ser elaboradas de modo a proporcionar diferentes tempos de liberação do princípio ativo no organismo. O sistema de liberação do princípio ativo na forma farmacêutica é função da tecnologia utilizada. Um dos objetivos da utilização de tecnologias que interferem na velocidade de liberação é diminuir a frequência de administração da dose quando comparado com as formas convencionais. Dependendo do medicamento, pode se refletir em custos menores para o paciente por conta da diminuição da frequência de doses administradas por dia (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000). As especialidades farmacêuticas com cloridrato de anfepramona disponíveis no mercado na dose de 75mg, na forma de comprimidos de liberação prolongada ou desintegração lenta podem não apresentar o mesmo perfil das preparações manipuladas nas farmácias na forma de cápsulas gelatinosas duras. O tipo de documento analisado nesse estudo não possui



informações referentes a processo, até porque não tem essa finalidade, portanto não podemos afirmar para qual sistema de liberação essas formulações foram desenvolvidas. Segundo ANSEL, POPOVICH e ALLEN transformar um fármaco em medicamento envolve várias etapas, dentre elas o desenvolvimento de uma formulação para atender a um perfil desejado para o produto, no que se refere ao sistema de liberação do fármaco, sua biodisponibilidade e eficácia clínica.

## 6. CONCLUSÃO

Quanto ao perfil e as prevalências de consumo do cloridrato de anfepramona, cloridrato de femproporex e mazindol em estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos no município de Nova Friburgo no ano de 2006 podemos concluir que:

1- Sessenta estabelecimentos estavam cadastrados exercendo atividade no comércio varejista de medicamentos no município de Nova Friburgo. Trinta e quatro estabelecimentos (4 farmácias com manipulação e 30 drogas) declararam ter comercializado as substâncias ou as especialidades farmacêuticas com psicotrópicos anorexígenos no ano de 2006 o que representou 56,7% do total de estabelecimentos do Município.

2- Quanto à característica do produto comercializado, 6,7% eram farmácias com manipulação autorizadas a manipular substâncias controladas pela Portaria 344/98. Os demais estabelecimentos (30 drogas) correspondiam a 50% do total e declararam ter vendido medicamentos oriundos da indústria farmacêutica.

3- A substância prevalente foi o cloridrato de femproporex que apresentou um consumo total de 5,83 DDD/1000 habitantes/dia no ano de 2006. A segunda posição foi ocupada pelo cloridrato de anfepramona com 3,49 DDD/1000 habitantes/dia consumidas. Para o mazindol não foi possível expressar os resultados encontrados na unidade de medida utilizada, pois os valores correspondentes apresentados para o consumo na forma de especialidades farmacêuticas não foi suficiente para realizar os cálculos necessários. Entretanto podemos verificar que em valores expressos em miligramas, o consumo foi expressivamente menor.

4- Houve prevalência de consumo de medicamentos manipulados pelas farmácias magistrais em relação às especialidades farmacêuticas. O consumo apresentado pelas 4 farmácias para os 3 anorexígenos foi de 9,38 DDD/1000 habitantes/dia, enquanto o apresentado pelos 30 estabelecimentos que venderam as especialidades com essas substâncias foi de 0,51 DDD/1000 habitantes/dia, sendo que para esses não foi incluído o mazindol.

5- Diferenças de consumo foram também verificadas entre as farmácias magistrais. Uma farmácia foi responsável pelo consumo de 5,97 DDD/1000 habitantes/dia correspondente a 64% do total de consumo declarado pelas farmácias magistrais em relação aos 3 anorexígenos avaliados.

6- Quanto ao perfil das preparações magistrais, o cloridrato de femproporex estava presente em 49,9% das Notificações de Receita B arquivadas nas 4 farmácias e foi a substância mais aviada no período de outubro a dezembro de 2006. A dose de 30 mg de femproporex foi a mais prescrita ocorrendo em 13,7% das notificações analisadas não sendo localizado no Brasil especialidades farmacêuticas registradas nessa dose. Entretanto a dose de 25 mg foi prescrita em 11,6% das notificações aviadas, valor muito próximo da dose mais freqüente e para esta dose existem duas especialidades farmacêuticas registradas no Brasil. Em 19,0% das notificações aviadas com cloridrato de femproporex, a posologia indicada ultrapassou a DDR de 50 mg fixada pela legislação atual RDC 58/07.

