

ANÁLISE E DISCUSSÃO DE ASPECTOS CRÍTICOS DA RESOLUÇÃO 67/2007 DA ANVISA PARA AS FARMÁCIAS COM MANIPULAÇÃO

MARIA LETICE COUTO DE ALMEIDA¹
ARMANDO PEREIRA DO NASCIMENTO FILHO²

1. Farmacêutica, Mestre em Sistema de Gestão pela Universidade Federal Fluminense, UFF, RJ.
2. Professor Doutor, docente da Universidade Federal Fluminense, UFF, RJ.

Autor responsável: M.L.C. Almeida. E-mail: artevidabj@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Contextualização do tema

A produção industrial de medicamentos, no Brasil, segue as recomendações contidas nas *good manufacturing practices* (GMP) para produtos farmacêuticos e, paralelamente, as autoridades brasileiras adotaram o correspondente Documento Nacional das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para autorização e comercialização de medicamentos, a resolução de diretoria colegiada (RDC) 210/03 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 2003). Entretanto, a produção em pequena escala, se concentra nas farmácias com manipulação, nas farmácias hospitalares e nas unidades de nutrição parenteral. As farmácias de manipulação seguem as recomendações previstas na RDC 67/07 da Anvisa (BRASIL, 2007), para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF).

As farmácias de manipulação têm passado por profundas transformações, através de consecutivas normas reguladoras, que visam ao atendimento dos preceitos de qualidade inerentes ao fármaco, à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade implantados nas empresas, buscando, assim, uma uniformidade e uma reprodutibilidade dos medicamentos ao longo do tempo. Os

fatores que podem gerar erros devem ser avaliados e controlados através de sistemas de processos padronizados e seguros, que garantam a qualidade e a eficácia do medicamento. É fundamental que o farmacêutico conheça e possa comprovar, através de rastreabilidade, a segurança do procedimento utilizado (SILVA, 2007).

Situação problema

Acredita-se hoje que o maior obstáculo das farmácias com manipulação seja a falta de credibilidade, junto à suposta falta de um rígido controle de qualidade, tanto das matérias-primas, quanto dos produtos acabados nas análises de teor e homogeneidade (uniformidade). Esta conquista de credibilidade é fundamental para a estabilidade e consolidação do setor.

Para garantir a qualidade e segurança dos produtos manipulados, a ANVISA fez publicar a atual norma que regulamenta o setor, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 67/07 e sua atualização, a RDC 87/08¹, que fixa os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e homeopáticas.

¹ Resolução normativa do setor magistral RDC 67/07 e RDC 87/08.

O objetivo principal deste trabalho é demonstrar o impacto da adequação das farmácias com manipulação na RDC 67/07, usando os seus respectivos grupos de classificação I e III e os anexos I, III e VII, suas dificuldades e estratégias para alcançar a garantia de qualidade nos serviços prestados por este segmento à população. Conhecer a importância e a abrangência da gestão da qualidade como modelo de excelência para melhor gerir uma farmácia magistral. Avaliar se a aplicação da RDC 67/07 garante a qualidade dos medicamentos no setor magistral.

Considerando a abrangência da nova RDC, o estudo irá discutir os pontos polêmicos e críticos desta regulamentação nos grupos e anexos citados abaixo. De acordo com a norma, as farmácias foram classificadas em seis grupos e seus respectivos anexos, dependendo da área de atuação e da natureza dos insumos.

Serão focados alguns grupos e seus anexos de interesse em questão:

- Grupo I – manipulação de medicamentos a partir de insumos / matérias-primas, inclusive de origem vegetal;
- Grupo III – manipulação de antibióticos, citostáticos, hormônios e substâncias sujeitas a controle especial.

E os respectivos anexos:

- Anexo I – boas práticas de manipulação em farmácias – BPF;
- Anexo III – boas práticas de manipulação de antibióticos, citostáticos, hormônios e substâncias sujeitas a controle especial;
- Anexo VII – roteiro de inspeção para as farmácias.

O setor magistral brasileiro

De acordo com Thomaz (2001), é, a partir de 1980, que começa a expansão do número de farmácias de manipulação no Brasil.

Entre 1980 e 1990, podem-se destacar alguns fatores responsáveis pelo crescimento das farmácias magistrais: a implantação de novas tecnologias e o surgimento de distribuidoras que passaram a oferecer matérias-primas fracionadas para as farmácias.

Foi ocupando os espaços deixados pela indústria que esse crescimento se acelerou. Na época, o governo impunha um controle rigoroso de preços aos medicamentos industrializados. Com isto, alguns itens ficaram defasados e por desinteresse econômico da indústria deixaram de ser fabricados. As farmácias magistrais conseguiram

colocar estes medicamentos à disposição da classe médica e suprir o mercado, e exerceram nessa fase um papel muito importante para a saúde pública (SILVA, 2007).

Além disto, com a criação do medicamento genérico no ano de 1999, a classe médica passou a prescrever cada vez mais medicamentos utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou seja, o nome do princípio ativo ao invés da marca registrada, porém, sem ressaltar o termo “medicamento genérico”, o que permitia seu aviamento por qualquer estabelecimento magistral, onde se percebeu uma oportunidade de mercado e um crescimento do setor.

A fiscalização desses estabelecimentos é de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS), através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e seus órgãos regionais – Vigilância Sanitária (Visa), a qual fez publicar o primeiro regulamento técnico que instituiu as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia – BPF, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 33 – Anvisa/MS, em 19 de abril de 2000.

De acordo com esta legislação, a farmácia passa a ser responsável pela qualidade das preparações magistrais que manipula, conserva, dispensa e transporta, e se consideram indispensáveis o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações magistrais de modo a garantir ao paciente um produto de qualidade (BRASIL, 2000).

