

CONTROLE DE QUALIDADE QUANTO À DETERMINAÇÃO DE PESO NAS CÁPSULAS MANIPULADAS EM FARMÁCIAS DA CIDADE DE MOGI GUAÇU, SP

SILVA, Rosemeire Lima da¹

Faculdades Integradas Maria Imaculada - FIMI
rosemeirelimadasilva@hotmail.com

SILVA, Leandro de Oliveira²

Faculdades Integradas Maria Imaculada - FIMI
leandrooliveirasilva2009@hotmail.com

RESUMO

As cápsulas representam a forma farmacêutica sólida mais comum na produção das farmácias magistrais, tendo como maior desafio dessas farmácias, a produção de medicamentos que atendam parâmetros exigidos que garantam eficácia terapêutica e segurança do paciente. O presente estudo teve como objetivo verificar se as farmácias magistrais estão se esforçando para garantir a qualidade das cápsulas pelos parâmetros estabelecidos no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2012, que são peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação. Além de exemplificar todo o processo da preparação dessa cápsula até a chegada do produto final. Análise ainda de alguns aspectos visuais que podem vir a comprometer a qualidade final do manipulado como a limpeza externa das cápsulas, embalagem, colocação de desumidificador, preenchimento do espaço vazio com algodão

¹ Graduação em Farmácia pelas Faculdades Integradas Maria Imaculada (2014). Experiência na área de manipulação com ênfase em drogaria. Trabalhou por 12 anos na área de drogaria e manipulação. Atualmente farmacêutica em uma rede de drogaria na cidade de Moji Mirim.

² Graduação em Farmácia pelas Faculdades Integradas Maria Imaculada (2010). Atualmente farmacêutico em farmácia de manipulação e drogaria da cidade de Moji Mirim.

e rotulagem. Os resultados obtidos evidenciaram que das 5 farmácias analisadas, 4 estavam em conformidade com os padrões estabelecidos para determinação de peso nas cápsulas. Na análise de limpeza externa das cápsulas pós-manipulação e embalagem de acondicionamento, verificou-se que todas estavam de acordo. Em relação à rotulagem, nenhuma amostra especificou a posologia e, assim, todas estavam em desacordo com as especificações. E quanto ao desumidificador em algumas farmácias não estava em acordo. Os dados obtidos mostraram que testes contidos em compêndios oficiais contribuíram para a melhoria da qualidade de produtos em cápsulas. No entanto, verificaram-se alguns pontos a serem solucionados, que geram grande impacto ao atendimento dos parâmetros.

Palavras-chave: Credibilidade. Cápsulas. Especificações.

1 INTRODUÇÃO

Conquistar a credibilidade é fundamental para a estabilidade e consolidação da farmácia magistral (ALVES, 2008).

Atualmente a questão de confiabilidade no medicamento manipulado tem aumentado, pois o estabelecimento farmácia de manipulação é registrado e sofre constantes fiscalizações pelos serviços de vigilância sanitária dos estados e municípios brasileiros (ANVISA, 2010).

Uma das principais desvantagens quando esse manipulado é em cápsulas, é a questão da dificuldade em conseguir uniformidade de peso, o qual as farmácias devem atender os requisitos da garantia de qualidade (FERREIRA, 2008).

Além disso, as farmácias magistrais são orientadas pelas Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica (BPMF), tendo o controle de qualidade como ferramenta indispensável na obtenção da excelência de qualidade desses produtos (ALVES, 2008).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 8 de outubro de 2007 da ANVISA, a definição para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias constitui em conjunto de medidas que visam assegurar que os produtos manipulados sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido na prescrição.

1.2. Forma farmacêutica em cápsulas

Conforme o que preconiza a RDC nº 18 de 3 de abril de 2013 da ANVISA, a definição de forma farmacêutica é o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com ou sem a adição de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

As cápsulas são classificadas em cápsulas dura, cápsulas moles ou softgel, cápsulas gastrorresistentes ou de liberação entérica, e cápsulas de liberação prolongada (FERREIRA, 2008).

As cápsulas duras para uso humano estão disponíveis no comércio em diversos tamanhos e representadas quanto à sua capacidade volumétrica (FERREIRA, 2008).