O cloridrato de anfepramona ocorreu em 44,0% das notificações com percentual próximo da substância prevalente (cloridrato de femproporex). A dose mais prescrita foi a de 75 mg e apareceu em 7,8% das notificações analisadas, seguida da dose de 50 mg com 5,8%. Para estas doses foram encontradas seis especialidades com 75 mg e duas com 50 mg registradas no Brasil. Embora a dose de 25 mg tenha representado um percentual menor de notificações (1,8%) ela esta presente em cinco especialidades registradas o que faz com que o percentual de notificações contendo cloridrato de anfepramona aviadas nas mesmas doses disponíveis no mercado atinja 15,4%. Em 14,9% das notificações aviadas a posologia indicada ultrapassou a dose máxima diária de 120 mg fixada pela legislação atual.

O mazindol apresentou o menor número de notificações aviadas, expressivamente menores que as duas outras (6,1%). A dose mais prescrita foi a de 2 mg, em 1,7% das notificações, tendo sido encontrada uma especialidade farmacêutica nesta dose. Apresentou também um baixo percentual de notificações acima da DDR fixada na legislação (0,04%).

7- Constatou-se que um alto percentual das notificações (70,6%) foi aviado em doses diferentes das encontradas nas especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado, o que poderia justificar a prevalência de consumo dessas substâncias em farmácias magistrais do município de Nova Friburgo. O aviamento dessas prescrições em doses e quantidades diferenciadas somente é possível por conta das peculiaridades inerentes ao processo magistral. Entretanto seria necessária uma melhor avaliação quanto à distribuição dessas doses nas faixas de

concentração encontradas, ficando como sugestão para estudos futuros sobre este tema.

8- Verificou-se também um baixo percentual de BMPO encontrados nos arquivos do Órgão fiscalizador, representado pelos estabelecimentos que comercializam exclusivamente especialidades farmacêuticas. O fato pode estar relacionado com a não comercialização da substância no período estudado ou apenas ao descumprimento das determinações da legislação vigente.

Embora o estudo tenha sido realizado em um comércio local a metodologia aplicada pode servir para avaliar prevalências de consumo em mercados mais amplos possibilitando o monitoramento quanto ao consumo dessas substâncias por esses dois segmentos (farmácias magistrais e comércio de especialidades). Observa-se também a carência de estudos que abordem aspectos relativos ao perfil do medicamento vendido em farmácias. Esse estudo pode vir a contribuir com informações em relação a este tema.

O estudo foi desenvolvido utilizando como fonte de pesquisa dados fornecidos pelos próprios estabelecimentos. Os resultados podem aparecer distorcidos em função, por exemplo, de sub-notificações, principalmente quando o informante está no comércio de especialidades farmacêuticas.

Os valores utilizados para obtenção dos resultados apresentados se referem ao que foi declarado pelos estabelecimentos como comercializados e podem não corresponder ao que efetivamente foi consumido pelo usuário do medicamento após a aquisição.

## REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Manual de Preenchimento do Balanço de Substâncias Psicoativas e Outras sujeitas a Controle Especial, Brasília, 2003.20p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/controlados/manual\\_bspo.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/controlados/manual_bspo.pdf)>. Acesso em: 15 mai. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/artigos/subsidios.pdf>> Acesso em: 30 set. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Insumos Farmacêuticos Ativos – Relatório de Atividades, jan./out. 2005a. 24p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/inspecao/insumos/relatorio\\_2005.pdf](http://www.anvisa.gov.br/inspecao/insumos/relatorio_2005.pdf)>. Acesso em: 28 abr. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Insumos farmacêuticos. Rev. Saúde Pública, v.40, n.2, p.359-60, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n2/28546.pdf>> . Acesso em: 17 nov. 2007.
- ALLEN, L. V. Compounding around the world. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, Oklahoma, v. 12, n. 2, p. 92, mar-abr. 2008.
- ALVES, G. A. P.; LOPES, M. A. avaliação do consumo de anfepramona nos biênios 2001/2002 e 2005/2006 nas farmácias magistrais localizadas na Asa Sul-Brasília-DF. In 5º CONGRESSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 19., 2007, Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: CRF-rj, 2007. 1 CD.
- ALVIM, M. M. **Vigilância sanitária do comércio varejista de medicamentos do município de Barra Mansa, Estado do Rio de Janeiro: licenciamento, autorização de funcionamento, responsabilidade técnica e suficiência dos quadros funcionais.** Rio de Janeiro, FIOCRUZ, 2004. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro.
- ANDRADE, M. F.; ANDRADE R.C.G.; SANTOS V. Prescrição de Psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v.40, n.4, out./dez. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a04.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2007.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA. **Index de produtos e produtores**, Rio de Janeiro, 2009. p.35, p.37, p.62. Disponível em: <<http://www.abiquif.org.br/publicacoes/index/HTMLs/index.html>> . Acesso em: 19 jan. 2009.
- ASSOCIAÇÃO DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS. Institucional. Associação. Histórico. Disponível em <<http://www.anfarmag.org.br>>. Acesso em: 14 mai. 2007.
- ANSEL, H. C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. JR. Farmacotécnica: **formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000. p.50-115.

ARTERBURN, D. NÖEL, P.H. Obesity. **British Medical Journal**, v.322, p.1406-1409, jun. 2001. Disponível em: <<http://www.bmj.com>>. Acesso em: 26 ago. 2008.

BARCELOS, J. C., BRITO, M. C. M. **Boas práticas de manipulação de medicamentos**. Rio de Janeiro: UFRJ, 1996. Monografia. Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro.

BARONEZA, et. al. Avaliação toxicológica e reprodutiva de camundongos machos adultos tratados com femproporex. **Acta. Sci. Health Sci.**, Maringá, 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/1089/534>>. Acesso em: 18 out. 2008.

BARROS, J. A. C. Políticas Farmacêuticas: a serviço dos interesses as Saúde. 1ed. Brasília: UNESCO, 2004. p.24.

BEHAR, R. Anorexígenos: indicaciones e interacciones. **Revista Chilena de neuro-psiquiatria.**, Santiago, Chile, v.40, n.2, p., abr.2002. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0717-92272002000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0717-92272002000200003&script=sci_arttext)>. Acesso em: 18 out. 2007.

BONFIM, J. R. A. **O registro de produtos farmacêuticos novos: critérios para a promoção do uso racional de fármacos no Sistema Único de Saúde**. São Paulo, 2006 Disponível em: <[ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese\\_CCD\\_Bonfim,JR\\_2006.pdf](ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese_CCD_Bonfim,JR_2006.pdf)>. Acesso em: 12 out. 2008.

BORGES, G. P. M. et al. Análises dos receituários de medicamentos psicotrópicos anorexígenos em uma rede privada de farmácia de Belém -Pará. **Infama**, v.20, n.9/10, p.26-30,2008.

BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19/dez. 1973. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16614&word=>>>. Acesso em: 15 set. 2007.

BRASIL. Decreto nº 78 388, de 14 de marco de 1977. Promulga a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas. **Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 25 mar. 1977. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9481>> Acesso em: 15 mai. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Parecer e Recomendações do Grupo de Estudos (GE) Assessor da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) – Medicamentos Anorexígenos. São Paulo, nov. 1993.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 dez. 1998, republicada em 29 jan. 1999. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legis/portaria/index98.htm>>. Acesso em: 15/05/2007.

BRASIL. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a política de Medicamentos. 1998a. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 15 set. 2007.