A implantação da Gestão da Qualidade nas empresas deveria ter se tornado fator diferencial na competitividade, mas apenas a certificação de processo, por esta norma, não garantia a efetividade da qualidade, embora fossem passos significativos para o começo da excelência. Algumas farmácias não conseguiam perceber a importância desta primeira norma reguladora, como um primeiro passo para a prática da qualidade e assim poder utilizar como um diferencial na competitividade. Com isto, várias irregularidades foram observadas pelas autoridades sanitárias. Por isto, após seis anos, as farmácias tiveram outro regulamento para estabelecer suas BPF, quando a Anvisa publicou a Resolução RDC 214, em 12 de Dezembro de 2006, uma norma altamente rigorosa e coerciva, e que revogaria a RDC 33/2000 (BRASIL, 2006).

A Anvisa publicou uma nova Resolução, a RDC 67 de 8 de outubro de 2007, que revogaria as RDC 214/2006, RDC 354/2003, voltadas para as Substâncias de Baixo Índice Terapêutico e a RDC 33/2000.

De acordo com esta nova legislação, as farmácias foram classificadas em seis grupos e seus respectivos

anexos, dependendo da área de atuação e da natureza dos insumos. Para cada grupo, a Anvisa fixou regras específicas de BPM e prazo para o cumprimento dos artigos das disposições, sendo de consenso que os prazos são curtos e as adequações onerosas, pois alguns itens envolvem a infraestrutura física como antessalas, aquisição de equipamentos caros (balanças e capelas de exaustão microbiológica) e antecâmaras.

Em 24 de Novembro de 2008, a Anvisa publicou a Resolução nº. 87, alterando alguns itens da RDC 67/07 que determinava os critérios para funcionamento regular de farmácias magistrais no país.

O crescimento traz novos desafios decorrentes do aumento da demanda por medicamentos manipulados tais como: o aumento da necessidade de atender a consumidores cada vez mais informados e exigentes, o crescimento da competição comercial e a necessidade de adequação à legislação. O principal desafio para a farmácia magistral, portanto, está na conquista da credibilidade, que só será obtida através do crescimento sustentado, pautado na obtenção da excelência não só em oferecer serviços e produtos como também em comprovar capacidade técnica-gerencial. A implantação do Sistema da Garantia da Qualidade (SGQ), os treinamentos contínuos, a informatização, o emprego de novas tecnologias e o cumprimento das legislações sanitárias vigentes são alguns caminhos recomendáveis.

A farmácia magistral para se manter viável por longo prazo necessita melhorar continuamente seus serviços e diminuir, dentro do possível, seus custos de produção. A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados vem sendo criticada duramente por diversos setores. Dentre os questionamentos mais frequentes estão a impossibilidade da análise final do produto (teor e uniformidade) e a associação de fármacos sem estudo prévio de estabilidade e de eficácia terapêutica associados a alguns casos relatados de óbito causado por uso destes medicamentos sem o devido estudo prévio (Anvisa, 2005).

No Brasil, a falta de um Formulário Galênico Nacional aumenta mais o problema. Este documento contemplaria quais formulações e fármacos poderiam ser manipulados pelas farmácias, e assim, determinaria os parâmetros de estabilidade, dentro das especificações preconizadas, como já acontecem em diversos países como Portugal, Espanha, Bélgica, Estados Unidos, França, Itália, Argentina e Chile (ALLEN, 2006).

O segmento magistral é um dos poucos redutos de produção de medicamentos nacional, e desempenha

um papel preponderante nas micro-economias. Cerca de 90% dos estabelecimentos mantidos pelos farmacêuticos magistrais caracterizam-se por pequenas empresas de capital exclusivamente nacional que criam empregos, geram renda e incrementam a economia nas comunidades onde atuam (LEAL et al, 2007).

A qualidade:

Segundo Barros, cada pessoa tem seu próprio conceito de qualidade. Pode-se dizer que qualidade é “aquilo que cada um pensa que é ou percebe que é”, portanto, é preciso entender que, antes de qualquer coisa, o conceito de qualidade depende da percepção de cada um, sendo, portanto, função da cultura (valores) do grupo que se considera (BARROS, 2005).

O conceito de qualidade é polissêmico, envolve opiniões e visões diferentes (NETO; GNIDARXIC, 2008). A palavra qualidade tem muitos significados e uso.

Para Juran; Gryna (1991), a palavra possui dois significados. O primeiro, a qualidade é um conjunto de características do produto que satisfaz as necessidades dos clientes e, por esse motivo, leva a satisfação em relação ao mesmo. O segundo, é que na qualidade não deverão existir falhas em um bem a ser consumido. Considera a qualidade, sucintamente, como adequação ao uso.

Crosby (1999), diz que qualidade é investimento e para garantir esse investimento é preciso que todas as pessoas envolvidas dentro de uma organização, desde a alta direção até os departamentos, comprometam-se a desempenhar sua função o melhor possível. A questão de garantir a qualidade, com o comprometimento de todos, pode ser estimulada pelo profissional responsável pela qualidade da empresa.

Nas farmácias magistrais, diversos fatores podem gerar erros que devem ser avaliados e controlados, através da implantação de sistemas com processos padronizados e seguros, que garantam a qualidade final dos medicamentos (GIL, 2007).

Segundo Gil (2007), deve-se considerar a qualidade dos medicamentos e a possibilidade de erros em sua preparação. O farmacêutico deve estar atento e considerar, fundamentalmente, três fatores: matérias-primas, processos ou procedimentos estabelecidos para a elaboração do produto e as pessoas envolvidas nesses processos.

O farmacêutico é responsável também pela manipulação e qualidade das preparações até sua dispensação ao cliente, onde tudo deve ser observado: da con-

centração e teor do ativo em cada dose ou unidade à estabilidade da preparação, as quantidades preparadas e dispensadas, à isenção de contaminação microbiológica, contaminação cruzada na hora da manipulação e é claro, à eficácia do medicamento (BRASIL, 2007).

Em um Sistema da Qualidade, o objetivo comum é a conquista da excelência em qualidade. Já as ferramentas (programas) de qualidade são filosofias, procedimentos ou estratégias das quais as partes de um sistema utilizam-se na busca da qualidade almejada (GIL, 2007).

Segundo Campos (1995): “processo é um conjunto de causas (que provoca um ou mais efeitos)”. O processo pode ser dividido em famílias de causas: matérias primas, máquinas, medidas, meio ambiente, mão de obra e método, que são chamados “fatores de manufatura”.