Entretanto, para os diferentes tamanhos de cápsulas duras são escolhidos os invólucros de acordo com o volume, no qual estão sendo representados conforme a **Tabela 1**.

Tabela 1 - Volume das cápsulas duras.

Número da cápsula	Volume (mL)
000	1,40
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Fonte: Dutra, 2012

Na preparação das cápsulas, faz-se necessário o preenchimento dos invólucros, tendo a necessidade de conhecer o volume a ser ocupado, o que somente o princípio ativo não preenche, fazendo-se necessário completar com excipiente, o qual garante uma boa homogeneidade durante o enchimento, facilidade na manipulação, aumento da estabilidade na formulação e até mesmo o envolvimento de questões estéticas (DUTRA, 2012).

O excipiente a ser escolhido deve estar de acordo com monografias

existente nas farmacopéias e/ou estudos publicados (DUTRA, 2012).

As operações unitárias que podem estar envolvidas no processo de manipulação de cápsulas duras em farmácias magistrais são a pesagem dos componentes da formulação, processo de mistura, enchimento das cápsulas, limpeza externa, acondicionamento e rotulagem (BENETTI, 2010).

A pesagem é uma etapa que representa uma das mais importantes na farmácia, pois a segurança do manipulado depende da exatidão da dose. Esses cálculos de pesagem são obtidos por meio de balanças de precisão que devem estar em locais isolados, sem correntes de ar e vibrações para não comprometer os resultados, devendo, portanto, ser feita individual dos componentes da fórmula que vão ser manipulados (DUTRA, 2012).

No que diz respeito à operação de mistura de pós, o Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira de 2012 recomenda sempre misturar pós de tenuouses semelhantes e, se for preciso, fazer operação de trituração e tamisação para homogeneizar o tamanho de partícula, iniciando a mistura com o pó presente na fórmula em menor quantidade e ir adicionando os demais conforme a ordem de quantidade crescente. Usar indicador de mistura (corante permitido) quando houver necessidade de misturar pequena quantidade de substância ativa a uma grande massa de excipiente, ainda no caso anterior, adotar o princípio da diluição geométrica, após mistura dos pós, passar por tamis.

O objetivo principal da operação de mistura de pós é facilitar a obtenção de um produto com distribuição homogênea dos constituintes da formulação essencial para a obtenção de doses uniformes (BENETTI, 2010). A mistura advém de um processo que consta na literatura, no qual é feito em gral de porcelana (DUTRA, 2012).

Para o enchimento de cápsulas existe uma grande variedade de modelos de encapsuladoras manuais, semi-automáticas e as automáticas. Sendo que as encapsuladoras manuais, na maioria das vezes são as mais encontradas nas farmácias magistrais. Vale ressaltar que, as encapsuladoras manuais de material de policloreto de polivinila (PVC) podem danificar com o tempo de uso, comprometendo o produto acabado quanto à uniformidade de peso entre as unidades de cápsulas, gerando diferenças de uniformidades nas doses (DUTRA, 2012).

As características do pó a ser encapsulado influenciam notavelmente o enchimento, no qual é muito importante que o pó a ser distribuído apresente uma boa fluidez podendo em alguns casos ser melhorado com adição de lubrificantes, como talco, estearato de magnésio ou dióxido de silício coloidal (BENETTI, 2010).

2 CALCULANDO O PESO MÉDIO

O Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição Revisão 02 (2012) demonstra a metodologia no processo de pesagem, cujo peso médio é obtido por meio da média aritmética de dez unidades de cápsulas manipuladas.

Supondo ainda que a quantidade de cápsulas manipuladas para atender uma prescrição for inferior a dez unidades, as determinações devem ser realizadas pesando-se, individualmente, todas as unidades (Cf. FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2012).

Após a obtenção do peso médio, verifica ainda se esse peso se encontra dentro dos limites de variação tolerados para o peso médio das cápsulas manipuladas de acordo com suas dosagens e que são apresentados na tabela a seguir (Cf. FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2012).

Tabela 2 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Forma farmacêutica	Peso médio	Limites de variação
Cápsulas duras	Menos que 300 mg	+/- 10%
	300 mg ou mais	+/- 7,5%

Fonte: FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2012.

O Formulário ressalta ainda a necessidade de medir a variação e a extensão dos desvios em relação à média. No peso médio é possível a tolerância de 02 (duas) cápsulas fora dos limites especificados, entretanto, nenhuma das cápsulas pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira também ressalta o Desvio Padrão Relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV) para ser calculado.