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=245>>. Acesso em: 18 dez. 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Técnico-Científico do Grupo Assessor de Estudos sobre Medicamentos Anorexígenos. 2000a. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 de jul. 2000. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/anorexigeno.htm>>. Acesso em: 30 set. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. 2000b. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 de abr. 2000 (Republicada em 08/01/2001). Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16678&word=>>>. Acesso em: 30 jan. 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 62, de 3 de julho de 2000. Publica a atualização das Listas de substâncias sujeitas a controle especial (Anexo I) em acordo com o artigo 101 do Regulamento Técnico aprovado pela Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, republicada no Diário Oficial da União de 1º de fevereiro de 1999. 2000c. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 04 jul. 2000. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/med\\_control/fenflura.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/med_control/fenflura.htm)>. Acesso em: 28 abr. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 238, de 27 de dezembro de 2001. Resolução destinada à uniformização dos critérios relativos à Autorização, Renovação, Cancelamento e Alteração da Autorização de Funcionamento dos estabelecimentos de dispensação de medicamentos: farmácias e drogarias. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 mar. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 20 set. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC ANVISA nº 210, de 14 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 14 ago. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 15 out. 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 01 de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. 2005. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 1

ago. 2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word=>>>. Acesso em: 29 dez. 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC ANVISA nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. 2007. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 9 out. 2007. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 22 out. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC ANVISA nº 58, de 05 de setembro de 2007. Dispõe sobre o aperfeiçoamento do consumo e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas e dá outras providências. 2007a. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 6 set. 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/060907\\_3htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2007/060907_3htm)>. Acesso em: 22. out. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. 2007b. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 02 abr. 2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=26280&word=>>>. Acesso em: 8 dez. 2008.

BRAY, G.A. Drug treatment of obesity: don't throw the baby out with the bath water. **The American journal of clinical nutrition**, v.67, 1998. Disponível em: <<http://www.ajcn.org/cgi/reprint/67/1/1>>. Acesso em: 11 nov. 2008.

BRAY, G. A.; GREENWAY, F. L. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. **The Endocrine Society**, v.20, n.6, 1999. Disponível em: <<http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/20/6/805>>. Acesso em: 11 nov. 2008.

CALIL, L.C. Aceitação e credibilidade na eficácia das atuais normas de prescrição para psicofarmacos. **Revista de Pesquisa Clínica**, v, 28, n.5, p.228-232, jul. 2001. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol28/n5/artigos/art228.htm>>. Acesso em: 20 dez. 2008.

CAMARGO, M.D.F. *et al.* Avaliação da adesão às normas da Portaria SVS/MS nº 344/98 utilizando notificações e receitas oriundas da cidade de Salto/SP. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 26, n.2, p. 131-137, 2005. Disponível em: <[http://www.fcfar.unesp.br/revista\\_pdfs/vol26n2/trab8.pdf](http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs/vol26n2/trab8.pdf)> . Acesso em: 15 abr. 2007.

CAPANEMA, L. X. L., PALMEIRA, P. L. F. A Cadeia Farmacêutica e a Política Industrial: uma política de inserção do BNDES. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <<http://www.bndes.gov.br/conhecimento/bnset/set1902.pdf>>. Acesso em: 18 mai. 2007.

CARLINI, E.L.A.; NAPPO, S. A. A farmacovigilância dos medicamentos psicoativos no Brasil. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, vol.25 no.4, out. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462003000400004&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000400004&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 04 set. 2007.



CARNEIRO, M. F. G.; GUERRA JUNIOR, A. A.; ACURCIO, F. A. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.8, p.1763-1772, ago. 2008.

Disponível em: <<http://www.google.com.br/search?hl=pt-BR&q=prescricao+dispensacao+e+regulacao+de+consumo+de+psicotropicos&btnG=Pesquisar&meta=>>>. Acesso em: 22 dez. 2008.

CARVALHO, M.; TULEU, C.; TAYLOR, K. M. G. Practices in Europe. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, Oklahoma, v. 12, n. 2, p. 94-99, mar-abr. 2008.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 1.477, de 11 de julho de 1997. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF**, 16 jul. 1997.

