

Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 1: perfil das notificações no Brasil

Pharmacovigilance of compounded drugs - Part 1: profile of Brazilian notifications

Márcia Maria Barros dos Passos* 

Thamires Lemos Pimenta 

Danilo Ribeiro de Oliveira 

Zaida Maria Faria de Freitas 

Mariana Sato de Souza Bustamante
Monteiro 

RESUMO

Introdução: Medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas extemporâneas, em sua maioria utilizadas para viabilizar a farmacoterapia de populações especiais por meio de formulações personalizadas. Desta forma, não são submetidos a testes clínicos anteriores a sua utilização, sendo as ações de farmacovigilância fundamentais para a garantia de sua segurança. **Objetivo:** Descrever o perfil dos medicamentos manipulados registrados nas notificações de queixas técnicas reportadas ao Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa). **Método:** Estudo exploratório descritivo, retrospectivo ao período de 2006-2016 das notificações de medicamentos manipulados reportadas ao Notivisa. **Resultados:** Foram analisadas 303 notificações de queixas técnicas referentes a 26 medicamentos oficinais, 268 magistrais e nove não classificadas. Foram identificados 107 diferentes ativos. Os de ação no aparelho digestivo e metabolismo foram os mais frequentes (42,00%), seguidos daqueles com ação no sangue e órgãos hematopoiéticos (10,00%), dermatológicos (10,00%) e aparelho cardiovascular (9,70%). Os principais desvios de qualidade notificados foram relacionados às formas farmacêuticas líquidas, sendo a presença de corpo estranho, partículas ou precipitados, a mais frequente (22,40%), seguida de alterações na embalagem e rotulagem (18,60%). **Conclusões:** Foi possível descrever os principais medicamentos manipulados notificados ao Notivisa, suas características e substâncias ativas veiculadas nas formulações, o que pode contribuir para as ações de vigilância sanitária no âmbito magistral, tão incipiente ainda no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Vigilância Sanitária; Medicamento Manipulado; Farmácia com Manipulação; Notivisa

ABSTRACT

Introduction: Compounded drugs are extemporaneous pharmaceutical preparations, mostly used to enable the pharmacotherapy of special populations through personalized formulations. In this way, they are not subjected to clinical tests prior to their use, and pharmacovigilance actions are fundamental to guarantee their safety. **Objective:** to describe the profile of compounded drugs registered in the notifications of technical complaints reported to the National Health Surveillance Notification System (NOTIVISA). **Method:** Descriptive exploratory study, retrospective to the period 2006-2016, of the notifications of compounded drugs reported to Notivisa. **Results:** 303 notifications of technical complaints regarding 26 officinal, 268 magistral and 09 unclassified medicines were analyzed. 107 different assets were identified. Those with action on the Digestive System and Metabolism were the most frequent (42.00%), followed by those with action on the Blood and Hematopoietic Organs (10.00%), Dermatological (10.00%) and Cardiovascular System (9.70%). The main quality deviations reported were related to liquid dosage forms, with the presence of foreign bodies, particles or precipitates being the most frequent (22.40%), followed by changes in packaging and labeling (18.60%). **Conclusions:** It was possible to describe the main compounded drugs notified to Notivisa, their characteristics and active substances conveyed in the formulations, which can contribute to the actions of Health Surveillance in the masterful scope, which is still incipient in Brazil.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Health Surveillance; Compounded Drugs; Pharmacy compounding; Notivisa

Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: marciapassos@pharma.ufrj.br

Recebido: 20 set 2021
Aprovado: 11 jul 2022

Como citar: Passos MMB, Pimenta TL,
Oliveira DR, Freitas ZMF, Monteiro
MSSB. Farmacovigilância de
medicamentos manipulados - Parte 1:
perfil das notificações no Brasil.
Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro,
10(3):29-37, agosto 2022.
<https://doi.org/10.22239/2317-269X.01999>



INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como fórmulas magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o paciente a quem o medicamento se destina; ou preparações oficinais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou formulário¹. Desta maneira, os medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas fundamentais para viabilizar a farmacoterapia de populações especiais, e negligenciadas pela indústria farmacêutica, como a pediatria e a neonatologia, pois são estas formulações que contemplam, na atualidade, a carência de formulações adequadas para esses grupos etários^{2,3,4}. Essas formulações também são necessárias para atender à demanda de um paciente que precisa de um medicamento personalizado, não disponível, ou em situações de formulações extemporâneas, devido à dificuldade de estabilização do fármaco em uma forma farmacêutica por períodos prolongados⁵.

Porém, apesar de sua imprescindibilidade, os medicamentos manipulados trazem consigo um risco associado à formulação, que é a incerteza sobre a biodisponibilidade e a estabilidade⁶. A produção de qualquer medicamento necessariamente implica um grau de risco. Desta forma, existem diversos riscos inerentes à manipulação deste tipo de medicamento, começando na etapa de aquisição e o recebimento de matéria-prima e material de embalagem, passando pelo processo de manipulação, como pesagens, misturas, contaminação cruzada, entre outras, os quais podem gerar problemas de desvio de qualidade nesses medicamentos. Além disso, podem ocorrer problemas com a avaliação incorreta das prescrições, que afeta diretamente o processo de manipulação e a segurança do paciente⁶.

