

# Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4

## Detection of quality deviations in compounded formulation: acetic acid solution, ketoconazole syrup and T4 thyroid hormone capsules

### RESUMO

Fernanda Fernandes Farias<sup>1\*</sup>

Helena Miyoco Yano<sup>1</sup>

Eliana Della Coletta Yudice<sup>II</sup>

Marcos Paulo Guilherme<sup>1</sup>

Valéria Adriana Pereira Martins<sup>1</sup>

Luz Marina Trujillo<sup>1</sup>

Maria Cristina Santa Bárbara<sup>1</sup>

Blanca Elena Ortega Markman<sup>1</sup>

**Introdução:** Doses incorretas do ativo nas preparações magistrais configuram erros comuns na manipulação, podendo ocasionar agravos à saúde do paciente, refletindo possível ausência das Boas Práticas de Manipulação (BPM). **Objetivo:** Relatar desvios de qualidade nos medicamentos solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de T4. **Método:** Identificação por reações químicas e por CLAE, teor por titulação e CLAE, pH por potenciometria. **Resultados:** Identificação positiva, para ácido acético com teor de 98,20% compatível com ácido acético glacial, em desacordo com a prescrição de solução a 5%. O teor de cetoconazol de 16,20 mg/mL encontrado no xarope corresponde a 81,00% do declarado, com especificação mínima de 90,00%; pH 8,0; identificação positiva para tensoativo aniônico componente saponáceo, no xarope. Os resultados encontrados: cápsulas de T4 de 25 µg foi de 177,70 µg e as de 200 µg foi de 174,44 µg, correspondendo a 710,96% e 87,22% do teor declarado, respectivamente, em desacordo com a especificação de 90,00% a 110,00%. **Conclusões:** O trabalho ilustrou a detecção de desvios de qualidade em medicamentos manipulados de diferentes farmácias, decorrentes de erros farmacotécnicos, ausência de controle de qualidade e falta de implementação das BPM. A frequente fiscalização previne riscos sanitários à população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Medicamentos Manipulados; Risco Sanitário; Desvios da Qualidade; Saúde Pública

### ABSTRACT

**Introduction:** Incorrect doses of the active ingredient in compounding formulations make up common errors in the manipulation, which can cause harm to the patient's health, reflecting the possible absence of Good Handling Practices (GHP). **Objective:** To report quality deviations in the medicines acetic acid solution, ketoconazole syrup and T4 capsules. **Method:** Identification by chemical reactions and by HPLC, content by titration and HPLC, pH by potentiometry. **Results:** Positive identification for acetic acid with 98.20% content compatible with glacial acetic acid, in disagreement with the prescription of 5% solution. The ketoconazole content of 16.20 mg/mL found in the syrup corresponds to 81.00% of the declared, the minimum specification is 90.00%; pH 8.0; positive identification for anionic surfactant component in the syrup. The results found were: 25 µg T4 capsules were 177.70 µg and for the 200 µg capsules it was 174.44 µg, corresponding to 710.96% and 87.22% of the declared content, respectively, in disagreement with specification 90.00% and 110.00%. **Conclusions:** The study illustrated the detection of quality deviations in manipulated drugs from different pharmacies, due to pharmacotechnical misconceptions, lack of quality control and lack of GHP implementation. Frequent inspection prevents health risks to the population.

<sup>I</sup> Centro de Medicamentos, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Centro de Laboratório Regional - Santo André, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brasil

\* E-mail: [farmafernanda@gmail.com](mailto:farmafernanda@gmail.com)

Recebido: 19 fev 2018

Aprovado: 02 jul 2018

**KEYWORDS:** Compounding Formulations; Health Surveillance; Pharmaceutical Assistance; Public Health



## INTRODUÇÃO

A farmácia magistral é um estabelecimento de saúde pública que tem por objetivo manipular prescrições médicas individualizadas. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estabeleceu as Boas Práticas de Manipulação (BPM) que obrigam aos estabelecimentos o seguimento de procedimentos operacionais padrões (POP), a utilização de matérias-primas de fornecedores qualificados e o controle de qualidade interno da manipulação<sup>1</sup>.

Geralmente os medicamentos manipulados apresentam um custo menor quando comparados aos medicamentos industrializados, um dos fatos que promoveu uma crescente comercialização destes medicamentos no Brasil e no mundo. Além disso, são preparações individualizadas de acordo com a prescrição médica, sendo a principal característica magistral o atendimento às necessidades individuais do paciente, considerando o risco/benefício<sup>2</sup>.