Quando existem resultados indesejáveis em processos, precisa-se atuar no sentido de corrigir tais irregularidades. Há de se manter o controle, o que significa localizar o problema, analisar o processo, padronizar e estabelecer itens de controle, de maneira que não haja mais as ocorrências dos mesmos. À medida que se adquire mais experiência e fatos imprevistos acontecem, deve-se replanejar o processo (CAMPOS 1995).

A fase de validação de processos é no setor magistral um desafio necessário à garantia da qualidade e exigido ao atendimento as BPMF. Sem a validação de todos os processos não há como obter rastreamento que assegurem a integridade, segurança e confiabilidade de seus produtos.

A garantia de qualidade nos medicamentos manipulados

Segundo Silva (2007), a gestão da produção requer mecanismos de controle que garantam uma uniformidade das características de qualidade dos produtos ao longo do tempo. Como não existe processo perfeito, sempre existirão variações em relação às especificações. Manter estas variações em níveis aceitáveis é imprescindível para qualquer empresa produtora de bens ou serviços num mercado cada vez mais exigente e competitivo.

Ainda Silva (2007), menciona que a qualidade do medicamento produzido nas farmácias com manipulação depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas.

A questão da qualidade do medicamento manipulado é questionada dentro e fora do Brasil. Segundo Rumel

et al (2006), a procura do medicamento mais barato pelo consumidor envolve a intercambialidade do medicamento industrializado com o manipulado. É impossível garantir o mesmo controle de qualidade de uma indústria moderna para um medicamento produzido artesanalmente.

Segundo a Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares – APFH, Portugal possui um Formulário Galênico Português (FGP) desde 2001, que constitui um instrumento tecnologicamente avançado e adaptado às necessidades da terapêutica contemporânea. Atualmente já saiu uma nova versão do FGP que contempla mais formulações de interesse do segmento e cujos procedimentos estabelecidos foram previamente testados e validados, dentro do seu rigoroso parâmetro de qualidade e eficácia (APFH, 2009).

A legislação pertinente e o sistema da garantia da qualidade

O regulamento técnico dispõe sobre as regras básicas e pertinentes a todo e qualquer tipo de farmácia magistral. Nele estão contidas as disposições gerais sobre o funcionamento das farmácias e os procedimentos referentes às inspeções sanitárias, bem como os critérios para a avaliação do cumprimento dos itens, e dos respectivos quesitos, do Roteiro de Inspeção, que objetivam verificar a qualidade do medicamento manipulado. Ao regulamento técnico deverão se reportar os estabelecimentos de manipulação alopática, homeopática, produtos estéreis e serviços de saúde onde se manipula dose unitária e unitarização de dose de medicamento (BRASIL, 2007).

Ainda segundo a RDC 67/07, Brasil (2007), os critérios para avaliação do cumprimento dos itens do Roteiro de Inspeção do Anexo VII visam à qualidade do medicamento manipulado, baseiam-se no risco potencial para o manipulador, medicamento e o paciente, inerente a cada item, como discriminado na sequência:

- 5.20.4 “Considera-se item IMPRESCINDÍVEL (I) aquele que pode influir em grau crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação”.
- 5.20.5 “Considera-se item NECESSÁRIO (N) aquele que pode influir em grau menos crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação”.
- 5.20.6 “Considera-se item RECOMENDÁVEL (R) aquele item que pode influir em grau não crítico na

qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação". 5.20.7 "Considera-se item INFORMATIVO (INF) aquele que oferece subsídios para melhor interpretação dos demais itens".

Assim, as farmácias com manipulação necessitam direcionar suas estratégias para priorizar a implantação da nova RDC 67/07, a fim de obter a adequação necessária no tempo estipulado pela Anvisa e obter uma vantagem competitiva, frente a outros estabelecimentos que provavelmente não conseguirão fazê-los a tempo. As farmácias necessitam verificar o que é mais urgente na implantação, principalmente dos itens Imprescindíveis (I) e dos Necessários (N), pois segundo a RDC 67/07, no item 5.20.8 das condições gerais, se o item (N) não for cumprido após a primeira inspeção, passa a ser tratado automaticamente como (I) na inspeção subsequente e o item (R) se não cumprido após a primeira inspeção passa a ser tratado automaticamente como (N) na inspeção subsequente, mas nunca passa a (I) (BRASIL, 2007).

A RDC é um sistema de qualidade adaptado à farmácia e, portanto, não é mais um diferencial, é sim uma obrigação. Desde a RDC 33/00, convive-se com a necessidade de garantir a qualidade, esse conceito não é novo para as farmácias magistrais, a tendência da RDC é a profissionalização do setor.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo e qualitativo no qual são apresentados e estudados os aspectos da aplicabilidade da qualidade e suas características no segmento magistral, onde se levantaram dados e informações para a análise do estudo. São evidenciadas as não-conformidades e pontos mais críticos da norma estudada, como também os seus respectivos impactos na adequação. São considerados sempre o impacto da norma, em relação ao custo x benefício, dificuldade de implantação e a qualidade observada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram relatados em item específico, contendo comentários e recomendações para o objetivo pretendido.

Análise dos pontos mais críticos da legislação

Serão analisados nove itens mais críticos e polêmicos dentro das duas Resoluções Normativas e o seu grau de risco (anexo VII – RDC 67/07), que de alguma forma podem impactar o seguimento estudado:

As RDC's determinam em suas publicações os prazos para adequações nas empresas, como se vê abaixo – grau de risco da RDC 67/07, anexo VII, item 17.8 e subitens – imprescindível.