O desvio de qualidade dos medicamentos é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo, e deve ser continuamente monitorado⁷. Ele podem estar relacionado com alterações organolépticas (mudança de coloração, odor, sabor, turbidez), físico-químicas (precipitação, dificuldade de dissolução, homogeneização, fotossensibilidade e termolabilidade), ou ainda, gerais, como: partículas estranhas, falta de informação no rótulo, problemas de registro, troca de rótulo ou de conteúdo, rachaduras e bolhas no material de acondicionamento⁸.

Portanto, a vigilância contínua destes problemas pode gerar informações acerca de um padrão de ocorrências, contribuindo para o conhecimento e planejamento de ações sanitárias e aumentando a segurança dos pacientes e usuários de medicamentos. Neste contexto, a farmacovigilância é a ação em saúde que aborda um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos (EA) ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos⁷. No caso dos medicamentos manipulados, as farmácias são responsáveis pelo monitoramento de seus produtos, tendo que realizar a farmacovigilância como conduta rotineira. Merece destaque a vigilância relacionada a novas preparações, especialmente aquelas que veiculam associações de fármacos não descritas e tem que informar às autoridades sanitárias a ocorrência de EA, com ênfase nas reações adversas e/ou interações medicamentosas

não previstas¹. Além disso, o farmacêutico, no exercício de suas atividades, deve notificar os profissionais de saúde e os órgãos sanitários competentes dos EA sobre as intoxicações, voluntárias ou não, e a dependência farmacológica observada e registrada na prática da farmacovigilância⁹.

O Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa) é uma plataforma *online* no Brasil que sistematiza, investiga e gerencia os relatos de EA e queixas técnicas (QT) fornecidos por serviços de saúde, profissionais liberais e instituições detentoras de registro de produtos. A referida plataforma recebe informações de materiais em vigilância sanitária nas seguintes categorias: tecnovigilância, farmacovigilância, hemovigilância e biovigilância. As QT de desvios de qualidade dos produtos têm um importante impacto no Sistema Único de Saúde (SUS), pois podem levar ao crescimento da morbidade, da mortalidade, do tempo de tratamento e da assistência dos pacientes¹⁰.

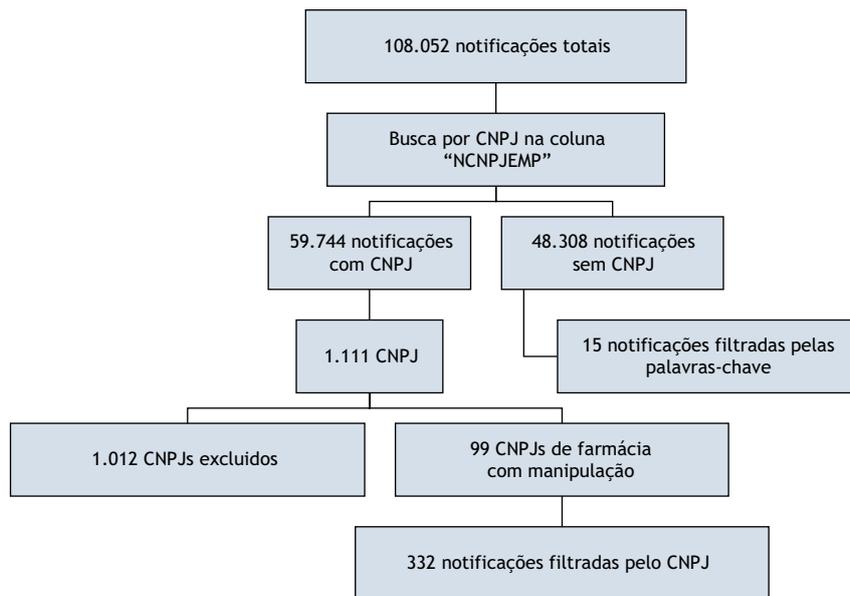
O presente trabalho teve por objetivo identificar e caracterizar os medicamentos manipulados presentes nos registros relativos às QT reportadas à farmacovigilância, no Notivisa, no período de 2006 a 2016.

MÉTODO

Foi realizado um estudo exploratório descritivo, com abordagem quantitativa, no qual foram levantadas as notificações de QT de medicamentos manipulados registradas no banco de dados do Notivisa, com lapso temporal de janeiro de 2006 a junho de 2016.

Para obtenção dos dados, inicialmente, foram registrados os dados de todas as 108.052 notificações do banco de dados do Notivisa levantadas para o respectivo período, em um banco de dados criado no programa Excel[®] para o gerenciamento das informações. Para extração dos dados relativos aos medicamentos manipulados foi realizado um levantamento de todos os cadastros nacionais da pessoa jurídica (CNPJ) registrados. Em seguida, foram consultadas as situações cadastrais disponíveis no *site* da receita federal¹¹, buscando-se pelo código da atividade econômica número 47.71-7-02, que faz referência ao “Comércio varejista de produtos farmacêuticos, com manipulação de fórmulas”. Dos 1.111 CNPJ registrados, foram encontrados 99 com a descrição de farmácia com manipulação, totalizando 332 notificações. Além disso, foi realizada a busca, nas notificações sem CNPJ, na coluna de nome fantasia da empresa pelas seguintes palavras: manipulação(ões), manipulada(s), manipulado(s), magistral(is) e oficial(is), nas quais foram encontradas mais 15 notificações. Pela soma das pesquisas realizadas, foram encontradas 347 notificações que serão o objeto de estudo deste trabalho, como descrito na Figura 1.