Disponível em:

<[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477\\_1997.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm)>. Acesso em: 18 mai. 2007.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. Estatísticas 2008. Números da farmácia no Brasil, 2007. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/#\[ajax\]pagina&id=138](http://www.cff.org.br/#[ajax]pagina&id=138)>. Acesso em: 8 jan. 2009.

COSTA, E. **Vigilância Sanitária: Proteção e Defesa da Saúde**. 2ed. São Paulo: SOBRAVIME, 2004. p.318-19.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. In: ROZENFELD, S.,org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000. p.15-40.

DAHMS, et. al. Treatment of obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo, and two anorectic drugs. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.31, n.5, p.774-78, 1978. Disponível em: <<http://www.ajcn.org/cgi/reprint/31/5/774>>. Acesso em: 26 ago. 2008.

DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS (DEF 2005—2006). 35 ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2006. 897p.

DUBOC, M. O transporte de medicamento e os imprevistos não descritos em literatura. **Revista de Controle de Contaminação**, v.82, p. 36-37, 10 fev. 2006. Disponível em: <[http://www.pharmaster.com.br/artigos/docs/20080527\\_8631\\_BoasPraticasdeTransporteRCCFev06.pdf](http://www.pharmaster.com.br/artigos/docs/20080527_8631_BoasPraticasdeTransporteRCCFev06.pdf)>. Acesso em: 17 out. 2008.

FERREIRA, E. Mais rigor na prescrição de substâncias anorexígenas. IVFRJ on line, Rio de Janeiro, dez. 2007. Disponível em: <[http://acd.ufrj.br/~ivfrj/ivfonline/edicao\\_0054/anorexigenas.html](http://acd.ufrj.br/~ivfrj/ivfonline/edicao_0054/anorexigenas.html)>. Acesso em: 10 jan. 2009.

GLAZER, G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000.a review of efficacy and safety. **Archives of Internal Medicine**, v. 161, n.15, p.181-24, 2001. Disponível em: <<http://www.archint.ama-assn.org/cgi/content/full/161/15/1814>>. Acesso em: 26 ago. 2008.

GUIMARÃES, C. **Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas.** Ribeirão Preto, 2006.

Disponível em: <[http://www.fcfrp.usp.br/PG-TOX/Dissert\\_Camila\\_Guimares.pdf](http://www.fcfrp.usp.br/PG-TOX/Dissert_Camila_Guimares.pdf)>.

Acesso em: 15 jul. 2006.

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R. J. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** 9.ed. New York: MacGraw-Hill, 1996. cap.10, p.199-248

HOFLING, D. B. Obesidade infantil e tratamento farmacológico. **Revista Oficial da SBME**, n.16, jun. 2003. Disponível em: <<http://www.google.com.br/search?hl=pt-BR&q=obesidade+infantil+e+tratamento+farmacol%C3%B3gico&meta=cr%3DcountryBR>>. Acesso em: 16 out. 2007.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003, 16 dez. 2004. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/english/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=278&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/english/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278&id_pagina=1)>. Acesso em: 17. out. 2007.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Cidades@, Município de Nova Friburgo*, 2007. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> .Acesso em: 17. Out. 2007.

INCB. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances. Statistic for 2005. Scientific Requirements for Substances of Schedules II, III and IV of the Convention on Psychotropic Substances of 1971 (E/INCB/2006/3) New York. United Nations; 2007. Disponível em: <[http://www.unodc.org/brazil/pt/pressrelease\\_20070103.html](http://www.unodc.org/brazil/pt/pressrelease_20070103.html)>. Acesso em: 04/09/2007

INOUE, S. et al. Clinical and basis aspects of an anorexic, manzindol as an antiobesity agent in Japan. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.55, p.1995—2025, 1992.

LEFKOWITZ, R. J.; HOFFMAN, B. B.; TAYLOR, P. Neurotransmission: The anatomic and somatic motor nervous systems. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** 9.ed. New York: MacGraw-Hill, 1996. cap.6, p.105-139.

