

ARTIGO

Avaliação da Qualidade da Simvastatina Comercializada por Farmácias de Manipulação em Belo Horizonte/MG

Assessment of the Quality of the Simvastatin Commercialized by Pharmacies of Manipulation from the City of Belo Horizonte/Brazil

Alexandre Soares Leal

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: asleal@cdtn.br

Fernanda Peixoto Sepe Melo

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Belo Horizonte, MG, Brasil

Tatiana Cristina Bomfim Gomes

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Belo Horizonte, MG, Brasil

Amália Soares Santana,
Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Belo Horizonte, MG, Brasil

Luzia Helena da Cunha,
Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Belo Horizonte, MG, Brasil

Mitiko Saiki

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A enorme expansão recente do setor de farmácias magistrais associada aos relatos de desvios na qualidade de medicamentos manipulados, com casos graves, têm sido motivo de atenção por parte dos sistemas de Vigilância Sanitária no País. Com esse objetivo, tem-se buscado um monitoramento mais eficiente do trabalho das farmácias magistrais e dos produtos ofertados à população. Neste trabalho, foram avaliadas amostras de simvastatina comercializadas em cinco diferentes farmácias de Belo Horizonte/MG. Para cada estabelecimento, foram adquiridos via receita médica dois lotes do produto e realizadas as análises de: determinação de peso, identificação e teor de princípio ativo e uniformidade de doses unitárias. Os resultados obtidos expressaram um índice de satisfatoriedade de apenas 30% do total de amostras manipuladas. Foi investigada também, pela técnica de análise por ativação neutrônica, a presença e concentração de impurezas inorgânicas presentes nas amostras. Mesmo em baixas concentrações, a presença de elementos não essenciais, como As, Br e Cr, pode ser prejudicial à saúde humana se consumidos de forma constante durante longo prazo. Esses resultados confirmam a necessidade de ações rápidas e eficientes pelas autoridades sanitárias para garantir a qualidade necessária a esses produtos.

PALAVRAS-CHAVE: Controle de Qualidade; Simvastatina; Boas Práticas de Manipulação; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

The growing expansion of the magistral sector associated with reports of deviations from quality of compounded drugs, with serious cases, has generated a series of efforts by the Health Surveillance in the search for an efficient monitoring of pharmacies and products offered to the population. Thus, the aim of this study was to evaluate the quality of preparations containing simvastatin, manipulated in some pharmacies of Belo Horizonte/MG, after reviewing the health legislation occurred in 2007, through the realization of pharmacopoeic physicochemical analyzes of determination weight, identity and content of active ingredient and uniformity of dosage units. Further, research by neutron activation analysis, the presence and concentration of inorganic impurities in the samples of simvastatin manipulated. The results expressed an index of satisfactoriness of only 30%. This fact confirms the need for fast and efficient acts by public health authorities, and improving processes used in the manipulation within the establishments, to ensure the quality of compounded drugs.

KEYWORDS: Quality Control; Simvastatin; Good Practice of Manipulation; Health Surveillance



Introdução

O setor magistral tem papel social importante na oferta de medicamentos à população. As vantagens do medicamento manipulado são baseadas, principalmente, na possibilidade de personalização da posologia, manipulação de associações medicamentosas, substituição de algum componente da formulação, adequação de preparações para uso pediátrico e manutenção de medicamentos descontinuados por laboratórios, a preços normalmente mais acessíveis que os medicamentos industrializados¹⁻⁴.

O menor preço dos medicamentos manipulados em relação aos industrializados é um atrativo e, muitas vezes, fator determinante na escolha de sua utilização pelos consumidores⁵⁻⁷. Entretanto, a qualidade e a segurança dos medicamentos comercializados devem ser sempre garantidas.

No Brasil, os medicamentos manipulados em farmácias magistrais respondem por cerca de 9% do mercado brasileiro de medicamentos⁸⁻¹⁰. Em outros países, a representatividade dos medicamentos manipulados no mercado farmacêutico é inferior^{11,12}.

O aumento da demanda pela população por medicamentos manipulados resultou no rápido crescimento no número de farmácias magistrais no Brasil: aumento de 350% de 1998 a 2010, passando de 2.100 farmácias, em 1998, para 7.351, em 2010¹³. Essa rápida expansão tem gerado uma série de esforços pela Vigilância Sanitária, na busca do monitoramento com eficácia desses estabelecimentos.