As notificações levantadas foram caracterizadas e avaliadas de acordo com: as substâncias ativas; as formas farmacêuticas, a descrição detalhada da notificação, o nome técnico do produto notificado, a instituição notificadora e o CNPJ da empresa notificada. Para analisar os dados, foram criadas as variáveis: motivo da ocorrência e forma física do medicamento. Os medicamentos



Fonte: Elaborada pelos autores a partir dos dados do Notivisa, 2021.
CNPJ: cadastro nacional da pessoa jurídica.

Figura 1. Fluxo de extração das notificações relacionadas a medicamentos manipulados do Notivisa.

foram classificados como: magistrais ou oficinais, quanto à natureza do ativo em vegetal, biológico ou sintético. Os medicamentos foram ainda ordenados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), considerando o primeiro nível em grupos anatómicos/farmacológicos.

Para obtenção da variável forma física do medicamento, a descrição das embalagens, as formas farmacêuticas e as vias de administração foram reagrupadas e classificadas como: líquido, sólido, semissólido e gás e não informado.

De acordo com Ansel e Allen⁵, as preparações com a forma física sólida correspondem aos pós, granulados, comprimidos, drágeas, cápsulas, supositórios e óvulos; as preparações com a forma física líquida correspondem aos xaropes, elixires, suspensões, emulsões, injetáveis, tinturas e extratos; as semissólidas são os géis, loções, unguentos, linimentos, ceratos, pastas, cremes e pomadas; e as gasosas são os aerossóis (*sprays*).

Análise dos dados

Foram analisadas as frequências absolutas e relativas das notificações para as variáveis apresentadas. Para se obter maior detalhamento das informações, foram realizados os cruzamentos de dados entre as variáveis “motivo da notificação” e “forma física da preparação farmacêutica dos produtos notificados”.

Os resultados encontrados foram organizados em tabelas e gráficos para melhor apresentação e análise dos resultados.

Aspectos éticos

O estudo foi baseado na análise dos dados secundários do banco do Notivisa, não envolvendo diretamente seres humanos. A avaliação restringiu-se à análise agregada das variáveis,

mantendo-se anônimos os sujeitos relacionados às notificações, a identificação do notificador, empresa ou usuário do medicamento, situação na qual é dispensada a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo observadas as recomendações do Conselho Nacional de Saúde (CNS) em sua Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016.

Limitações do estudo

A principal limitação desta pesquisa diz respeito a informações incompletas na base de dados do Notivisa, o que impacta na qualidade da análise dos dados levantados.

RESULTADOS

Foram verificadas 347 notificações relacionadas a medicamentos manipulados reportados ao Notivisa, dentre as quais 303 registros relativos a QT. A amplitude variou de 0 a 82 notificações no período, com média anual de 31,54 notificações e desvio padrão de 23,34. Dentre as 303 notificações, 22 não descreveram a substância ativa, 13 foram referentes à nutrição parenteral e 268 notificações foram relativas a 107 diferentes ativos. Dentre os ativos, sete são de natureza vegetal, quatro de natureza biológica e 96 de natureza químico-sintética. Quanto ao tipo de preparação, 26 notificações foram relativas a medicamentos oficinais e 268 de medicamentos magistrais, não sendo possível classificar os nove produtos restantes. As 15 substâncias ativas mais frequentes nas preparações farmacêuticas notificadas foram: gluconato de cálcio (20), nutrição parenteral (13), nitrato de prata (10), papaína (10), hidrato de cloral (10), tintura de benjoim (10), neomicina (nove), colecalciferol (oito), cloreto de potássio (oito), omeprazol (sete), carbonato de cálcio (seis), citrato de cafeína (seis), dexametasona (seis), gluconato de clorexidina



(cinco), bicarbonato de sódio (cinco), captopril (cinco) e furose-mida (cinco). Quanto aos fármacos de baixo índice terapêutico, foi observado neste estudo ocorrência de Minoxidil (um). Considerando os medicamentos sob controle especial da vigilância sanitária, foi observada a ocorrência de dez ativos: hidrato de cloral (10), codeína (três), citalopram (dois), locaserina (dois), risperidona (dois), sertralina (um), anfepramona (um), cloxazolam (um), sibutramina (um) e venlafaxina (um), que pertencem as classes terapêuticas anorexígenos, anfetamínicos, sedativos e antidepressivos. Houve apenas uma associação de fármacos na