MAITLAND, Z. van der,; BOER A.; LEUFKENS. G. M. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics, 2000. apud RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.M.S. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de Saúde Pública** v.40, n.5, 2006. p.923. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102006000600024&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000600024&lng=en&nrm=iso)> . Acesso em: 19 out. 2007.

MANCINI, C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.46, n.5, out. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302002000500003&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302002000500003&script=sci_arttext&lng=pt)>. Acesso em: 19 out. 2007.

MATOS, C.; BORSATO, C.; ATTUY, G. Insumo estrangeiro ganha mercado com dólar em baixa. IEDI na Imprensa. 20 jun. 2005. Disponível em: <<http://www.iedi.org.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=77&inford=1280&l=205&tpl=printerview>> . Acesso em: 20 dez. 2008.

MICROMEDEX®. Healthcare Series. Copyright © 1974-2009 Thomson Healthcare MARTINDALE. **The Complete Drug Reference**. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/portugues/index.jsp>>. Acesso em: 22 jan. 2009

NADVORNY, S, WANNMACHER, L. Fármacos em obesidade. In Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ed. Guanabara Koogan, 2004. cap. 68 p.886-894

NAPPO, S.A. Consumo de anorexígenos tipo-anfetamina (dietilpropiona, fenproporex, mazindol) e de fenfluramina no Brasil: prejuízo ou benefício para a saúde. **J. Bras. Psiq.** v. 41, n. 8, set. 1992.

NEVES, J. F., NEVES, M. C. P. Qualidade e sustentabilidade. **Embrapa: Agrobiologia**, doc.115, dez. 2000. Disponível em: <<http://www.cnpab.embrapa.br/publicacoes/download/doc115.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2007.

NOTO, A.R. et al. Análise da prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos em dois municípios do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Psiquiatr.** , v.24, n.2, p.68-73, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v24n2/a06v24n2.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2007.

NUNES, M. A. A. **Prevalência de comportamentos alimentares anormais e práticas inadequadas de controle de peso em mulheres de 12 a 29 anos em Porto Alegre**.1997. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pelotas, Porto Alegre.

PEZZINI, B. R., BAZZO, G. C., ZÉTOLA, M. **Controle de qualidade na farmácia magistral**. ANFARMAG. São Paulo, Books & Papers, n. 51, p. 2-10, out/nov. 2004.

PHARMACIA BRASILEIRA. RDC 33 sob fogo cruzado, v.3, n. 24, p. 13 - 16, jan/fev. 2001.

PINTO, T. J. A.; KANEDO, T. M.; OHARA, M. T. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 2ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap.1 p.3-49.

PONTES JUNIOR, D.M. **A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos**. Rio de Janeiro, 2007, p.39-40. Disponível em: <[http://www.enasp.fiocruz.br/visa/publicacoes/\\_arquivos/DissertacaoDurval.pdf](http://www.enasp.fiocruz.br/visa/publicacoes/_arquivos/DissertacaoDurval.pdf)>. Acesso em: 5 nov. 2007.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4. Ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001. Cap. 8, 116-35p; Cap.28, 386-91p; Cap. 38, 507-10p.

RCP. Royal College of Physicians of London. Anti-obesity drugs. Guidance on appropriate prescribing and management. London: abr. 2003. 21p. (11 St. Andrews Place, London NW1 4LE). Disponível em: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=12>. Acesso em: 18 dez. 2008.

RIBEIRO, P. C. C.; FERREIRA, K. A. Logística e transportes: uma discussão sobre os modais de transporte e o panorama brasileiro. In XXII ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 23., out. 2002. Disponível em: <http://www.google.com.br/search?hl=pt-BR&q=Log%C3%ADstica+e+transportes%3A+uma+discuss%C3%A3o+sobre+os+modais+de+transporte+e+o+panorama+brasileiro&btnG=Pesquisa+Google&meta=&aq=f&oq=>. Acesso em: 17 out. 2008.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.M.S. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de Saúde Pública** v.40, n.5, 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n5/24.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2008.