Um estudo realizado pelo Conselho Federal de Farmácia em 2016, já constatava mais de oito mil farmácias de manipulação com cerca de 60 milhões de receitas manipuladas anualmente<sup>3,4</sup>. Entretanto, de acordo com a literatura, a segurança e eficácia clínica destes medicamentos muitas vezes deixaram a desejar, por não serem passíveis de análises de controle de qualidade conforme os medicamentos industrializados, para os quais são utilizadas técnicas analíticas destrutivas para a determinação de ensaios como identificação, teor, uniformidade de doses unitárias, dissolução, entre outros, durante e após sua manufatura<sup>1</sup>.

A constatação de doses incorretas da substância ativa no aviamento de preparações magistrais é um dos erros mais comuns na manipulação e ocasionam sérios agravos à saúde do paciente, este fato reflete a ausência do estabelecimento das BPM segundo a RDC n° 67/2007<sup>1</sup>.

Existem vários relatos na literatura sobre erros na manipulação de medicamentos, os quais provocaram problemas de saúde aos usuários, como o episódio em Brasília em 2003, com cápsulas de clonidina manipuladas. Estas continham uma dose cem vezes maior do que o declarado no rótulo, fato que resultou em intoxicação e morte do usuário, por ser um fármaco de baixo índice terapêutico e alta potência<sup>5</sup>.

Em Santa Catarina foi realizado um estudo da avaliação da conformidade de cápsulas de captopril de 25 mg manipuladas por quatro farmácias diferentes. Duas amostras apresentaram resultado insatisfatório para o peso médio do conteúdo das cápsulas, provavelmente por problemas no encapsulamento, e este fato pode interferir na dose terapêutica<sup>6</sup>.

Em 2007 em São Paulo, nos estudos realizados por Markman et al.<sup>7</sup>, em matérias-primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoidianos (T3 e T4) com queixas técnicas procedentes de vários estados da federação, foram detectados graves desvios de qualidade. Os valores encontrados de superdosagem de T3 e/ou T4 levaram os pacientes à internação hospitalar e até a óbito por intoxicação, expondo as limitações técnicas dos processos de manipulação, assim como a ausência do controle de qualidade do

produto acabado. O uso de medicamentos manipulados erroneamente pode constituir um risco sanitário.

O Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São Paulo em 2010 recebeu denúncias recorrentes de consumidores de fórmulas manipuladas de T3 e T4. Uma das amostras evidenciou erros graves nas doses transcritas para a manipulação de T3 e T4 em miligramas de acordo com a prescrição, a qual deveria ser em microgramas. Os resultados também demonstraram flutuações entre doses terapêuticas ineficazes e sobredoses, indicando a falta de implantação das BPM, assim como a exposição dos pacientes a riscos sanitários<sup>8</sup>.

Em 2011 uma farmácia de Belo Horizonte manipulou cápsulas contendo secnidazol 500 mg (antifúngico). Após a ingestão, vários pacientes manifestaram sintomas de hipotensão, bradicardia, dor torácica, cianose e sensação de desmaio, sintomas estes que levaram a internação hospitalar, alguns chegaram a óbito. Após o resultado de investigação da Vigilância Sanitária e polícia técnica, foi verificada a troca de matéria-prima do antifúngico secnidazol por anti-hipertensivo besilato de anlodipino, cuja dose usual é de 5 a 10 mg/cápsula<sup>9,10</sup>.

Entre outras amostras manipuladas recebidas e analisadas pelo IAL, muitas apresentaram desvios de qualidade como ausência do fármaco, subdose e/ou sobredose. Assim, foi constatada superdosagem do fármaco colchicina em cápsulas manipuladas, provocando intoxicação no paciente<sup>11</sup>. Em outra amostra de solução oftálmica de nitrato de prata 1%, recebida com a queixa de falta de efeito terapêutico foi constatado por meio de análises subdosagem do fármaco<sup>12</sup>.

Os erros de rotulagem são outros desvios de qualidade que podem causar imprecisões na administração do medicamento<sup>13</sup>. A verificação de adulteração de matéria-prima de uso controlado em ambiente de farmácia de manipulação também foi outra não conformidade encontrada<sup>14</sup>.

O Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do IAL, Laboratório Central de Saúde Pública de São Paulo, em parceria com os Serviços de Vigilância Sanitária e Farmacovigilância, corrobora a promoção da saúde do estado de São Paulo e de outros estados da federação, por meio da verificação da qualidade de amostras de produtos de consumo, medicamentos, cosméticos, entre outros, encaminhados geralmente pelos Serviços de Vigilância Sanitária com queixas técnicas de usuários, e de processos judiciais<sup>15</sup>.

Em 2015, o Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) do IAL recebeu solicitações de prefeituras de cidades do estado de São Paulo, por meio dos Serviços de Vigilância Sanitária, para realizar análises de três medicamentos manipulados. Assim, este estudo tem por objetivo reportar os resultados encontrados nas análises realizadas nestes medicamentos, bem como as ocorrências relatadas a seguir:

a) Solução de ácido acético: médico do Ambulatório Médico de Especialidades (AME) da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo prescreveu uma receita médica de solução de ácido



acético 5%. Esta foi preparada em farmácia de manipulação e identificada no rótulo como ácido acético glacial concentrado. Entretanto, no ambulatório onde foi aplicada a formulação na região genital do paciente, conforme o tratamento prescrito pelo médico, a informação do rótulo não foi conferida previamente pelo profissional de saúde. O paciente imediatamente sentiu muita dor devido à queimadura na região onde o ácido foi administrado. Esta ocorrência, bem como o forte odor exalado pelo produto, levou o médico a suspender o tratamento e a entrar em contato com a farmácia de manipulação, a qual informou que o produto tinha sido envasado sem a devida diluição do ácido.

b) Xarope de 20 mg/mL de cetoconazol foi prescrito, para administração por via oral, a paciente pediátrica que, imediatamente após a ingestão, apresentou quadro de náusea e vômito. A mãe do paciente ficou desconfiada, resolveu experimentar o xarope, sentiu gosto desagradável e ao atritar o líquido na palma da mão, percebeu a formação de espuma.

c) Cápsulas de T4 L-tiroxina: formulações nas concentrações de 25 µg e 200 µg de T4/cápsula foram manipuladas por farmácia que não possuía autorização legal para manipulação destes hormônios, segundo o Anexo III das BPM de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial da RDC nº 67/2007.

## MÉTODO

### Materiais, reagentes e equipamentos

Balança analítica Mettler Toledo® modelo AL 204, potenciômetro Q-400M1 Quimis®, cromatógrafo líquido de alta eficiência da Waters®, processador Empower, coluna C18 com partículas de 5 µm e 250 x 4,6 mm Lichrospher da Merck®, cromatógrafo líquido de alta eficiência da Shimadzu®, processador CLASS-VP 10, coluna L10, partículas de 5 µm e 250 x 4,6 mm da Nucleosil Macharel Nagel®, ácido fosfórico Merck®, substâncias químicas de referência Levotiroxina T4 e cetoconazol, da Farmacopeia Americana e Farmacopeia Brasileira respectivamente, água ultrapurificada em sistema Purelab Classic DI Elga®, unidade filtrante de membrana Durapore PVDF com poro de 0,45 µm, diâmetro de 13 mm Millipore®, ácido oxálico da Synth®, ácido sulfúrico Electrochemical®, álcool etílico Vetec®, Hidróxido de sódio Synth®, cloreto férrico Synth®, ácido clorídrico Vetec®, fenolftaleína QEEL®, acetato de amônio Dinâmica®, metanol grau HPLC Vetec®, ácido fosfórico P.A. Merck® e Acetonitrila grau HPLC Merck®, solução 0,004 molar de hyamina Merck®.

### Procedimento analítico

As amostras citadas, dos casos (a) e (b) foram submetidas às análises conforme os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira<sup>16</sup> e a amostra C conforme a Farmacopeia Americana. Os ensaios realizados estão relacionados na Tabela, assim como também foram realizadas as análises de identificação e teor para tensoativo aniônico<sup>17,18</sup> (detergente) no xarope identificado como cetoconazol.

Tabela. Ensaios realizados nos medicamentos manipulados.