- Artigo 5º – Fica concedido um prazo de 360 dias, a partir da data de publicação desta RDC, para o atendimento do item 2.7 e seus subitens do anexo III (estes prazos foram alterados para 90 dias segundo artigo 6º da RDC 87/08, a partir de sua publicação), sendo que deverão estar em funcionamento até o mês de fevereiro de 2009 e 180 dias para atendimento dos demais itens do anexo III; dos itens 7.1.3, 7.1.7 (letra "c"), 7.3.13, 9.2 do anexo I.
- Artigo 6º – A partir da data de vigência desta RDC, ficam revogadas a RDC 33/00, a RDC 354/03 e a RDC 214/06.
- Artigo 7º – A partir da publicação desta norma os novos estabelecimentos devem atender na íntegra às exigências nela contida, previamente ao seu funcionamento.
- Anexo III – Boas Práticas de Manipulação de Hormônios, Antibióticos, Citostáticos e Substâncias Sujeitas a Controle Especial.
 - o 2.7 – As farmácias devem possuir salas de manipulação dedicadas, dotadas cada uma com antecâmara, para a manipulação de cada uma das três classes terapêuticas a seguir – hormônios, antibióticos e citostáticos, com sistemas de ar independentes de eficiência comprovada.
 - o 2.7.2 – Tais salas devem possuir pressão negativa em relação às áreas adjacentes, sendo projetadas de forma a impedir o lançamento de pós no laboratório ou no meio ambiente, evitando a contaminação cruzada, protegendo o manipulador e o meio ambiente.

ANÁLISE: O prazo é muito curto, para o grande número de adequações a serem feitas: estrutural e/ou física e de compra de materiais e equipamentos. A ANVISA, não levou em conta que cerca de 90% do segmento é composto por empresas pequenas (com orçamento bem limitado), que o país possui uma dimensão continental

com aproximadamente 7.295 estabelecimentos espalhados por todo o seu território (CFF, 2008), com suas dificuldades regionais. Também não atentou que há apenas uma empresa no Brasil que faz a capela de exaustão microbiológica (como preconiza a RDC neste item), por isso o tempo para entrega é longo. Depende-se também da aprovação e liberação de uma nova planta pelo setor de arquitetura da VISA, para a construção do novo laboratório/sala, onde irá trabalhar com as 3 classes terapêuticas do anexo III.

Condições gerais – grau de risco do anexo VII item 2.6 – Imprescindível.

- 5.13 – Não é permitida à farmácia a dispensação de medicamentos manipulados em substituição a medicamentos industrializados, sejam de referência, genéricos ou similares.

ANÁLISE: O item acima é difícil de ser realizado, como no caso do medicamento genérico e o manipulado. Na receita vem escrito o nome do medicamento pelo sal químico (Denominação Comum Brasileira – DCB), fica sempre a dúvida, se é manipulado ou se é genérico. Esta intercambialidade acontece por falta de esclarecimento no receituário de informar se é um medicamento genérico, expresso pela letra “G” ou mesmo pela palavra “Genérico”, ou no caso do medicamento manipulado, de informar se é para ser “manipulado”. Precisa haver uma reeducação do prescritor para atender à norma, e assim evitar a intercambialidade entre o medicamento manipulado e o industrializado.

Exposição ao Público

- 5.14 – Não é permitida a exposição ao público de produtos manipulados, com objetivo de propaganda, publicidade ou promoção.

ANÁLISE: Segundo Ribeiro (2002), a exposição de produtos manipulados é apontada como um indutor do consumo sem a devida prescrição. Sabe-se hoje que não é a exposição que induz à compra e conseqüentemente ao uso inadequado do produto, em especial devido ao baixo poder aquisitivo da população brasileira que, normalmente, disponibiliza seus recursos com medicamento somente em situações críticas. Existem questões importantes que induzem a população à automedica-

ção, podemos listar algumas: dificuldade de acesso ao sistema público de saúde para ter sua consulta e obter a prescrição adequada para o alívio de sua dor; a propaganda de medicamentos na mídia falada, escrita e televisiva, induzindo a compra destes produtos, inclusive de forma errônea. Dessa forma, proibir a exposição somente do produto manipulado, tal como está nas drogarias, as especialidades farmacêuticas das indústrias de medicamento, não teria como real motivo a diminuição da automedicação no povo brasileiro e a proteção do consumidor aos riscos da utilização inadequada destes produtos.

Duração do tratamento – grau de risco do anexo vii item 14.3 – recomendável.

- 5.17.5 – No caso de haver necessidade de continuidade do tratamento, com manipulação do medicamento constante de uma prescrição por mais de uma vez, o prescritor deve indicar na receita a duração do tratamento.
- 5.17.5.1 – Na ausência de indicação na prescrição sobre a duração de tratamento, o farmacêutico só poderá efetuar a repetição da receita, após confirmação expressa do prescritor. Manter os registros destas confirmações, datados e assinados pelo farmacêutico responsável.

ANÁLISE: Isto normalmente não ocorre porque o prescritor quase nunca escreve por quanto tempo o paciente irá usar o medicamento, se deve repeti-lo, por quantas vezes ou se é de uso contínuo. Se a receita for do Sistema Único de Saúde (SUS), a situação é mais crítica, pois ele às vezes só assina (rubrica), nem mesmo o carimbo com o respectivo nome e número do CRM (Conselho Regional de Medicina) ele coloca, logo, fica praticamente impossível localizá-lo para resolver o problema.

O receituário do prescritor, na sua maioria das vezes, é ilegível (caligrafia ruim), sem os dados do paciente como peso, idade, enfermidades relacionadas como diabetes e problemas cardíacos ou renal, que ajudariam na hora de manipular o medicamento e assim determinar a melhor base ou excipiente, isentar a formulação da presença de sais de sódio e potássio, sacarose e etc.

Além disso, o prescritor, muitas vezes, não indica a posologia correta (coloca: “uso conforme indicado”) e o tempo de uso (coloca: “usar pelo tempo necessário”).

Como se pode observar, receituário é um problema de saúde pública, e como documento oficial do medicamento, muitas vezes é passível de apresentar erros tanto da medicação prescrita (não se lê o nome do medicamento) quanto da dose a ser ingerida.

Caberia ao órgão máximo médico CFM (Conselho Federal de Medicina), tomar as devidas providências desta classe. A norma RDC 67/07 e a 87/08, imputa todos os erros e “esquecimentos” da prescrição ao farmacêutico e à farmácia, mas cabe ao médico zelar pela integridade do seu paciente, no que diz respeito à sua prescrição farmacológica. Neste caso, também caberia uma reeducação do prescritor, para que se atenda à norma e assim evitar que possíveis danos possam ocorrer com seu paciente, pela falta de clareza do receituário.