SAID, D. M. P. Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2004. Disponível em: <http://www.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/includes/Tese%20DUDA.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2008.

SCOVILLE, B. A. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration. apud CHEAH, J, S. Current management of obesity. **Singapore Medical Journal**, v.37, p.229-303, 1995. Disponível em: <http://smj.sma.org.sg/3703/3703ial.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2008.

SEBASTIÃO, P. C. A. **O controle sanitário da importação de substâncias psicotrópicas no Brasil**. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2007. Disponível em: [http://www.unodc.org/pdf/brazil/DISSERT\\_controlesanit%20E1rio.pdf](http://www.unodc.org/pdf/brazil/DISSERT_controlesanit%20E1rio.pdf). Acesso em: 15 mai. 2008.

SILVA, L. R.; VIEIRA, E. M. Conhecimento dos farmacêuticos sobre legislação sanitária e regulamentação da profissão. **Rev. Saúde Pública** v.38 n.3, jun. 2004. Disponível em: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/182.pdf>. Acesso: 15 mai. 2008.

SILVERSTONE, T.; GOODALL, E. Centrally acting anorectic drugs: a clinical perspective. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 211S-214S, 1992. Disponível em: <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/55/1/211S>. Acesso em: 18 nov. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, et. al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.84, n.1, p.3-28, jan. 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066782X2005000700001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2005000700001&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 15 dez. 2008.

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

THOMPSON, J.E. A prática farmacêutica da manipulação de medicamentos. 1ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 1v. cap.11, p.117.

UTRILLA, P. Aspectos farmacológicos de las anfetaminas: pharmacological aspect of amphetamines. **Ars Pharmaceutica**, v. 41, n. 1, p. 67-77, 2000 Disponível em: <<http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/182.pdf>> . Acesso em: 07 dez. 2008.

VAIL, J. Compounding around the world. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, Oklahoma, v. 12, n. 2, p. 104-115, mar-abr. 2008

VIEIRA, S. **Introdução a bioestatística**. 1 ed. Rio de Janeiro: Campus, 1997.1v. p.4.

WORLD Health Organization. Effective Drug Regulation: What can countries do? Geneva: Essential Drugs and other Medicines, 1999 apud BONFIM, J. R. A. **O registro de produtos farmacêuticos novos: critérios para a promoção do uso racional de fármacos no Sistema Único de Saúde**. São Paulo, 2006. p.37. Disponível em: <[ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese\\_CCD\\_Bonfim,JR\\_2006.pdf](ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/teses/Tese_CCD_Bonfim,JR_2006.pdf)>. Acesso em: 12 out. 2008.

WORLD Health Organization. Overweight and obesity. 2003. Disponível em: <<http://www.who.int>> Acessado em 17/10/2007.

WORLD Health Organization. Who European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. 2006. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/obesity>>. Acesso em: 17 out. 2007.

WORLD Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index with defined daily doses (DDDs). 2008. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>> . Acesso em: 18 out. 2008.

ZHAOPING, ET. AL. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. **Annals of Internal Medicine**, v.142, n.7, p.532-546, 5 abr. 2005. Disponível em: <<http://www.annals.org/cgi/content/full/142/7/532>>. Acesso em: 18. nov. 2008.



## ANEXOB

### BSPO – BALANÇO DE SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS E OUTRAS

(Portaria 344/98 – Anexo XX)