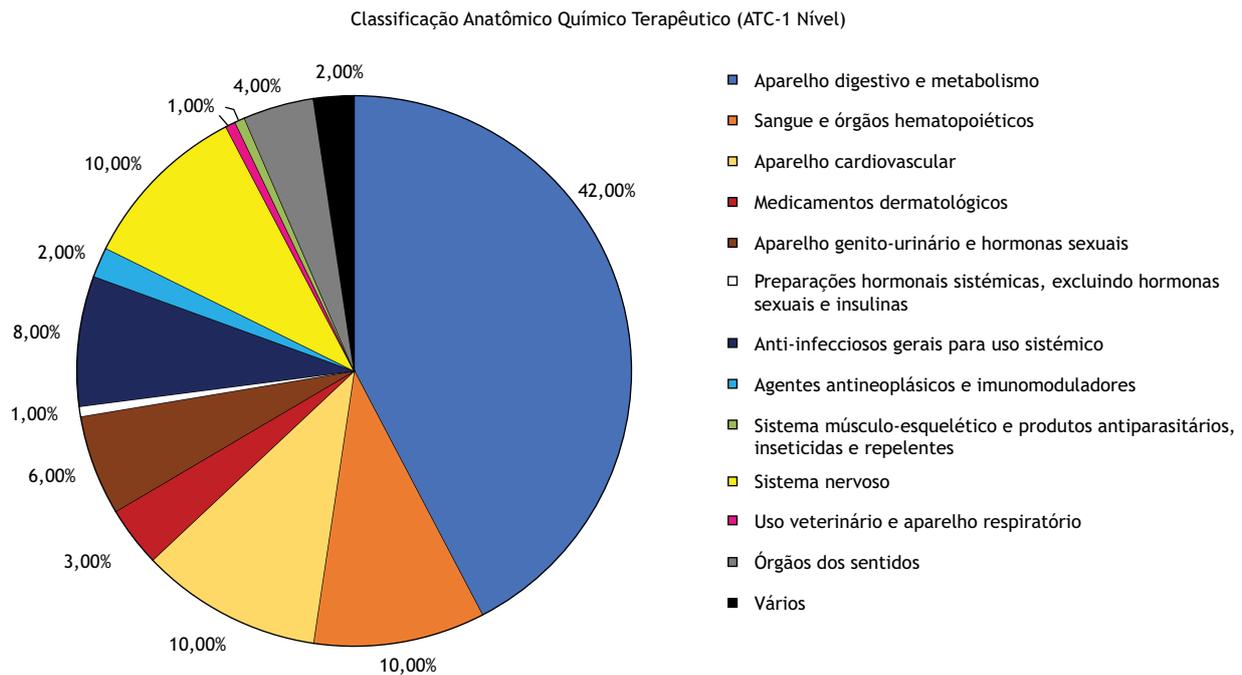
mesma forma farmacêutica, que refere a forma farmacêutica cápsula contendo na mesma formulação os ativos piroxicam, prednisona e sulfadiazina, como descritos na Tabela 1.

Os ativos foram classificados de acordo com o primeiro nível da classificação ATC, consoante ao órgão ou sistema sobre o qual atuam, considerando suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Nesta classificação, o número total de medicamentos incluídos foi 170, visto que, para 128 produtos, não foi possível classificar a substância ativa (Figura 2).

Tabela 1. Frequência das substâncias ativas presentes nas preparações farmacêuticas registradas nas notificações de queixa técnica reportadas ao Sistema de Notificação para Vigilância Sanitária (Notivisa), Brasil, no período de 2006-2016.

ATIVO	N	ATIVO	N	ATIVO	N	ATIVO	N
Gluconato de cálcio	20	Adenosina	2	Anfepramona	1	Iodeto de potássio	1
Nutrição parenteral	13	Água bicarbonatada	2	Aquasept	1	Iodo	1
Nitrato de prata	10	Alprostadil	2	Bálsamo de peru	1	Iodopovidona	1
Hidrato de cloral	10	Citalopram	2	Ácido acético	1	Lidocaína	1
Papaína	10	Citrato de sildenafil	2	Cálcio	1	Losartana	1
Tintura de benjoim	10	Cloreto de cálcio	2	<i>Caramulla fimbriata</i>	1	Minoxidil	1
Neomicina	9	Cloreto de sódio	2	Carbachol	1	Mitomicina	1
Colocalciferol	8	Cloreto férrico	2	Carvão ativado	1	Óleo de alho	1
Cloreto de potássio	8	<i>Cold cream</i>	2	Cefalotina sódica	1	Óleo de coco	1
Omeprazol	7	Crema lanette	2	Chá emagrecedor	1	Oxido de zinco	1
Carbonato de cálcio	6	Fenilefrina	2	Cisplatina	1	Poliétilenoglicol	1
Citrato de cafeína	6	Fluconazol	2	Citrato de potássio	1	Pirimetamina	1
Dexametazona	6	Fosfato de potássio	2	Citrato de potássio	1	Piroxicam/Prednisona/ Sulfadiazina	1
Gluconato de clorexidina	5	Heparina	2	Cisplatina	1	Prostaglandina	1
Bicarbonato de sódio	5	Hipossulfito de sódio	2	Citrato de sódio	1	Resveratrol	1
Captopril	5	L-carnitina	2	Cloridrato de papaverina	1	Salicilato de nicotina	1
Furosemida	4	Lorcaserina	2	Cloxolan	1	Sibutramina	1
Vitamina B1	4	Lugol	2	Desodorante antiperspirante para pés	1	Solução de Mansell	1
Glicose	4	Manitol	2	Dinitrato de isossorbida	1	Sulfadiazina	1
Solução cardioplégica	1	Ranitidina	2	Ervas	1	Sulfato de condroitina	1
Tacrolimus	4	Risperidona	2	Escopolamina	1	Sulfato de magnésio	1
Lactulose	4	Saliva artificial	2	Espiro lactona	1	Talco	1
Azul de metileno	4	Solução eletrolítica	2	Finistro forte plus	1	Tiratricol	1
Percloroeto férrico	3	Sulfato de Mg monohidratado	2	Fluoresceína	1	Triancinolona	1
Solução de Sholl	3	Sulfato de zinco	2	Fosfatase de cálcio	1	Venlafaxina e Sertralina	1
Fosfato tri cálcico	3	Sulfato ferroso	2	Guaco e mel	1	Verapamil	1
Vaselina estéril	3	Tadalafila	2	Imunoestimulante	1	Vitamina B6	1
Codeína	3	Vitamina D	2	Hemogin	1	Vitamina e minerais	1
L-tiroxina sódica	3	Ácido tricloroacético	1	Hidroxizine	1	Vitamina k	1
Álcool absoluto	2	Ácido acético	1	Hormônio do crescimento	1	Solução de mansell	1
Hialuronidase	2	Ácido azelaico	1	<i>Hypericum perforatum</i>	1		
TOTAL							303

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 2. Distribuição percentual dos insumos farmacêuticos ativos de acordo com o primeiro nível da classificação anatômico químico terapêutico, Brasil, no período de 2006-2016 (n = 170).