Segundo ainda o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2º edição Revisão 02 (2012), desvio padrão é relativo e é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4%.

A farmácia magistral para adequá-lo aos novos requisitos do Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (2012), 2ª edição publicado pela ANVISA, utiliza processadores estatísticos que são acoplados a uma

balança de precisão, fornecendo esses cálculos após pesagem de forma individual dessas dez cápsulas.

O presente estudo teve como objetivo verificar se as farmácias magistrais estão se esforçando para garantir a qualidade do medicamento manipulado em cápsulas pelos parâmetros estabelecidos no Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2012, que são peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação. Além de exemplificar todo o processo da preparação dessa cápsula, até a chegada do produto final, analisando ainda alguns aspectos visuais que podem vir a comprometer a qualidade final do manipulado, como a limpeza externa das cápsulas, embalagem, colocação de desumidificador, preenchimento do espaço vazio com algodão e rotulagem.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de cápsulas adquiridas nas farmácias continham 20 cápsulas de paracetamol 500mg cada frasco. Foram adquiridas em cinco farmácias de manipulação no município de Mogi-Guaçu-SP.

A seleção dessas farmácias foi feita de acordo com a popularidade e conhecimento dessas, perante a população da cidade.

As farmácias foram ainda denominadas de A, B, C, D e E. No momento da compra não foi revelado que as cápsulas seriam utilizadas para avaliação de sua qualidade.

Os ensaios foram realizados em balança analítica, modelo Tepron BTS 4.100G e todos os produtos testados ficaram armazenados em áreas reservadas, durante período de teste.

Pesaram-se dez cápsulas de forma individual, de cada amostra, assim como preconizado no Formulário Nacional e, posteriormente, fez-se a média aritmética para a obtenção do peso médio.

Após a obtenção do peso médio, fez-se a consulta em uma tabela do Formulário Nacional, para saber qual o limite de variação permitido para o peso médio adquirido, o qual foi verificado $\pm 7,5\%$.

Proseguiu-se com o cálculo para encontrar o desvio padrão e o desvio padrão relativo, o qual é dado em porcentagem e não deve ultrapassar 4%.

Foram avaliados alguns aspectos que comprometem a qualidade do manipulado como limpeza das cápsulas, acondicionamento, desumidificador, chumaço de algodão e rotulagem.

Ferreira (2008) afirma que pequenas quantidades de pós podem ficar aderidas na parede externa da cápsula após processo de enchimento, podendo causar

uma sensação desagradável ao paladar do consumidor, podendo até produzir uma sensação estética inaceitável. Este resíduo, portanto, deve ser removido antes de embalar ou dispensar o medicamento, podendo a limpeza ser feita individualmente ou em um pequeno número de cápsulas, seja com um pano ou gaze limpa.

A limpeza externa está relacionada à limpeza das cápsulas depois de retiradas da encapsuladora, e caso essa limpeza não ocorra, esse fator pode ser considerado um desvio de qualidade (DUTRA, 2012).

O acondicionamento está vinculado ao tipo de embalagem, no qual se acondicionam essas cápsulas, essa embalagem pode ser pote ou blistadeira (DUTRA, 2012).

Ferreira (2008) ressalta ainda que as funções da embalagem e do material de acondicionamento são assegurar a conservação do produto durante o transporte e o período de validade do mesmo, e que, além disso, é interessante e desejável que essas embalagens possuam determinadas características como, não reagir à formulação, não ceder constituintes, apresentar peso e volume mínimo proporcional ao produto acondicionado, estética apresentável, inocuidade e baixo custo.

As embalagens ideais para acondicionar medicamentos em forma de cápsulas devem ser frascos pequenos, de boca larga, constituídos de material de vidro ou plástico, com tampas feitas em forma de rosca ou ainda de pressão (DIAS, et al., 2012).

Se o acondicionamento das cápsulas for feito em frasco, o preenchimento do espaço vazio deve ser feito com um chumaço de algodão, tendo como função minimizar o efeito de vibração ou choques. (FERREIRA, 2008).