BALANÇO COMPLETO - ENTRADA / SAÍDA					
C.N.P.J		Nº DA AUTORIZAÇÃO			
Razão Social _____					
Exercício		Anual		Trimestral: 1º 2º 3º 4º	
<b>DCB</b>	<b>ESTOQUE INICIAL</b>	<b>IMPORTAÇÃO</b>	<b>PRODUÇÃO</b>	<b>AQUISIÇÃO</b>	<b>PERDAS</b>
<b>NOME</b>	<b>VENDA</b>	<b>TRANSFORMAÇÃO</b>	<b>FAB. NÃO PSICOT.</b>	<b>FAB. PSICOT.</b>	<b>EXPORTAÇÃO</b>
<b>UNIDADE DE MEDIDA</b>	<b>ESTOQUE FINAL</b>				
<b>DCB</b>	<b>ESTOQUE INICIAL</b>	<b>IMPORTAÇÃO</b>	<b>PRODUÇÃO</b>	<b>AQUISIÇÃO</b>	<b>PERDAS</b>
<b>NOME</b>	<b>VENDA</b>	<b>TRANSFORMAÇÃO</b>	<b>FAB. NÃO PSICOT.</b>	<b>FAB. PSICOT.</b>	<b>EXPORTAÇÃO</b>
<b>UNIDADE DE MEDIDA</b>	<b>ESTOQUE FINAL</b>				
<b>DCB</b>	<b>ESTOQUE INICIAL</b>	<b>IMPORTAÇÃO</b>	<b>PRODUÇÃO</b>	<b>AQUISIÇÃO</b>	<b>PERDAS</b>
<b>NOME</b>	<b>VENDA</b>	<b>TRANSFORMAÇÃO</b>	<b>FAB. NÃO PSICOT.</b>	<b>FAB. PSICOT.</b>	<b>EXPORTAÇÃO</b>
<b>UNIDADE DE MEDIDA</b>	<b>ESTOQUE FINAL</b>				
<b>DCB</b>	<b>ESTOQUE INICIAL</b>	<b>IMPORTAÇÃO</b>	<b>PRODUÇÃO</b>	<b>AQUISIÇÃO</b>	<b>PERDAS</b>
<b>NOME</b>	<b>VENDA</b>	<b>TRANSFORMAÇÃO</b>	<b>FAB. NÃO PSICOT.</b>	<b>FAB. PSICOT.</b>	<b>EXPORTAÇÃO</b>
<b>UNIDADE DE MEDIDA</b>	<b>ESTOQUE FINAL</b>				

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA INFORMAÇÃO \_\_\_\_\_

Pag. \_\_\_\_





## ANEXO D

### NOTIFICAÇÃO DE RECEITA B

(Portaria 344/98 – Anexo X)

ANEXO X

<b>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</b>		<b>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</b>		<b>Medicamento ou Substância</b>	
UF	NÚMERO	<b>B</b>			
				<b>Quantidade e Forma Farmacéutica</b>	
de de		Paciente:		<b>Dose por Unidade Posológica</b>	
		Endereço:		<b>Posologia</b>	
Assinatura do Emitente					
<b>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</b>			<b>CARIMBO DO FORNECEDOR</b>		
Nome:					
Endereço:					
Telefone:					
Identidade N°: Órgão Emissor:					
Dados da Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC			Nome do Vendedor		
			Data		
			Numeração desta impressão: de a		

# ANEXO E

## NOTIFICAÇÃO DE RECEITA B

(Resolução-RDC ANVISA nº 58/07)

ANEXO E - Modelo de formulário "B2" para substâncias psicotrópicas anorexígenas

<b>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</b> UF <input type="text"/> NÚMERO <input type="text"/> <b>B2</b>  ____ de ____ de ____  _____ Assinatura do Emitente:	<b>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</b>  Paciente: _____  Endereço: _____ _____	<b>MEDICAMENTO OU SUBSTÂNCIA</b>  <b>QUANTIDADE E FORMA FARMACÊUTICA</b>  <b>DOSE POR UNIDADE FISIOLÓGICA</b>  <b>FISIOLÓGICA</b>
<b>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</b> Nome: _____ Endereço: _____ Telefone: _____ Identidade nº: _____ Órgão Expedidor: _____	<b>CARIMBO DO FORNECEDOR</b>  Nome do Vendedor: _____ Data: _____	

Dados da Gráfica: Nome – Endereço Completo – CNPJ

Númeroção desta impressão: de \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_