Tabela 2. Características das queixas técnicas segundo as formas físicas das preparações farmacêuticas manipuladas reportadas ao Sistema de Notificação para Vigilância Sanitária (Notivisa), Brasil, no período de 2006-2016.

Motivo da notificação	Forma física da formulação farmacêutica					Total
	Líquido	Sólido	Semissólido	Gasoso	NI	
Alterações na cor, manchas e odor	15	3	6	0	0	24
Alterações no rótulo, embalagem	39	13	3	0	2	57
Aspecto diferente do escrito ou usual	12	5	2	0	0	19
AFE irregular	0	1	0	0	4	5
Corpo estranho/Partículas/Precipitado	47	5	5	0	0	57
Embalagem irregular	22	3	2	0	0	27
Erro de manipulação ou falha de BPF	7	2	0	0	0	9
Matéria-prima com suspeita de estar sem registro	4	2	0	0	6	12
Produção irregular em lote	3	3	0	1	4	11
Propaganda irregular	1	1	0	0	1	3
Quantidade inferior ao rotulado ou ausência de medicamento	23	4	0	0	0	27
Suspeita de outras práticas irregulares	5	5	0	0	1	11
Suspeita de produto falsificado	1	1	0	0	0	2
Vazamento	31	6	2	0	0	39
Total	210	54	20	1	18	303

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

AFE: Autorização de Funcionamento de Empresa; BPF: boas práticas de fabricação; NI: não informado.

Os medicamentos de ação no aparelho digestivo e metabolismo foram os mais frequentes (42,00%) e incluem as vitaminas, a glicose e os eletrólitos. Em seguida, o sangue e órgãos hematopoiéticos (10,00%), dermatológicos (10,00%) e aparelho cardiovascular (9,70%).

Dentre os ativos de ação no aparelho digestivo e metabolismo, o mais frequente foi o gluconato de cálcio injetável. Além deste, destacam-se dois ativos que são para reposição de cálcio: o colecalciferol e o carbonato de cálcio.



Os motivos que descrevem as características das QT estão apresentados na Tabela 2, tendo sido os produtos agrupados em cinco categorias de forma física (líquido, sólido, semissólido, gasoso e não informado) após análise de cada notificação individualmente.

Esta análise incluiu 285 produtos, sendo que 18 foram excluídos por não haver informações sobre a forma física. Desta forma, não foi possível classificar as formas físicas, em todas as notificações. Foi observada a ausência ou a descrição equivocada destes itens e, em vários casos, se observou apenas a descrição do tipo de recipiente do medicamento ou embalagem primária, quando a QT estava relacionada ao rótulo, embalagem, vazamento, entre outros.

Os resultados indicaram que 69,40% dos medicamentos presentes nas notificações eram de natureza física líquida, 17,80% sólidos e 6,60% semissólidos. Dentre os medicamentos de forma farmacêutica líquida, a presença de corpo estranho, partículas ou precipitados foram os principais desvios notificados (22,40%), sendo as alterações na embalagem e rotulagem o segundo motivo mais frequente (18,60%). Dentre as formas físicas sólidas, a alteração no rótulo e embalagem foi predominante (24,00%), dentre os semissólidos foram às alterações na cor, mancha e odor (6,60%), enquanto para as formulações na forma gasosa, houve apenas uma ocorrência, e para o restante (6,00%) não foi possível realizar a classificação.

DISCUSSÃO

A produção de medicamentos tem suas raízes na manipulação de preparações farmacêuticas desde os primórdios, sendo fundamental a regulação sanitária que orienta as condutas relacionadas à sua qualidade. Recentemente essas normas farmacêuticas vêm contemplando também aspectos relacionados à segurança e à eficácia dos medicamentos manipulados¹.

Os resultados deste estudo indicam que no período de dez anos (2006 a 2016) foram registradas apenas 303 notificações de QT por medicamentos manipulados, o que representa em termos percentuais 0,32% do total das notificações de todos os medicamentos reportadas ao Notivisa. Resguardadas as devidas diferenças entre medicamentos manipulados e industrializados, tal resultado poderia ser considerado coerente, visto que os industrializados são comercializados em volume de apresentações farmacêuticas muito maiores. Ademais, a notificação de desvio de qualidade e de EA é obrigatória para detentores de registro de medicamentos industrializados no Brasil há muito mais tempo do que para as farmácias com manipulação.

Na ausência de estudos específicos sobre a notificação de medicamentos manipulados, os resultados obtidos foram comparados com aqueles que avaliaram QT reportadas ao Notivisa, destacando-se em geral, medicamentos industrializados e produtos para a saúde. Lima et al.¹¹ analisaram 50.824 notificações referentes a medicamentos no período de 2012 a 2015, das quais 399 (0,79%) corresponderam a notificações de produtos à base de espécies vegetais, sendo 389 relativos a QT, resultado que corrobora com o resultado encontrado no presente estudo. Entretanto,

no estudo realizado por Lima et al.¹², em um hospital de grande porte, verificou-se que, no período de dois anos, ocorreram 199 notificações de medicamentos, sendo 70% relativas a QT. Já no estudo realizado no setor de tecnovigilância por Oliveira et al.¹⁰, verificou-se 5.353 notificações no período de 2007 a 2016 relativas às QT relacionadas a cateter vascular recebido pelo Notivisa.