É necessário salientar a importância da colocação de um sachê com dessecante (sachê de sílica). Este deve ser fixado preferencialmente na tampa do pote, evitando que, eventualmente, o paciente ingira o material acidentalmente. O preenchimento do espaço vazio deve ser feito com um chumaço de algodão, tendo como função minimizar o efeito de vibração ou choques (FERREIRA, 2008).

Ferreira (2008) informa ainda que a umidade relativamente alta aumenta o potencial para a hidrólise de fármacos susceptíveis e, frequentemente, causa alterações de ordem física em matérias-primas e formas farmacêuticas sólidas. Estes efeitos indesejáveis podem ser reduzidos com o emprego de um dessecante, tendo como exemplo a sílica e/ou um desumidificador. Por fim, o farmacêutico deve lacrar a embalagem para que não existam quaisquer possibilidades de contaminação no produto acabado.

Em petição a rotulagem, a RDC nº 67 de 2007 da Anvisa estabelece diversos procedimentos operacionais para rotulagem de produtos manipulados, ressaltando que os rótulos devem ser armazenados de maneira

segura e seu acesso deve ser restrito. Toda preparação deve conter o nome do prescritor, nome do paciente, data da manipulação, prazo de validade, componentes da formulação com as respectivas quantidades, denominação farmacopeica do produto, número de unidades, posologia, identificação da farmácia, C.N.P.J, endereço completo, nome do farmacêutico responsável técnico com seu respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.

4 RESULTADOS

4.1 Análises de aspectos relacionados ao controle de qualidade do medicamento pós-manipulação

Foi analisado, na **Tabela 3**, o material de acondicionamento e colocação de chumaço de algodão das cinco farmácias denominadas A, B, C, D e E.

Verificou-se que todas as farmácias estavam em conformidade quanto ao material de acondicionamento, no qual somente uma farmácia se distinguiu das demais com o uso de blister. E quanto ao chumaço de algodão, nenhuma das farmácias que acondicionou as cápsulas em frasco, foi constatada a presença do mesmo.

Tabela 3: Análise de material de acondicionamento e colocação de chumaço de algodão.

Farmácia	Frasco	Blister	Chumaço de Algodão
A	Conforme	-	Ausente
B	Conforme	-	Ausente
C	-	Conforme	-
D	Conforme	-----	Ausente
E	Conforme	-----	Ausente

Na **Tabela 4**, verificou-se a limpeza das cápsulas, no qual foi observado que todas as cápsulas das cinco farmácias se apresentavam com aspectos limpos. Quanto à presença de desumidificador e/ou sachê de sílica, somente no frasco da farmácia D o mesmo não foi encontrado, observando, assim, que a farmácia C dispensa a colocação do desumidificador pelo fato de ter sido acondicionado em blister. Quanto à rotulagem, o único parâmetro não atendido foi posologia, um requisito muito importante.

Tabela 4: Análise de colocação de algodão e desumidificador e conformidade da rotulagem.

Farmácia	Limpeza das Cápsulas	Desumidificador	Rotulagem
A	Conforme	Presente	Não Conforme/posologia
B	Conforme	Presente	Não Conforme/posologia
C	Conforme	----	Não Conforme/posologia
D	Conforme	Ausente	Não Conforme/posologia
E	Conforme	Presente	Não Conforme/posologia

4.1 TABELAS COM RESULTADOS DE PESO MÉDIO DAS AMOSTRAS DAS CINCO FARMÁCIAS

Foram analisadas dez cápsulas assim como preconizado na Farmacopéia, e foram retiradas do frasco aleatoriamente. Nas tabelas, já foram analisados coeficiente de variação (CV) e desvio padrão (DP).

De acordo com o limite de variação especificado na tabela do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012) cápsulas de 300mg ou mais, no caso do paracetamol de 500mg, o limite de variação permitido é de +/- 7,5%, podendo até duas cápsulas estar fora do limite.

Observou, portanto, que embora apenas uma cápsula tenha ultrapassado o limite na primeira etapa, prosseguiu no teste, mas foi reprovada no teste de Desvio Padrão Relativo, o qual não deve ultrapassar 4%.

Tabela 5 – Cálculos da farmácia A efetuados após pesagem de balança analítica.