A regulamentação no Brasil das Boas Práticas de Manipulação ocorreu em 2000, com a publicação, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 33. Apesar de ter sido um marco na regulamentação dessa atividade no Brasil, no período de 2000 a 2005 foram relatados 51 casos de gravidade elevada associados ao consumo de medicamentos manipulados, causando 8 óbitos e pelo menos 14 internações hospitalares¹⁴.

Diante dos casos de desvios de qualidade desses produtos e dos óbitos relacionados a esse fato, a Anvisa publicou várias normas, estando vigente a RDC n° 67, de 8 de outubro de 2007, que disciplina sobre as Boas Práticas de Manipulação em farmácias magistrais, com posteriores alterações (RDC n° 87, de 2008, e RDC n° 21, de 2009).

Entretanto, casos relatando erros e irregularidades diversas envolvendo a comercialização de medicamentos manipulados ainda têm ocorrido¹⁷⁻²¹, bem como questões relativas ao controle de qualidade da matéria-prima e produto final e suas consequências, motivo de discussão e investigação^{5,14,22}.

A legislação sanitária vigente no Brasil que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação tem sido motivo de contestação por parte dos órgãos representativos das farmácias de manipulação por ocasionar custos extras, devido ao maior rigor em relação a alguns aspectos, como, por exemplo, as especificações de área física e da qualificação de fornecedores, incluindo a auditoria desses. A legislação também é motivo de questionamento por não determinar a realização de ensaios de controle de qualidade em cada lote manipulado, como os ensaios de

teor e uniformidade de doses unitárias, úteis na verificação da qualidade dos medicamentos²³⁻²⁵.

Uma das questões relativas à qualidade de medicamentos manipulados, evidenciadas em estudos recentes, é a presença de contaminantes inorgânicos incluindo metais²⁷⁻²⁸. Mesmo em baixas concentrações, da ordem de mg/g, a ingestão de elementos não essenciais pode ser prejudicial à saúde se consumidos por longo prazo²⁹⁻³¹. O *Guideline on the specification limits for residues of metals catalysts or metal reagents*³² da EMEA (European Medicine Agency) define limites máximos de concentração aceitáveis para os metais utilizados em reagentes ou catalisadores de processo durante a síntese de substâncias, que podem estar presentes em matérias-primas (ativo ou excipiente) ou em medicamentos, e não fornece qualquer benefício terapêutico ao paciente. Os limites de concentração para cada elemento (ou grupo de elementos) foram estabelecidos com base na dose máxima diária, na duração do tratamento, na via de administração do medicamento e na exposição diária permitida (PDE) – que é a exposição máxima aceitável para um metal, com base no uso crônico que é pouco provável de produzir qualquer efeito adverso à saúde – do resíduo metálico.

O medicamento alvo deste estudo foi a sinvastatina, uma estatina que atua inibindo competitivamente (reversível) a 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que catalisa uma etapa mais precoce e limitante da taxa na biosíntese do colesterol catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico. A sinvastatina é amplamente comercializada; após expiração de sua patente e a consequente redução do custo do fármaco ocorreu aumento de sua prescrição para o tratamento da aterosclerose, sobretudo na forma de cápsulas produzidas em farmácias magistrais³².

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de preparações contendo sinvastatina, manipuladas em cinco farmácias magistrais de Belo Horizonte, Minas Gerais, após a publicação da RDC n° 67/2007, e investigar a presença e concentração de alguns elementos traços nesses medicamentos.

Método

As amostras foram adquiridas utilizando-se receita médica, obtida especialmente para este trabalho, no período de março de 2011 a junho de 2012.

Foram adquiridos dois lotes de sinvastatina de 10 mg em cada uma das cinco farmácias magistrais de cidade de Belo Horizonte localizadas em regiões com diferente perfil socioeconômico.

As análises de controle de qualidade físico-químico foram realizadas no laboratório de controle de qualidade físico-químico do Serviço de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos do Instituto Octávio Magalhães da Fundação Ezequiel Dias (Funed). Já as análises por ativação neutrônica foram realizadas no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN).

Os procedimentos para os ensaios de controle de qualidade físico-químico foram realizados conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010)³³ para o ensaio de determinação

**Tabela 1.** Parâmetros experimentais utilizados na análise por ativação neutrônica realizada pelo IPEN.

Reator /canal de irradiação	IEA-R1
Sistema de espectrometria de raios gama	Detector HPGe (Canberra GC 2018)
Programas de aquisição de dados	Gennie 2000, versão 3.1 (Canberra)
Massa das amostras (mg)	180
n° de amostras analisadas	2
Condições irradiação curta:	
Fluxo térmico (cm ⁻² .s ⁻¹)	6,6 x 10 ¹²
Tempo de irradiação	20 s
Tempo de decaimento	4 min
Condições irradiação longa:	
Fluxo térmico (cm ⁻² .s ⁻¹)	5,0 x 10 ¹²
Tempo de irradiação	16 h

de peso, e de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) 34 (2010)³⁴, para os ensaios de identificação, teor de princípio ativo e uniformidade de doses unitárias. Todas as análises foram realizadas no período de março de 2011 a fevereiro de 2013.