Avaliação farmacêutica:

- 18.1.1 – A avaliação farmacêutica das prescrições, quanto à concentração, viabilidade e compatibilidade físico-química e farmacológica dos componentes, dose e via de administração deve ser feita antes do início da manipulação.
- 5.18.2 – Anexo I – Quando a dose ou posologia dos produtos prescritos ultrapassarem os limites farmacológicos ou a prescrição apresentar incompatibilidade ou interações potencialmente perigosas, o farmacêutico deve solicitar confirmação expressa do profissional prescritor. Na ausência ou negativa de confirmação, a farmácia não pode aviar e/ou dispensar o produto.

ANÁLISE: O artigo 41, da Lei 5991/73 Brasil (1973), diz: “quando a dosagem do medicamento prescrito ultrapassar os limites farmacológicos ou a prescrição apresentar incompatibilidades, o responsável técnico pelo estabelecimento solicitará confirmação expressa ao profissional que a prescreveu”.

O artigo 41 desta lei não dá ao farmacêutico as responsabilidades que a RDC 67/07 impõe a este profissional. Claramente a lei determina o limite ético entre as diferentes categorias.

Segundo Ribeiro (2002), uma característica que torna a norma sanitária importante é a harmonização, ou seja, a capacidade de uma norma ser viável entre comunidades diferentes, através de um processo de adequação das características da mesma. Esta característica, entretanto, é pouco utilizada internamente. O Brasil, sendo um país de dimensões continentais, possui uma

diversidade enorme e muitas vezes uma norma não é implementada por falta de harmonização entre as diferentes regiões do país.

Atualmente, constatamos que a Anvisa utiliza como principal instrumento regulador a figura jurídica da resolução. Entretanto, existe uma ordem hierárquica que deve ser seguida na aplicação das normas e estas não podem ser contraditórias aos atos imediatamente superiores, assim se têm a hierarquia jurídica desta forma elaborada:

- 1º) A Constituição Federal;
- 2º) As Leis Federais;
- 3º) A Constituição Estadual;
- 4º) As Leis Estaduais; e,
- 5º) As Leis Municipais.

Os outros atos legais de cunho administrativo são os decretos, as resoluções e as portarias. Onde se observa que os atos administrativos não podem se contrapor às leis. Na realidade, suas resoluções não explicam nem complementam os regulamentos existentes, elas impõem novas regras aos estabelecimentos; e, portanto, este ato jurídico é inadequado à função que vem exercendo, a de normatização do mercado magistral com imposições não determinadas anteriormente por leis e decretos. Este fato é corroborado pelas ações de mandado de segurança impetradas, em grande abundância, pelas empresas contra as ações de vigilância sanitária, com o objetivo de defesa dos seus interesses, frente à demanda de ações contestadas judicialmente pela farmácia por ela fiscalizada (RIBEIRO, 2002).

Segundo Ribeiro (2002), a detenção do conhecimento sobre a arte de manipular está nas mãos do farmacêutico; portanto, são pertinentes as análises físico-químicas das compatibilidades, na busca das melhores condições farmacotécnicas do medicamento.

Com relação aos limites farmacológicos, assuntos pertinentes às categorias envolvidas, a Lei 5991/73 Brasil (1973) é clara na solicitação de uma confirmação expressa por parte do farmacêutico junto ao prescritor, pois só ele (prescritor), poderá ter dados suficientes sobre o seu paciente para poder avaliar e confirmar a dosagem prescrita.

A Resolução cria novos limites de ação para o farmacêutico e isenta o prescritor das suas responsabilidades com relação a uma adequada formulação para o seu paciente. As determinações da resolução exigem do farmacêutico posturas que vão além da sua competência, como é o caso: dose ou posologia – cabe somente

ao prescritor, pois só ele pode determinar quanto o paciente necessita no tratamento; via de administração – depende do conhecimento das condições fisiológicas do paciente; e, portanto, fogem à alçada do farmacêutico.

Precisa-se sempre ter o cuidado de não cercear a atividade do prescritor, pois coube a ele a anamnese do paciente, assim só ele poderá determinar: dose, concentração de ativo e via de administração. Ao farmacêutico, cabe a verificação dos limites farmacológicos da fórmula/droga prescrita, a fim de garantir da eficácia terapêutica desejada. É claro que, hoje, o conhecimento em farmácia clínica por parte do farmacêutico é importante na avaliação farmacêutica da receita.

Sempre que for o caso, o farmacêutico deverá documentar a não-conformidade da receita, evitando assim problemas futuros que possam surgir em detrimento do documento prescrito.

Excipientes (anexo I):

- 8.2 – Os Excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico.

ANÁLISE: A falta de um Formulário Galênico Magistral voltado para a realidade do que é hoje o setor magistral brasileiro e de outros compêndios voltados para a área magistral impedem que várias padronizações de monitoramento e de manipulação sejam feitas de modo a garantir a qualidade do medicamento. Daí, por não haver uma uniformização de excipiente dentro do seguimento magistral, cada farmácia padroniza do seu jeito, muitos seguem a referência da indústria, só que deve se considerar que a maioria dos medicamentos da indústria é apresentada na forma de comprimido ou drágea, e na farmácia de manipulação o mesmo medicamento é manipulado na forma de cápsula, muda-se completamente a apresentação, mas as farmácias magistrais normalmente reproduzem o excipiente que a indústria utilizou no seu estudo com o medicamento de referência, muitas vezes por ser a única bibliografia disponível. Outros padronizam aleatoriamente, mas tudo sem estudo de validação e eficácia do medicamento manipulado. Hoje se sabe que o excipiente não é mais considerado inerte na formulação, ele exerce funções diversas como: solubilizar, suspender, espessar, emulsionar, lubrificar, entre outras. O conceito de excipiente vem sofrendo uma grande evolução: de veículo simples, químico e farmacologicamente inerte para