	Sol. ácido acético	Xarope cetoconazol	Cápsula T4 L-tiroxina
Aspecto	X	X	X
Peso do conteúdo			X
pH		X	
Identificação	X	X	X
Teor	X	X	X
Uniformidade de doses unitárias			X

### Pesquisa, identificação e teor da solução de ácido acético

- Reações para identificação do ânion acetato

Aqueceu-se duas alíquotas de 10 mL da amostra em diferentes recipientes. Em uma alíquota adicionou-se 10 mL de solução de ácido oxálico SR para verificar o desprendimento de vapores ácidos com odor característico de ácido acético, e na outra alíquota foi adicionado 1 mL de ácido sulfúrico SR e 1 mL de etanol, para verificar o desenvolvimento de odor característico de acetato de etila.

Diluiu-se 5 mL da amostra com 10 mL de água; realizou-se o ajuste de pH para cerca de 7 com solução de hidróxido de sódio 1,0 M; adicionou-se 5 gotas de cloreto férrico SR para verificar o desenvolvimento de cor vermelho-escura, que desaparece após adição de gotas de ácido clorídrico 0,1 M, de acordo com a Farmacopeia Brasileira<sup>16</sup>.

- Teor do ânion acetato

O teor de ácido acético foi determinado por titulação direta do ânion acetato na amostra, utilizando a solução padronizada de hidróxido de sódio 1,0 M e como indicador a solução de fenolftaleína.

### Solução identificada como Xarope de cetoconazol

- Determinação do pH

Leitura do pH da solução em potenciômetro digital.

- Teor de cetoconazol

O teor de cetoconazol na amostra analisada foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência, detector de UV-Vis 232 nm, coluna cromatográfica C18, fase móvel composta por metanol e acetato de amônio a 0,5% (p/v) (95:05 v/v), volume de injeção 10 µL, modo isocrático e vazão 1,0 mL/min. Os cromatogramas foram processados pelo sistema controle Empower Waters. As concentrações das soluções do padrão e da amostra foram de 0,1 mg/mL de cetoconazol em metanol.

- Determinação do tensoativo aniônico

Devido à solução da amostra apresentar espuma, característica de substância detergente ou tensoativo aniônico, foi realizada a extração deste, com clorofórmio. O extrato clorofórmico foi submetido à titulometria de neutralização, utilizando como agente titulante a solução a 0,004 M de Hyamina (cloreto de alquil dimetil benzil amônio) e como indicador brometo de dimidium<sup>17,18</sup>.



### Cápsulas manipuladas de T4

A identificação e o teor de L-tiroxina nas cápsulas foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência conforme descrito na Farmacopeia Americana<sup>19</sup>. Utilizou-se detector UV-Vis em comprimento de onda 238 nm, forno de coluna em temperatura de 27°C, volume de injeção de 20 µL, coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos nitrila - L10. A fase móvel era constituída de água acidificada com ácido fosfórico 0,05% (v/v) e acetonitrila (52:48), o diluente utilizado foi a fase móvel, vazão de 1,6 mL/min. As soluções preparadas na concentração final de 0,01 mg/mL de L-tiroxina (T4) para o padrão e amostras, foram filtradas e injetadas no cromatógrafo líquido de alta eficiência da Shimadzu, os cromatogramas obtidos foram processados pelo sistema controle SCL-10A-VP. A determinação da uniformidade de doses unitárias por conteúdo das cápsulas foi realizada no mesmo sistema cromatográfico e de acordo com os critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira<sup>16</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### a) Solução identificada como ácido acético

Descrição da amostra: amostra contida em frasco âmbar, violada, cujo aspecto era de líquido límpido, transparente, isento de partículas visíveis em suspensão, com forte odor característico de ácido acético e rotulada com os dizeres: “ácido acético glacial, use conforme orientação médica, uso externo, nome e endereço da farmácia”.

A identificação do ânion acetato na amostra foi realizada através do desprendimento de vapores ácidos com odor característico de ácido acético e característico de acetato de etila, e com o desenvolvimento de cor vermelho-escura, que desapareceu após adição de gotas de ácido clorídrico<sup>16</sup>.

O teor encontrado de ácido acético foi de 98,2% (p/p) compatível com o valor para ácido acético glacial (concentrado)<sup>16</sup> e de acordo com o declarado no rótulo do produto manipulado. Entretanto a formulação prescrita pelo médico foi de uma solução de ácido acético diluída a 5%; a formulação manipulada e identificada como concentrada foi administrada pelo agente da saúde ao paciente na região da mucosa provocando internação hospitalar devido às queimaduras graves com fortes dores.