Para a determinação da concentração das impurezas presentes nas amostras foi utilizada a técnica de análise por ativação neutrônica – método paramétrico –, que requer um padrão para cada elemento a ser determinado. A vantagem desta técnica é a possibilidade de determinar vários elementos simultaneamente sem nenhum preparo adicional das amostras. Os parâmetros experimentais utilizados estão descritos na Tabela 1. Na preparação das amostras o conteúdo dos dois frascos de sinvastatina de cada farmácia (A, B, C, D e E) foi homogeneizado e transferido para um frasco de polietileno limpo. Foram pesados aproximadamente 180 mg de cada amostra que foi realizada em duplicata.

Resultados e discussão

Todos os medicamentos amostrados foram satisfatórios quanto à determinação de peso, conforme resultados dispostos na Tabela 2.

A variação verificada entre os pesos médios dos medicamentos manipulados nos cinco estabelecimentos amostrados se deve, possivelmente, às diferenças nas formulações de cada um e/ou às diferenças nas características farmacotécnicas das matérias-primas utilizadas.

Uma vez a formulação padronizada (padronização da formulação de cada produto é requisito da legislação sanitária) em

Tabela 2. Massa das amostras em (mg/cápsula), das farmácias (A, B, C, D e E) e lotes (1 e 2).

Farmácia	Lote 1	Lote 2
A	107,2 ± 1,7	107,8 ± 2,3
B	143,1 ± 1,7	194,0 ± 2,5
C	134,4 ± 1,8	134,2 ± 1,2
D	120,9 ± 2,3	115,0 ± 2,3
E	143,2 ± 2,6	123,9 ± 2,5

Tabela 3. Teor de princípio ativo em % do valor declarado, das farmácias (A, B, C, D e E) e lotes (1 e 2).

Farmácia	Lote 1	Lote 2
A	93,0	96,0
B	109,5	108,5
C	82,6 ^(l)	87,4 ^(l)
D	95,8	84,4 ^(l)
E	85,7 ^(l)	91,3

(l) Amostra insatisfatória.

um dado estabelecimento, seria esperado que os pesos médios de diferentes lotes de um mesmo produto fossem semelhantes dentro de uma faixa pequena de variação. Pelos resultados obtidos para os dois lotes analisados de sinvastatina de cada uma das cinco farmácias, observa-se que o peso médio obtido para o segundo lote de sinvastatina do estabelecimento “B” é cerca de 36% maior que o do primeiro lote, e o peso médio do segundo lote do estabelecimento “E” é cerca de 14% menor que o do primeiro, o que pode ser indicativo de ausência de padronização da formulação nesses estabelecimentos. Nos demais estabelecimentos, a variação do peso médio do segundo lote de sinvastatina em relação ao primeiro analisado foi inferior a 1% para os estabelecimentos “A” e “C” e inferior a 5% para o “D”.

Todas as amostras analisadas foram satisfatórias quanto à identificação de princípio ativo, conforme método cromatográfico (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) estabelecido na USP 34.

De acordo com a Tabela 3, das dez amostras analisadas quanto a teor de ativo, quatro foram insatisfatórias: duas da farmácia “C”, uma da farmácia “D” e outra da farmácia “E”.

Todas as amostras insatisfatórias para o ensaio de teor apresentaram concentrações de princípio ativo abaixo do limite especificado na farmacopeia (90%-110% do valor rotulado). Os fatores que podem conduzir a desvios de qualidade, com teor abaixo ou acima das especificações, estão, na maioria das vezes, relacionados a erro na pesagem da substância ativa.

Pode ser observado na Tabela 4 que, das dez amostras analisadas, sete foram reprovadas no ensaio de uniformidade de doses unitárias (uniformidade de conteúdo), sendo aprovadas apenas as duas amostras da farmácia A e a amostra do lote 1 da farmácia B. As amostras insatisfatórias no ensaio de teor também foram insatisfatórias no ensaio de uniformidade de doses unitárias, tendo havido ainda amostras satisfatórias em teor que foram insatisfatórias na uniformidade de doses unitárias.