adjuvante essencial, garantindo e otimizando o desempenho dos produtos medicamentosos (SILVA, 2007). Não basta reproduzir o excipiente conforme o medicamento da indústria. Há de saber se ele pode e deve ser utilizado na forma de cápsula e se corresponderá igualmente na nova formulação da mesma forma que a indústria o fez, ou seja, se a atividade nova dada aos excipientes será satisfeita. Outro ponto importante é que, os medicamentos manipulados, quase nunca são mono drogas. Rotineiramente a formulação contém mais de um ativo, na maioria das vezes poli drogas (como é o caso dos medicamentos para emagrecer, que normalmente contém: fitoterápicos, diuréticos, gomas, laxantes, hormônios tireoidianos, etc.), dificultando mais ainda na escolha do melhor excipiente. A padronização dos excipientes deveria ser feita, com estudos de validação e eficácia, pela ANFARMAG, criando o Formulário Galênico Magistral Brasileiro, como é feito em vários países. Diferente do que acontece em outros países bem mais atrasados em relação à manipulação, mas que já possuem há muito tempo o livro mestre do setor, que garante qualidade e desempenho às formulações manipuladas nos países que o possuem.

Controle de qualidade (anexo I) – grau de risco do anexo VII, item 10.1.4, é recomendável, e item 10.1.1, necessário.

- 9.1 – Controle de Qualidade das preparações magistrais e oficinais
- 9.1.1 – Devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as preparações magistrais e oficinais:

Preparação	Ensaios
Sólida	Descrição, aspecto, características organolépticas, peso médio.

- 9.1.3 – Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio.

ANÁLISE: O peso das formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) de uso interno é uma característica da qualidade e fundamental para a avaliação da eficácia e confiabilidade do processo. Também é importante a avaliação do desvio padrão que reflete a variação e os desvios em relação à média (PALUDETTI, 2005).

O coeficiente de variação é outro dado inserido na legislação e expressa a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos (ANDERSON, 2005).

A Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição determina que a quantidade necessária para realizar o teste de peso das cápsulas duras é de 20 unidades, independente do total da amostra produzida. Também preconiza a determinação do peso médio, uma variação individual de mais ou menos 10% para o valor declarado de cápsula de até 300mg e de mais ou menos 7,5% para o valor declarado de cápsula acima de 300mg (BRASIL, 1988).

Ferreira (2002) observou que a manipulação de cápsula é imprecisa, pois as prescrições são feitas por unidade de massa e o processo de enchimento é realizado em função de volume. Como o peso varia em função da densidade, que difere a cada lote da matéria-prima produzida, diversas não-conformidades podem ocorrer se o cálculo do volume não for realizado corretamente.

O método utilizado para enchimento de poucas unidades de cápsulas é por nivelamento manual. Neste método utilizam-se equipamentos simples, sem automação, e cuja operação é extremamente dependente do operador e da vidraria utilizada (PETRY, 1998).

As operações unitárias envolvidas neste processo são: a escolha do tamanho da cápsula e, se necessário do diluente a ser acrescentado na formulação, a pesagem, a moagem ou tamisação, a mistura dos componentes, o enchimento das cápsulas e a rotulagem do produto final já envasado (FERREIRA, 2002).

Qualquer perda de material durante a mistura, moagem ou enchimento não altera o resultado do processo em nível industrial, porém, quando se manipulam pequenas quantidades, qualquer perda pode originar não-conformidades no produto final (ANSEL, 2000).

Silva (2007) concluiu no seu estudo que apesar de ser exigido pela legislação como ensaio de controle de qualidade, a verificação do peso médio não permite fazer estimativas reais sobre o processo. No máximo, sugere ao farmacêutico uma vaga percepção sobre a variabilidade existente, pois não fornece nenhuma informação sobre homogeneidade da mistura, uma vez que, neste ensaio, não há determinação do teor de ativo presente na formulação.

A legislação em vigor determina aos estabelecimentos magistrais um sistema de garantia de qualidade baseado em uma extensa documentação que, entretanto, dificilmente se traduzirá em produtos de melhor qualida-

de. Ao abordar superficialmente a gestão da qualidade, ela deixa de focar pontos importantes como o estudo da estabilidade e capacidade do processo, seu desempenho e indicadores, elementos fundamentais para a promoção da melhoria contínua. Somente se produzirão medicamentos seguros e eficazes em farmácias com manipulação, se a qualidade for percebida como estratégia para a sustentabilidade do setor.

Monitoramento – grau de risco do anexo VII, item 10.2.2 e 10.2.3 – Necessário.

- 9.2.1 – O estabelecimento que manipular formas farmacêuticas sólidas deve monitorar o processo de manipulação.
- 9.2.3 – Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25mg, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a 5mg.
- 9.2.3.1 – A farmácia deve realizar análise de no mínimo uma fórmula a cada dois meses. O número de unidades para compor a amostra deve ser suficiente para a realização das análises de que trata o item 9.2.3.
- Anexo III – Boas Práticas de Manipulação de Hormônios, Antibióticos, Citostáticos e Substâncias Sujeitas a Controle Especial.
 - o 2.16 – Para o monitoramento do processo de manipulação de formas farmacêuticas de uso interno, a farmácia deve realizar uma análise completa de formulação manipulada de cada uma das classes terapêuticas – hormônios, antibióticos e citostáticos.
 - o 2.16.1 – O monitoramento deve ser realizado por estabelecimento, de forma a serem analisadas no mínimo uma amostra a cada três meses, de uma das classes terapêuticas elencadas no item 2.16.

ANÁLISE: Segundo Silva (2007), a qualidade do medicamento produzido nas farmácias magistrais depende do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas. A gestão da produção requer mecanismos de controle que garantam uma uniformidade das características de qualidade ao longo do tempo e uma reprodutibilidade do produto final. No item 9.2.3 e subitem 9.2.3.1 a norma exige que sejam realizadas análises de teor e uniformidade em fórmu-

las com ativos em baixa concentração (igual ou menor que 25mg, dando prioridade a fármacos igual ou inferior a 5mg), no mínimo a cada 2 meses. Estas análises normalmente são feitas em laboratórios terceirizados. Dependendo do número de formulações manipuladas na farmácia, esta exigência é completamente inócua sob o ponto de vista estatístico.