### b) Xarope identificado como de cetoconazol

A identificação de cetoconazol foi realizada mediante a comparação do tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução da amostra com o tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução padrão. O teor encontrado foi de 16,2 mg/mL de cetoconazol, 81,00% do valor declarado no rótulo de 20 mg de cetoconazol/mL, teve resultado insatisfatório em relação ao valor de referência da Farmacopeia Brasileira<sup>16</sup> que é de 90,00% a 110,00% do valor declarado.

O tensoativo aniônico lauril sulfato de sódio (LSS), determinado na amostra identificada como xarope de cetoconazol, é um

produto químico utilizado em diversos cosméticos, produtos de higiene pessoal e em formulações farmacêuticas como agente molhante, emulsificante e lubrificante, em concentrações adequadas à formulação. O teor encontrado de 20,27% p/p de tensoativo na amostra não é compatível com formulações farmacêuticas, como também não atenderia a Resolução Normativa nº 01, de 27 de novembro de 1978<sup>19</sup> a qual foi revogada. Esta aprovava as normas a serem obedecidas pelos detergentes e seus congêneres, especificava que o produto era considerado concentrado quando apresentasse um teor mínimo de 10,00% e máximo de 15,00% p/p de ativo. A atual RDC nº 40<sup>20</sup> editada em 05 de junho de 2008, não estabelece teor mínimo e máximo para tensoativo aniônico para formulações cosméticas e de saneantes. Os resultados encontrados para esta formulação manipulada, que o rótulo descreve como forma farmacêutica xarope de cetoconazol para administração oral, refletem graves erros de manipulação, assim como ausência de controle de qualidade dos produtos manipulados.

O resultado da determinação do pH da amostra foi de 8,0.

### c) Cápsula de L-tiroxina T4

A identificação do hormônio tireoidiano T4 para as amostras constituídas de cápsulas manipuladas com 25 µg e 200 µg de T4 foi satisfatória. Os resultados para a determinação do teor de T4 nas cápsulas declaradas como sendo de 25,00 µg foi de 177,70 µg por cápsula correspondendo a 710,96% do teor declarado; e das cápsulas de 200 µg foi de 174,44 µg de T4 que correspondeu a 87,22% do teor declarado, em desacordo com os valores de referência entre 90,00% a 110,00% do valor declarado, estabelecidos na Farmacopeia Americana<sup>21</sup>.

O ensaio de uniformidade de doses unitárias avalia a distribuição do fármaco em cada dose unitária. As porcentagens encontradas em relação ao valor declarado para as amostras constituídas de cápsulas de T4 foram: (a) dose de 200 µg - 80,61%; 91,78%; 92,29%; 78,68%; 87,00%; 104,01%; 85,43%; 101,98%; 77,78%; 72,66%; Valor de Aceitação (VA) de 36,16; (b) dose de 25 µg - 760,14%; 811,12%; 575,57%; 707,97%; 720,24%; 647,83%; 705,68%; 751,58%; 689,80%; 739,48%; VA de 764,98.

Segundo a Farmacopeia Brasileira<sup>16</sup>, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação calculado para as dez primeiras unidades testadas não for maior que L1, sendo L1 = 15, ambos apresentaram VA acima deste valor demonstrando falta de uniformidade.

Algumas cápsulas de 200 µg apresentaram valores abaixo do mínimo permitido (90,00%), este desvio de qualidade poderia causar ineficácia terapêutica no tratamento. As superdoses encontradas para as cápsulas de 25 µg com valores de até 811,12%, onde o valor máximo permitido é de até 110,00% em relação ao valor declarado, podem causar intoxicação e outros agravos na saúde do usuário. Os resultados apresentaram uma grande variabilidade de dosagem nas duas amostras, indicando a ausência da implementação das BPM e de um Sistema de Garantia da Qualidade.



## CONCLUSÕES

Este trabalho ilustra a detecção de desvios de qualidade em medicamentos manipulados em diferentes farmácias decorrentes de erros farmacotécnicos assim como a ausência de ensaios mínimos de controle de qualidade nos produtos manipulados que devem ser realizados na farmácia magistral ou em laboratório terceiro que possua capacidade técnica, e evidencia a possível ausência de implementação das BPM.