Tabela 4. Uniformidade de doses unitárias em valor de aceitação (%) das farmácias (A, B, C, D e E) e lotes (1 e 2).

Farmácia	Lote 1	Lote 2
A	11,0	12,7
B	11,9	16,1 ^(l)
C	41,2 ^(l)	21,2 ^(l)
D	20,5 ^(l)	36,8 ^(l)
E	17,4 ^(l)	43,7 ^(l)

(l) Amostra insatisfatória.



O ensaio de teor é realizado com um total de dez cápsulas, enquanto no ensaio de uniformidade de conteúdo cada cápsula é analisada individualmente (até 30 cápsulas são analisadas) quanto ao quantitativo de ativo. Assim, o ensaio de uniformidade de conteúdo é um dos ensaios que mais bem avalia as condições em que foi realizado o processo de manipulação⁹.

As formulações analisadas apresentaram uma distribuição heterogênea do princípio ativo em cada dose unitária do mesmo frasco, confirmando estudos anteriores de outras formulações manipuladas em farmácias magistrais, que demonstraram a não adequação de medicamentos manipulados em farmácias quanto à uniformidade de doses unitárias, ainda que tivessem sido aprovadas em ensaios de peso médio (determinação de peso)^{9,10,32,35,36}.

A utilização de medicamentos que não possuem uniformidade nas doses contidas em cada unidade farmacêutica, no caso, em cada cápsula, pode ter como consequência a falta de efetividade do medicamento e/ou intoxicação medicamentosa, com eventos adversos à saúde do paciente.

Quanto aos resultados da análise por ativação neutrônica, descritos na Tabela 5, pode ser ressaltado que maior concentração de elementos como Cl, Ca, Fe, Mg, Na é esperada em medicamentos por serem frequentemente componentes de excipientes²⁷. Já impurezas como As, Br, Cr, Mn e Zn encontrados em menores concentrações nas amostras são, provavelmente, originados dos processos de produção e manipulação da matéria-prima, ou ainda derivados da manipulação dos materiais utilizados durante a preparação dos medicamentos.

Pode ser observado na Tabela 6 que a concentração dos elementos Cr, Mn, Fe e Zn está dentro do limite especificado pelo EMEA³².

Todavia, deve ser considerado que há outras fontes de ingestão desses elementos, que não por utilização de medicamentos, como pelo ar, água, alimentos e outros. Dessa forma, ainda que os elementos detectados/quantificados neste estudo estejam em baixas concentrações, a possibilidade de trazerem prejuízos à saúde do paciente não pode ser descartada.

Conclusão

Os resultados obtidos das amostras de sinvastatina analisadas dos estabelecimentos "A", "B", "C", "D" e "E" confirmam

Tabela 6. Comparação da concentrações em ppm (para os maiores valores encontrados na Tabela 5) e com o especificado pelo EMEA³².

Elemento	Sinvastatina*	Esp. EMEA
Cr	0,764	25
Zn	0,83	1.300
Fe	210,2	1.300
Mn	3,27	250

a preocupação sobre a qualidade dos medicamentos manipulados, mesmo após a publicação da legislação sanitária referente às Boas Práticas de Manipulação, em 2007.

Para melhorias no processo de manipulação e na qualidade dos produtos ofertados é essencial uma cultura de qualidade por parte dos profissionais farmacêuticos e de todos os envolvidos na manipulação e dispensação dos produtos (treinamentos devem ser realizados periodicamente para tanto). Dessa forma, fica o alerta quanto à necessidade de conscientização e melhor capacitação dos profissionais farmacêuticos, inclusive durante a graduação, sobre conceitos/cultura de qualidade, boas práticas e legislação sanitária.

A legislação sanitária, por sua vez, deve ser repensada, de forma a ser condizente com o amadurecimento do setor magistral. As análises definidas pela legislação vigente para preparações magistrais e oficiais sólidas (descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio) permitem conclusões limitadas quanto à qualidade das preparações, por não atestarem quanto à homogeneidade do princípio ativo no medicamento, de forma direta, mas apenas quanto à uniformidade do preenchimento das cápsulas.

Assim, há a possibilidade de os critérios de aceitação farmacopeicos de peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação serem atendidos e haver não conformidade quanto ao teste de doseamento de ativo (teor) e uniformidade de conteúdo²⁴, como demonstrado neste estudo. Ou seja, um medicamento que não possui o quantitativo especificado de princípio ativo pode ser liberado para consumo.