Segundo Silva (2007), ao não prever critérios de amostragem para a seleção das formulações que serão analisadas, a legislação se mostra falha em relação ao monitoramento deste processo. Nota-se que a legislação não leva em conta que a realidade entre as empresas diverge quanto a sua produção diária ou mensal, podendo-se ter como exemplo:

- Farmácia A faz 1.000 unidades de fórmulas mês com fármacos de baixa concentração (igual ou menor que 25mg);
- Farmácia B manipula somente 100 unidades de fórmulas mês com fármacos de baixa concentração (igual ou menor que 25mg);
- Farmácia C faz apenas 20 unidades de fórmulas mês com fármacos de baixa concentração (igual ou menor que 25mg).

Assim, a farmácia B manipula apenas 10% do que a farmácia A produz, no mês. Já a farmácia C manipula apenas 20% que a farmácia B produz e 2% do que produz a farmácia A. Ou seja, a produção entre as três empresas é completamente diferente. Do ponto de vista de escala e de controle estatístico, neste caso, deveriam ser cobradas das empresas análises de acordo com sua produção. O mesmo cabe para o item 2.16 e seu subitem.

Estoque mínimo – grau de risco do anexo VII, item 11.2 – necessário.

- 11.2 A farmácia deve possuir procedimentos operacionais escritos e estar devidamente equipada para realizar análise lote a lote dos produtos de estoque mínimo, conforme os itens abaixo relacionados, quando aplicáveis, mantendo os registros dos resultados abaixo:
 - a. características organolépticas;
 - b. pH;
 - c. peso médio;
 - d. viscosidade;
 - e. grau de teor alcoólico;
 - f. densidade;
 - g. volume;

h. teor do princípio ativo;

i. dissolução;

j. pureza microbiológica.

- 11.2.3 – É facultado à farmácia terceirizar o controle de qualidade de preparações manipuladas do estoque mínimo, em laboratórios tecnicamente capacitados para este fim, mediante contrato formal, para realização dos itens “h”, “i” e “j” acima referidos.
- 11.2.4 – No caso de bases galênicas, a avaliação da pureza microbiológica (letra “j” do item 11.2), poderá ser realizada por meio de monitoramento. Este monitoramento consiste na realização de análise mensal de pelo menos uma base ou produto acabado que fora feito a partir de base galênica, devendo ser adotado sistema de rodízio considerando o tipo de base, produto e manipulador.

ANÁLISE: Como verificado, 90% do seguimento magistral é composto de pequenas empresas e que sua demanda diária e/ou mensal de fórmulas aviadas é pequena. Quando se fala em “estoque mínimo”, a norma esquece-se de mencionar “de quanto é este mínimo”. A maioria das farmácias faz estoque para 2 ou 3 dias e até para uma semana (este pequeno estoque é manipulado para melhor operacionalizar o fluxo de receita no dia a dia da empresa), então não justifica cobrar que sejam realizadas as análises “h”, “i” e “j”, que só são realizadas em laboratórios de controle de qualidade terceirizado, onde o custo é alto em relação à demanda manipulada.

Isto deveria ser cobrado de grandes farmácias, que já são consideradas indústrias, apesar de continuarem utilizando o nome de “farmácia de manipulação”. Outro fato importante é que o resultado destas análises demora a ser liberado (normalmente de 20-30 dias em média), e estes produtos de “estoque mínimo” só poderiam ser vendidos após o laudo de análise pelo laboratório terceirizado de controle de qualidade, ou seja, toda semana as empresas enviam seu estoque mínimo e aguardam a liberação do que foi enviado anteriormente e assim sucessivamente.

No final de tudo isto, a pergunta que fica é: que preço será cobrado nestes medicamentos, depois de tanto gasto em análise de “pequenos lotes”? Aqui a norma determina um controle difícil de ser executado. Isto deveria ser feito quando se faz lotes grandes e para uma demanda considerável, que não é o caso das farmácias magistrais, que normalmente tem um volume de receita pequeno.

No item 11.2.4, a análise “j” – pureza microbiológica muitas vezes também não é representativa, estatisticamente, pois ela, às vezes, não representa a produção e manipulação da empresa, como no item do monitoramento de processo de análise de teor (1 amostra a cada 2 meses). A norma deveria padronizar a análise pela demanda de produção da empresa, o que seria mais correto estatisticamente.

Outro ponto a ser levado em conta é a demora na liberação do laudo de análise (20-30 dias). O que as farmácias fazem é utilizar a base antes do resultado da análise final do produto. Deve-se levar em conta que uma farmácia de manipulação conta com uma grande variedade de bases para o atendimento da prescrição. Podem-se citar algumas delas: bases para xaropes, cremes, loções, xampus, soluções, etc. Estas normalmente são feitas em pequenas quantidades (sempre em relação à demanda de produção/manipulação) e algumas são compradas prontas, o que facilita a rotina da produção, aonde já veem no laudo de análise o controle microbiológico.

A grande preocupação que fica hoje é como atender as normas com este tempo preconizado e como será a inspeção da VISA, pois no anexo VII vários itens são necessários (N) e imprescindíveis (I), podendo a farmácia magistral sofrer graves penalidades se não cumpri-los em sua totalidade.

CONCLUSÕES

A norma reguladora, se mostra importante para todo o seguimento estudado, no qual se denota uma necessidade de leis que as padronizem e regularizem, e com isto, normatizem por igual, todo o setor magistral brasileiro. Deve-se revisar o tempo para adequação da resolução, levando-se em conta o tamanho do Brasil, o grande número de empresas e seu porte econômico.

O estudo concluiu que, apesar da legislação exigir um controle de qualidade nas preparações magistrais e oficinais de sólidos (cápsulas), como peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação, nos quais estes testes avaliam somente a uniformidade no preenchimento das cápsulas com a mistura de pós (ingrediente ativo + excipiente), ela permite, ainda, concluir se houve ou não distribuição equitativa da mistura de pós entre as diversas unidades de cápsulas que constituem o lote analisado.