Tal resultado indica claramente a inferioridade do número de notificações de medicamentos manipulados quando comparados aos registros de outros produtos, mesmo em diferentes ambientes, sugerindo a ocorrência de subnotificação. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde⁷ a subnotificação é um fenômeno comum em todos os países sendo difícil corrigi-la já que a sua extensão é desconhecida e muito variável. No Brasil, estudos recentes^{13,14} identificaram deficiências de conhecimento, atitudes e práticas em farmacovigilância dentre os profissionais de saúde¹³. Estes estudos incluíram principalmente farmacêuticos (76%), verificando que a maioria dos profissionais entrevistados se enquadrava como subnotificadores. Foi ainda apontada como a principal razão para a subnotificação a falta de acesso aos dados vitais do paciente para a notificação dos casos e dificuldade com a tecnologia de informação¹⁴.

Já o estudo de revisão sistemática da literatura realizado por Varallo et al.¹⁵ descreveu como as principais causas de subnotificação por profissionais de saúde: a ignorância, a insegurança e a indiferença. Segundo estes autores, a subnotificação ocorre devido: à complacência pela crença de que apenas medicamentos seguros são liberados para a comercialização, ao medo de ser envolvido em processos litigiosos, à culpa por se sentir responsável pelo dano observado no paciente, a ignorância em como descrever uma notificação, à crença de que somente casos graves e inesperados devem ser notificados, à insegurança em notificar casos de suspeitas de reação adversa a medicamento (RAM) pela crença de que a notificação deve ocorrer apenas “na certeza” de que o dano foi provocado pelo uso de medicamento específico, à falta de tempo e, ainda, à falta de treinamento em farmacovigilância.

Através da classificação ATC, pode-se verificar, pelas características das notificações, a presença de diferentes substâncias ativas/medicamentos com ação no Aparelho Digestivo e Metabolismo (ADM). Tal resultado pode ser explicado, pela alta frequência do gluconato de cálcio injetável, que deve estar relacionado a preparações de nutrição parenteral (NTP), uma vez que a NTP é uma formulação extemporânea obtida por meio da preparação magistral.

O colírio de nitrato de prata foi o segundo medicamento mais frequente. Este medicamento é para uso oftálmico em recém-nascidos e deve ser utilizado imediatamente após o nascimento para limpeza dos olhos¹⁶. O principal desvio de qualidade entre os colírios manipulados foi o vazamento de produto ou alteração na cor da solução. Esses problemas podem ser causados devido à falta ou não cumprimento das boas práticas de manipulação, como, por exemplo: contaminação da preparação, problemas no processo de manipulação, falta de parâmetros de qualidade da água para colírio, problemas no processo de esterilização e falta de qualidade do frasco-gota¹⁷.



A papaina e tintura de benjoim são preparações utilizadas para desbridamento de feridas, cicatrização e assepsia¹⁸. A papaina foi notificada como forma farmacêutica gel, e houve a descrição de diferentes motivos do desvio de qualidade, como: mudança na viscosidade da forma farmacêutica para uma consistência mais líquida, falta de eficácia terapêutica, vazamento da formulação e alteração de cor. Esse medicamento deve ser armazenado em geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e, por isso, caso não seja seguida a condição ideal de armazenamento, a estabilidade do gel é comprometida, assim como a eficácia do medicamento¹⁹. No caso da tintura de benjoim, a maior frequência de QT se deu por vazamento ou defeito na embalagem, o que pode favorecer a contaminação do produto.

Com relação aos ativos citrato de cafeína e aqueles com ação cardiovascular, como captopril e furosemida, poderia ser explicado pela elevada demanda de manipulação destes medicamentos em formas farmacêuticas líquidas de administração oral, o uso em pediatria e neonatologia, visto que não existem preparações industrializadas adequadas para esta população no Brasil^{3,4}.

Também, foi verificada a notificação de medicamentos contendo fármacos para: sedação - hidrato de cloral (3,28%); antimicrobianos - neomicina; anti-inflamatórios - dexametasona; e desconforto gástrico e esofágico, como o omeprazol. Estes dados mostram uma grande variedade de ativos que foram manipulados principalmente em preparações magistrais. Diante disso, ressalta-se que a farmácia pode transformar especialidade farmacêutica, em caráter excepcional quando da indisponibilidade da matéria-prima no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração e/ou forma farmacêutica compatível com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição¹. Dessa forma, os medicamentos manipulados deveriam ser uma alternativa para individualização dos regimes posológicos, e não substituição de medicamentos já disponíveis¹⁸. Contudo, Pontes e Zamith²⁰ verificaram uma baixa frequência de medicamentos manipulados em doses individualizadas em farmácias de manipulação comunitárias. No estudo realizado por esses autores, verificou-se que somente 34% dos medicamentos manipulados possuíam doses diferentes das padronizadas nas especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado brasileiro, o que os descaracterizava como medicamentos magistrais, personalizados, indicando a necessidade de uma avaliação de risco criteriosa que justifique a manipulação de medicamentos realmente magistrais.