As análises por ativação neutrônica realizadas nas amostras dos medicamentos manipulados detectaram e quantifi-

Tabela 5. Concentração elementar em ($\mu\text{g/g}$) para amostras das farmácias (A, B, C, D e E).

Elemento	Farmácia				
	A	B	C	D	E
As	< 0,019	0,048 \pm 0,003	< 0,019	< 0,019	< 0,019
Br	0,455 \pm 0,072	5,21 \pm 0,02	0,142 \pm 0,002	0,48 \pm 0,03	0,368 \pm 0,007
Ca	79,2 \pm 6,5	118,6 \pm 8,4	106,7 \pm 6,3	82,7 \pm 7,1	78,8 \pm 5,0
Cl	1075 \pm 47	85,4 \pm 11,4	126,1 \pm 9,5	3835 \pm 100	45,9 \pm 4,1
Cr	0,082 \pm 0,004	0,76 \pm 0,01	0,063 \pm 0,003	0,14 \pm 0,01	0,26 \pm 0,01
Fe	< 1,34	210,2 \pm 1,6	< 1,34	< 1,34	6,41 \pm 0,54
Mg	107 \pm 19	14233 \pm 311	< 183	< 183	< 183
Mn	< 0,63	3,27 \pm 0,35	< 0,63	< 0,63	0,13 \pm 0,02
Na	794,3 \pm 8,0	679,9 \pm 11,8	7,4 \pm 0,7	6739 \pm 78	72,1 \pm 1,5
Zn	0,58 \pm 0,01	0,83 \pm 0,02	0,25 \pm 0,01	0,33 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01



caram alguns elementos químicos; ainda que em baixas concentrações, reforça-se a hipótese de que esses elementos não são controlados pelo sistema de qualidade e sugere-se que o controle de qualidade quanto à pureza dos insumos e medicamentos seja aprimorado.

Em conclusão, os resultados aqui apresentados confirmam a necessidade de ações rápidas e eficientes pelas autoridades do sistema público de saúde para possibilitar a garantia da qualidade dos medicamentos manipulados, valendo ressaltar que a farmácia magistral tem papel social importante, permitindo obtenção de medicamentos não disponíveis industrialmente.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES e a CNEN pelo auxílio financeiro.