Contudo o peso médio não fornece informação sobre a homogeneidade da mistura de pó encapsulada, uma vez que, neste ensaio, não há determinação de teor. Portanto, é possível uma determinada formulação atender os critérios de aceitação farmacopéicos para o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação e, simultaneamente, apresentar não-conformidade para o teste de uniformidade de conteúdo do teor ativo presente nas cápsulas, como também para dissolução e a biodisponibilidade dos medicamentos. Como a uniformidade de conteúdo é decorrente da reprodutibilidade do peso de pó presente nas cápsulas, o prognóstico de imprecisão serve também para o teor ativo.

Os resultados apresentados demonstraram que a legislação em vigor impõe aos estabelecimentos magistrais um sistema de garantia de qualidade baseado em uma extensa documentação que, entretanto, dificilmente se traduzirá em produtos de melhor qualidade. Ao abordar superficialmente a questão do processo, deixam de focar uma das principais causas de desvios de qualidade neste processo: a imprecisão dos equipamentos e do método com a consequente incapacidade de gerar produtos reprodutíveis. Além, disso, deixam de contemplar instrumentos eficientes de avaliação da capacidade dos estabelecimentos de operar processos capazes e controlados.

Outro ponto de ficou evidente no estudo é que para se garantir a qualidade dos medicamentos manipulados, alguns critérios devem ser avaliados, revistos e contemplados, tais como:

- Formulário Galênico, que padronizem os medicamentos e como consequência garanta a eficácia dos produtos manipulados;
- Padronização dos Excipientes utilizados nas formulações das cápsulas manipuladas;
- No monitoramento, é importante que seja definido em função da capacidade operacional da empresa, assim se terá um controle estatístico melhor sobre a amostra a ser analisada.

Somente produzirão medicamentos seguros, eficazes e estáveis em farmácias magistrais, se a qualidade for percebida como estratégia para a sustentabilidade do setor.

A Resolução não atende e não garante em sua totalidade a qualidade dos medicamentos manipulados, nos quais, mais uma vez, o produto final (medicamento) é colocado em “descrédibilidade”, junto aos prescritores e aos usuários (pacientes).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, L.V. A importância da farmácia de manipulação nos tratamentos atuais. *Revista Anfarmag*, ano XI, nº. 58, dezembro 2005/janeiro 2006, São Paulo, p. 42-46.
- ANDERSON, David R. Estatística aplicada à administração e economia. Tradução Luiz Sergio de Castro Paiva. São Paulo: Pioneira Thomsom Learning, 2005.
- ANSEL, Howard C. Farmacotécnica. Formas farmacêuticas sistema de liberação de liberação de fármacos. São Paulo: editorial Premier 2000.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulação para as farmácias magistrais. *Revista Saúde Pública*, v. 39, nº. 4. São Paulo, agosto 2005.
- APFH – ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FARMACÊUTICOS HOSPITALARES. O formulário galênico português e a sua importância na prática farmacêutica. Disponível em: <http://www.apfh.pt/scid/webApfh/defaultArticleViewone.asp>. Acesso em 23/03/2009.
- BARROS, Edmar Matos. Influência das boas práticas de fabricação na efetividade da manufatura farmacêutica. Dissertação Mestrado em Gestão da Qualidade Total – Campinas, SP: Unicamp, 2005.
- BRASIL. Decreto nº. 96.607. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. Poder Executivo, Diário Oficial da União. Brasília-DF, 30 de agosto de 1988.
- BRASIL, Lei 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília-DF, 19 de dezembro de 1973.
- BRASIL. Resolução RDC 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias, ANVISA, Diário Oficial da União de 09/10/2007, páginas 58 e 59.
- BRASIL. Resolução RDC 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos, ANVISA, Diário Oficial da União de 09/10/2007, páginas 29 a 58.
- BRASIL. Resolução RDC 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos, ANVISA, Diário Oficial da União de 14/08/2003.
- BRASIL. Resolução RDC 214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre as Boas Práticas de Preparações Magistrais e Oficinais de Uso Humano em Farmácias e seus anexos, ANVISA, Diário Oficial da União de 18/12/2006, páginas 01 a 33
- BRASIL. Resolução RDC 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o regulamento técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus anexos, ANVISA, Diário Oficial da União de 08/01/2001.
- CAMPOS, V.F. Controle da Qualidade Total (no estilo japonês). Rio de Janeiro. Ed. Bloch, 1995, p. 17.
- CFF CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA – Cadastro de estatística de 2007 da comissão de fiscalização. Disponível em: <http://www.cff.org.br> Acesso em 16/03/2008.
- CROSBY, P.B. Qualidade é investimento. 7ª edição, Rio de Janeiro: José Olympio, 1999.
- FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral. Juiz de Fora, 2ª edição, p. 2, 2002.
- GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2ª ed. Pharmabooks, 2007, p. 27 a 42.
- JURAN, J.M.; GRZYNA, F. M. Controle da qualidade handbook: conceitos, políticas e filosofia da qualidade. v. 1, São Paulo: Makron Books, 1991.
- LEAL, L. B. ; SILVA, M. C. T.; SANTANA, D. P. Preços x qualidade e segurança de medicamentos em farmácias magistrais. *Brasília. Revista Pharmacia Brasileira*. Ano X, nº. 57, janeiro/fevereiro 2007, p. 28-31 (encarte)
- NETO, P. L.O. C; GNIDARXIC, P.J. A qualidade e o conhecimento como fatores para a melhoria de processo. XXVIII ENEGEP – Rio de Janeiro, RJ. 2008.
- PALUDETTI, Luis Antônio. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente? *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, Edição Brasileira, v. 7 n. 5 p. 234-235, set. out., 2005.
- PETRY, R. D. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Caderno de Farmácia*, v 14 n 12, p. 13-19, 1998.
- RIBEIRO, A.L.A. Resolução RDC 33 / ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação. Dissertação (Mestrado em Sistema de Gestão da Qualidade), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2002.
- RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Revista Saúde Pública*, 2006; 40 (5): 921-7.
- SILVA, R.F. Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação. Dissertação de Mestrado em Sistemas de Gestão – Niterói, RJ: UFF, 2007.
- THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v.3, p. 10-16, 2001.