O presente estudo indicou a notificação de dez substâncias ativas com ação no sistema nervoso central (SNC), que são integrantes da lista de medicamentos controlados²⁰ por causarem dependência química ou psíquica e/ou produzirem alterações nervosas graves. Dentre estes estão: anfepramona, citalopram, cloxazolam, codeína, hidrato de cloral, locaserina, risperidona, sertralina, sibutramina e venlafaxina, que pertencem às classes terapêuticas anorexígenos, anfetamínicos, antidepressivos e sedativos.

Este resultado corrobora com Pontes e Zamith²¹, que realizaram um estudo sobre farmácias de manipulação com autorização especial, localizadas no município de Nova Friburgo (RJ), onde foi verificado que de um total de 12.253 fórmulas, menos de 1,0% de medicamentos manipulados foram considerados oficiais

(farmacopeicos), sendo a maior frequência de preparações magistrais na forma farmacêutica em cápsula (83%), que incluíram 15 fármacos de classes terapêuticas de grande importância clínica, tais como: antidepressivos, anorexígenos e antipsicóticos. Este perfil dos medicamentos manipulados avaliados pode representar, em termos de saúde pública, um potencial risco sanitário quanto à segurança e à eficácia, visto que as reações adversas causadas pelos psicotrópicos anorexígenos incluem: convulsões (epiléticas), alterações no eletroencefalograma, psicoses, ansiedade, euforia, depressão, disфонia, irritabilidade, tensão, insônia, tremor, midríase, dor de cabeça, hipertensão ou hipotensão, angina, colapso circulatório, entre outras²².

Foi verificado ainda o registro de desvio de qualidade por solução de Minoxidil a 0,5%, que é um medicamento que integra a lista de ativos de baixo índice terapêutico. Cabe salientar outros casos já conhecidos que demonstraram o risco relacionado a substâncias ativas de baixo índice terapêutico, como no caso de oito pacientes que foram a óbito devido a erro na dosagem de colchicina, manipulado para tratamento de gota^{23,24}.

Com relação aos motivos das notificações de QT, no presente estudo, verificou-se de maneira geral, independente da forma física do medicamento, que ocorreu uma maior predominância de alterações no rótulo e na embalagem dos medicamentos, presença de corpo estranho, partícula ou precipitado nos medicamentos, quantidade de medicamento inferior ao rotulado e alterações na cor e odor dos medicamentos. O estudo de Caon et al.²⁵ corrobora os nossos resultados, pois também relatou que o motivo mais recorrente registrado nas QT de medicamentos em um hospital de grande porte estava relacionado a problemas na embalagem (54,1%), seguidos de alteração de cor/cristalização/corpo estranho dentro da embalagem (21,1%); bem como verificado no estudo de Lima et al.¹², que levantaram dentre os principais motivos das QT de medicamentos em ambiente hospitalar problemas de vazamento (17%), coloração diferente do habitual (10,8%) e ausência de produto no frasco.

Já considerando a natureza física das formas farmacêuticas, as preparações líquidas de uso oral foram predominantes, com mais de dois terços das notificações. Tal resultado se deve provavelmente à escassez de medicamentos líquidos para uso em crianças, já que essas preparações são as mais adequadas para pediatria, devido à facilidade de ajuste das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração. Por isso, médicos frequentemente prescrevem adaptações de formas farmacêuticas sólidas em formulações líquidas e se utilizam de preparações magistrais, para lidar com essas limitações²⁴. Quanto às características do motivo da notificação, para formas farmacêuticas líquidas, pode-se verificar que a maioria está relacionada ao aspecto da formulação, em que o motivo é a alteração por corpo estranho, partículas e precipitados.

Segundo Costa et al.²⁶, a adaptação de uma forma farmacêutica sólida em formulação líquida pode oferecer riscos, como a inexistência da dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades e interações e, por isso, pode-se verificar maior frequência de queixas relatadas ao Notivisa.



Outro risco da forma farmacêutica líquida é a ocorrência de vazamento do medicamento. Tal desvio requer atenção, uma vez que poderá comprometer o tratamento, pois o vazamento poderá levar à falta do medicamento no interior do frasco, que pode gerar um custo excedente para o paciente, caso venha precisar adquirir um novo medicamento para finalizar o tratamento.

Além disso, o vazamento dos medicamentos manipulados na forma líquida pode ainda dificultar a leitura do rótulo e das informações contidas nele, pois pode apagar as informações ou manchá-las, resultando em uma difícil visualização, prejudicando ou inviabilizando o tratamento²⁴. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007¹, todas as informações de posologia e armazenamento deverão ser descritas no rótulo⁷, contudo, problemas no rótulo e na embalagem das formas farmacêuticas líquidas foram registrados em 39 notificações, e contribuíram para 17,30% das notificações. Já para medicamentos sólidos, quatro das 61 notificações ocorreram pela falta de medicação. Quando comparadas às formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, que precisam de equipamentos de precisão para medir o volume, as formas sólidas são mais fáceis de identificar a falta de medicação. A falta de comprimido ou cápsula também traz um risco, pois o paciente não poderá concluir o tratamento.