Os resultados encontrados também podem ser atribuídos à falta de calibração e ou adequação dos equipamentos utilizados na manipulação de medicamentos, do treinamento e qualificação

da equipe técnica, do estabelecimento de POP em todo o processo de manipulação, desde o recebimento e avaliação da prescrição médica, da manipulação até a etapa final da dispensação do medicamento manipulado, e do estabelecimento da garantia da qualidade dos medicamentos manipulados.

Devido a estas ocorrências e outras, é função das autoridades sanitárias manter constante a fiscalização nas farmácias de manipulação, para verificar a implementação das BPM, assim como o estabelecimento de um Sistema de Garantia da Qualidade documentado e monitorado, conforme estabelece a RDC n° 67/2007. Desta maneira, pode-se garantir a qualidade dos medicamentos manipulados, a fim de prevenir riscos sanitários à população.

## REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução N° 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial União. 9 out 2007.
2. Silva ACP, Oliveira CVS, Cavalheiro MVS, Miranda MCC. Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados. *Cienc Saúde Coletiva*. 2010;15(3):3371-80. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900012>
3. Conselho Federal de Farmácia - CFF. Dados 2016. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia; 2016[acesso 6 jul 2017]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2016>
4. Paes M. Manipulação de remédios vem registrando expansão. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia; 2013[acesso 6 jul 2017]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=1280>
5. Erros e episódios que não podem se repetir na manipulação de medicamentos. Portal Educação. 2017[acesso 7 ago 2017]. Disponível em: <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/enem/erros-e-episodios-que-nao-podem-se-repetir-na-manipulacao-de-medicamentos/44373>
6. Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Brasolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Rev Cienc Farm Básica Apl*. 2005;26(3):221-5.
7. Markman BEO, Koschtschak MRW, Auricchio MT. Otimização e validação de método farmacopeico para verificar possíveis desvios de qualidade de matérias-primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoideanos. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2007;66(3):268-74.
8. Magnelli RF, Markman BEO, Koschtschak MRW, Wu EM, Oliveira DM, Oliveira ES. Problemas recorrentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico. *Bol Inst Adolfo Lutz*. 2010;7(79):6-11.
9. Fundação Ezequiel Dias - FUNED. Intoxicação medicamentosa: avaliação confirma presença do anti-hipertensivo no lugar do antifúngico. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias; 2017[acesso 2 nov 2017]. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/noticias/intoxicacao-medicamentosa/>
10. BulasMed. Besilato de anlodipino: Novartis. 2015[acesso 2 nov 2017]. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/bula/7341/besilato-de-anlodipino.htm>
11. Yano HM, Bugno A, Auricchio MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2008;67(3):234-6.
12. Yano HM, Trujillo LM, Farias FF, Del Bianco MB, Guardia RCA, Auricchio MT. Superdosagem de solução oftálmica de nitrato de prata 1% em produto manipulado. *Bol Inst Adolfo Lutz*. 2011; 21(2):39-40.
13. Yano HM, Guardia RCA, Farias FF, Del Bianco MB, Auricchio MT. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *Bol Epidemiol Paul*. 2011;8(88):23-6.
14. Yano HM, Farias FF, Del Bianco MB, Auricchio MT, Oliveira JGA, Gomes PF et al. Adulteração de matéria-prima de uso controlado, encontrada em farmácia de manipulação, pela autoridade sanitária. *Bol Epidemiol Paul*. 2012;9(101):16-23.
15. Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Adolfo Lutz - IAL. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2017[acesso 15 dez 2017]. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
17. Longman GF. The analysis of detergents and detergents products. London: John Wiley & Sons; 1977.
18. Instituto Nacional Controle de Qualidade em Saúde - INCQS. Procedimento N° 65.3110.014, de 26 de outubro de 2015. Determinação de Tensoativo aniônico e catiônico: Revisado 11, Manual 4.3. Rio de Janeiro, Instituto Nacional Controle de Qualidade em Saúde; 2015.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução Normativa N° 1, de 27 de novembro de 1978. Aprova as Normas a serem obedecidas pelos detergentes e seus congêneres. Diário Oficial União. 27 nov 1978.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 40, de 05 de junho de 2008. Aprova o



Regulamento Técnico para produtos de limpeza e afins harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC Nº 47/07. Diário Oficial União. 6 jun 2009.

21. The US Pharmacopoeial Convention The US Pharmacopoeia. 40th. ed. Rockville: The US Pharmacopoeial Convention; 2017.

---

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.  
Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).