Referências

1. Marinho FDM, Zanon JCC, Sakurai E, Reis IA, Lima AA, Soares CDV. Quality evaluation of simvastatin compounded capsules. *Braz J Pharm Sci* 2011;47(3):495-502.
2. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: estado atual e perspectivas futuras. *Arq Med* 2008;22(2/3):75-84.
3. Bertollo GM. *O processo magistral em farmácias do Estado do Espírito Santo* [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG; 2008.
4. Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública* 2006;40(5):921-7.
5. Ferreira AO. *Guia prático da farmácia magistral*. 3ª. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2008. v. 1.
6. Szatkowski LTD, Oliveira CL. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. *Infarma* 2004;16(1-2):77-80.
7. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. *Pró-genéricos* [Internet]. São Paulo; 2011 [acessado 2011 Set 17]. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/jornal/coletiva.pdf>
8. Cabral Filho AM. *Manipulados com mais qualidade* [Internet]. São Paulo; 2005. [acessado 2005 Out 22]. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br>
9. Pissato S, Prado JN, Morais EC, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. *Lat Am J Pharm* 2006;25(4):550-4.
10. Silva LCV, Ribeiro PRS, Carvalho GGC. Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Cienc Cult* 2011;7(1):39-49.
11. Zaida AN, Al-Ramahib R, Shahedc Q, Salehc B, Elarajb, J. Determinants and frequency of pharmaceutical compounding in pharmacy practice in Palestine. *Int J Pharm Pract* 2012;20:9-14.
12. Buurma H, de Smet PA, van den Hoff OP, Sysling H, Stori-mans M, Egberts AC. Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies. *Int J Clin Pharm* 2003; 25(6):280-87.
13. Conselho Federal de Farmácia. Estabelecimentos farmacêuticos [Internet]. [acessado 2011 Out 10] Brasília; 2011. Disponível em: <http://www.cff.org.br/pagina.php?id=138&menu=16&titulo=Estabelecimentos+farmac%C3%AAuticos+no+Brasil>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manipulação segura: farmácias magistrais terão novas regras. *Bol inform Anvisa* [periódico na internet]. 2005 jun [acessado 2011 Out 10]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/56_05.pdf
15. Sinato A, Nomura R. Farmácia assume culpa por contaminação que causou doping de Cielo. *UOL* [periódico na internet] 2011 jul 01 [acessado 2011 Out 10]. Disponível em: <http://esporte.uol.com.br/natacao/ultimas-noticias/2011/07/01/farmacia-assumeculpa-por-contaminacao-que-causou-doping-de-cesar-cielo.htm>
16. Rosa D. Remédio pode ter matado duas pessoas em Corupá, Norte de SC. *A Notícia* [periódico na internet] 2011;22 out [acesso 2011 out 10]. Disponível em: <http://www.clicrbs.com.br/anoticia/jsp/default.jsp?uf=2&local=18§ion=Geral&newsID=a3497429.xml>
17. Rede Globo de Televisão. *Fantástico denuncia esquema entre médicos e farmácias* [Internet]. Rio de Janeiro; 2010 [acessado 2011 Out 01]. Disponível em: <http://tinyurl.com/y6p6eud>
18. Rede Globo de Televisão. *Autoridades fiscalizam farmácias que pagam comissões a médicos* [Internet]. Rio de Janeiro; 2010 [acessado 2011 out 01]. Disponível em: <http://tinyurl.com/7o7nph9>
19. Rede Globo de Televisão. *Fantástico mostra os perigos de remédios para emagrecer* [Internet]. Rio de Janeiro; 2010 [acessado 2011 Out 01]. Disponível em: <http://tinyurl.com/2c9yg9m>
20. R7 Notícias. *Remédio suspeito de matar dez pessoas foi preparado com substância errada, aponta laudo: análise foi feita em amostras apreendidas pela Vigilância Sanitária Estadual* [Internet]. 2011 [acessado 2012 Jun 12]. Disponível em: <http://noticias.r7.com/saude/noticias/laudo-aponta-que-remedio-foi-preparado-com-substancia-errada-20111222.html>
21. Teófilo Otoni Notícias. *Funed libera laudos de exames do Secnidazol* [Internet]. 2012 [acessado 2012 Jun 12]. Disponível em: http://www.tonoticias.jor.br/?secao=ler_noticia&ID=8313
22. Silva RF. *Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação* [dissertação de mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2007.
23. Braga GK. *Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácias comunitárias e o papel das boas práticas de Manipulação no controle desses riscos* [tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP; 2009.



24. Almeida ML, Filho APN. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. *Rev Bras Farm* 2010;91(3):119-22.
25. Escola Nacional de Saúde Pública. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Fármacos manipulados têm sido consumidos cada vez mais* [Internet]. Rio de Janeiro; 2011[acessado 2011Out 10]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos.htm>
26. Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT. *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. São Paulo: Atheneu; 2000.
27. Leal AS, Menezes MABC, Vermaercke P, Sneyers L, Jensen C. Investigation of chemical impurities in formulations, phytotherapics and polyvitaminic medicines by k0-instrumental neutron activation analysis. *Nucl Instrum Meth A* 2006;564:729-32.
28. Leal AS, Menezes MABC, Vermaercke P, Sneyers L, Jensen C. A comparative neutron activation analysis study of common generic manipulated and reference medicines commercialized in Brazil. *Appl Radiat Isotopes* 2008;66:1307-12.
29. Fergusson JE. *The heavy elements: Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*. Pergamon: Oxford; 1990.
30. World Health Organization. *The Pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experience* [Internet]. Geneva; 2012[acessado 2010 Mar 05]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/
31. Remington JP, Gennaro AR. *The science and practice of pharmacy*. 20ª ed. Philadelphia: Philadelphia College of Pharmacy and Science; 2000.
32. European Medicines Agency. *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*. London; 2008[acessado 2013 Mar 15]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf
33. Markman BEO, Rosa PCP, Koschtschak MRW. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. *Rev Saude Publica* 2010;44(6):1055-62.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopéia Brasileira, 5. ed. e dá outras providências [lei na internet]. *Diário Oficial da União* 2010[acessado 2011 maio 02];23 nov;Seção 1. Disponível em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=80&data=24/11/2010>
35. United States Pharmacopeial Convention. *The United States pharmacopeia. The national formulary*. 34ª ed. NF 29. Rockville; 2010.
36. Baracat MM, Montanher CLS, Kubacki AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC et al. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. *Lat Am J Pharm* 2009;28(3):427-32.
37. Meneghini LZI, Adams AIH. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. *Rev Bras Farm* 2007;88(2):67-70.

Data de recebimento: 13/09/2013

Data de aceite: 04/02/2014