Foi verificado ainda desvio de qualidade na embalagem e/ou rotulagem de medicamentos sólidos, mostrando a importância da fiscalização sanitária para melhorar o controle de qualidade dos produtos manipulados. Em 21 notificações não foi possível verificar qual a forma física do medicamento, visto que não é uma categoria do formulário do Notivisa, portanto, os notificadores não incluem esse campo no corpo da descrição do motivo da QT, resultando na omissão dessa informação. Dessa forma, o notificador precisa descrever a forma farmacêutica conforme julgamento próprio, o que torna o estudo da variável subjetiva, já que, por falta de conhecimento, o notificador pode indicar ou classificar de maneira incorreta, dificultando o trabalho da

farmacovigilância para entendimento de quais formas farmacêuticas têm maior frequência de desvios de qualidade e EA.

No estudo realizado por Mota et al.²⁷ verificou-se que o Notivisa foi considerado complexo e com baixo potencial de aceitabilidade, visto que foram identificadas 95 variáveis necessárias para um completo preenchimento do formulário destinado aos profissionais da saúde, quando o valor de referência máximo deveria ser em 60 variáveis. Ou seja, o preenchimento de algumas variáveis do formulário torna o processo de notificação ainda mais demorado e complexo. Segundo os autores, o desempenho do Notivisa no que tange a farmacovigilância foi considerado satisfatório para o atributo validade, porém deficiente para simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência e oportunidade da notificação, contribuindo para a subnotificação.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu conhecer os principais medicamentos manipulados notificados ao Notivisa, suas características e substâncias ativas veiculadas nas formulações, o que pode contribuir para as ações de vigilância sanitária no âmbito magistral, tão incipiente ainda no Brasil. Contudo, embora a farmácia de manipulação tenha um grande impacto no cenário farmacêutico nos últimos anos, demonstrou-se um reduzido número de notificações, o que pode dificultar que as atividades de farmacovigilância sejam efetivas, retardando a promoção da segurança e o gerenciamento de risco em saúde relacionado a estes produtos.

Desta maneira, o monitoramento permanente da qualidade deste tipo de medicamento é necessário, principalmente das formulações magistrais, dado o seu impacto na saúde pública, ressaltando-se que a farmacovigilância magistral deve ser uma responsabilidade comum entre usuários, profissionais notificadores e no âmbito regulatório, para que de fato possa ser disseminada como uma prática em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia e seus anexos. Diário Oficial União. 9 out 2007.
2. Bonfilio R, Emerick GL, Netto Junior A, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. Rev Baiana Saúde Pública. 2010;34(3):653-64. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2010.v34.n3.a63>
3. Pereira ACDS, Miranda ES, Castilho SR, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. Rev Pauli Pedi. 2016;34(4):403-7. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.02.012>
4. Passos MMB, Andrade ACS, Villa ALV, Fonseca R, Monteiro MSSB. Medicamentos manipulados para neonatos. Rev Ped Soperj. 2020;20(2):37-43. <http://doi.org/10.31365/issn.2595-1769.v20i2p37-43>
5. Ansel HC, Popovich NG, Allen Junior LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6a ed. São Paulo: Premier; 2013.
6. Braga GK. Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2009.
7. Pan American Health Organization - PAHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Washington: Pan American Health Organization; 2005.
8. Gudeman J, Joswiakowisk M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs R D. 2013;13(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0005-9>
9. Brasil. Lei Nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial União. 11 ago 2014.



10. Oliveira CG, Rodas ACD. Tecnovigilância no Brasil: panorama das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de cateteres vasculares. *Cienc Saúde Colet*. 2017;22(10):3247-57. <https://doi.org/10.1590/1413-12320172210.17612017>
11. Lima LO, Vosgerau MZS, Games EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais. *Vigil Sanit Debate*. 2015;3(1):105-15. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00248>
12. Lima PF, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron NR, Gonçalves SF, Spadotto A, Lima SAM. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):679-86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400014>
13. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Assessment of knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among healthcare professionals in Brazil. *J Young Pharm*. 2020;12(3):255-60. <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.71>
14. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Under-reporting of adverse drug reactions among healthcare professionals in Brazil: an estimate based on national pharmacovigilance survey. *J Young Pharm*. 2020;12(4):360-5. <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.92>
15. Varallo FR, Guimaraes SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(4):739-47. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000400023>
16. Passos AF, Agostini FS. Conjuntivite neonatal com ênfase na sua prevenção. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(1):57-67. <https://doi.org/10.1590/S0034-72802011000100012>
17. Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm*. 2005;2(2):38-44. <https://doi.org/10.5216/ref.v2i2.1948>
18. Miura DY. Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de géis de papaína destinados ao tratamento de feridas [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2012.
19. Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade dos medicamentos: abordagem clínica e ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(5):921-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000600024>
20. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial União*. 15 maio 1998.
21. Pontes FE, Zamith HPS. Avaliação da característica de personalização dos medicamentos magistrais manipulados pelas farmácias comunitárias com Autorização Especial quanto à individualização da dose. *Vigil Sanit Debate*. 2016;4(1):100-3. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00572>
22. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrol Metab*. 2002;46(5):497-513. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>
23. Yano HM, Bugno A, Auricchio MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2008;67(3):234-6.
24. Yano HM. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. *BEPA Bol Epidemiol Paul*. 2011;8(88):23-6.
25. Caon S, Feiden IR, Santos MA. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012;3(1):23-6.
26. Costa P, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci*. 2009;45(1):57-66. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502009000100007>
27. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância no Brasil. *Cienc Saúde Colet*. 2020;25(5):1955-66. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.19522018>

Contribuição dos Autores

Passos MMB, Pimenta TL - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Monteiro MSSB - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira DR, Freitas ZMF - Redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

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



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.