Cápsulas	Peso (g)	Peso (mg)	Desvio (g)	Desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
1	0,686	686	0,0042	4,2	0,62	0,00001764	0,01764
2	0,624	624	-0,0578	-57,8	-8,48	0,00334084	3,34084
3	0,685	685	0,0032	3,2	0,47	0,00001024	0,01024
4	0,692	692	0,0102	10,2	1,50	0,00010404	0,10404
5	0,671	671	-0,0108	-10,8	-1,58	0,00011664	0,11664
6	0,722	722	0,0402	40,2	5,90	0,00161604	1,61604
7	0,661	661	-0,0208	-20,8	-3,05	0,00043264	0,43264
8	0,665	665	-0,0168	-16,8	-2,46	0,00028224	0,28224
9	0,684	684	0,0022	2,2	0,32	0,00000484	0,00484
10	0,728	728	0,0462	46,2	6,78	0,00213444	2,13444
	0,682	682			0,00	0,00805960	8,05960

Variância
0,0008955111

Desvio Padrão
0,0299250917

Desvio Padrão Relativo (%)
4,38

Nessa amostra foi possível perceber que não houve nenhuma cápsula fora dos limites e observou a aprovação em todos os testes.

Tabela 6 – Cálculos da farmácia B efetuados após pesagem de balança analítica.

Cápsulas	Peso (g)	Peso (mg)	Desvio (g)	Desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
1	0,508	508	-0,0061	-6,1	-1,19	0,00003721	0,03721
2	0,496	496	-0,0181	-18,1	-3,52	0,00032761	0,32761
3	0,53	530	0,0159	15,9	3,09	0,00025281	0,25281
4	0,515	515	0,0009	0,9	0,18	0,00000081	0,00081
5	0,531	531	0,0169	16,9	3,29	0,00028561	0,28561
6	0,531	531	0,0169	16,9	3,29	0,00028561	0,28561
7	0,498	498	-0,0161	-16,1	-3,13	0,00025921	0,25921
8	0,481	481	-0,0331	-33,1	-6,44	0,00109561	1,09561
9	0,507	507	-0,0071	-7,1	-1,38	0,00005041	0,05041
10	0,544	544	0,0299	29,9	5,82	0,00089401	0,89401
	0,5141	514,1			0,00	0,00348890	3,48890

Variância
0,0003876556

Desvio Padrão
0,0196889704

Desvio Padrão Relativo (%)
3,83

Nessa amostra também foi possível perceber que não houve nenhuma cápsula fora dos limites e observou a aprovação em todos os testes.

Tabela 7 – Cálculos da farmácia C efetuados após pesagem de balança analítica.

Cápsulas	Peso (g)	Peso (mg)	Desvio (g)	Desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
1	0,634	634	-0,0276	-27,6	-4,17	0,00076176	0,76176
2	0,658	658	-0,0036	-3,6	-0,54	0,00001296	0,01296
3	0,688	688	0,0264	26,4	3,99	0,00069696	0,69696
4	0,663	663	0,0014	1,4	0,21	0,00000196	0,00196

Cápsulas	Peso (g)	Peso (mg)	Desvio (g)	Desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
5	0,694	694	0,0324	32,4	4,90	0,00104976	1,04976
6	0,666	666	0,0044	4,4	0,67	0,00001936	0,01936
7	0,663	663	0,0014	1,4	0,21	0,00000196	0,00196
8	0,62	620	-0,0416	-41,6	-6,29	0,00173056	1,73056
9	0,694	694	0,0324	32,4	4,90	0,00104976	1,04976
10	0,636	636	-0,0256	-25,6	-3,87	0,00065536	0,65536
	0,6616	661,6			0,00	0,00598040	5,9804

Variância
0,0006644889

Desvio Padrão
0,0257776820

Desvio Padrão Relativo (%)
3,90

Essa amostra foi aprovada com êxito, pois embora não tenha nenhuma cápsula fora dos limites especificados, o Desvio Padrão Relativo que é dado em porcentagem e não deve ultrapassar 4%, foi o menor de todas as amostras indicando estar mais homogêneo.

Tabela 8 – Cálculos da farmácia D efetuados após pesagem de balança analítica.

Cápsulas	Peso	Peso (mg)	Desvio (g)	desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
1	0,647	647	-0,0233	-23,3	-3,48	0,00054289	0,54289
2	0,678	678	0,0077	7,7	1,15	0,00005929	0,05929
3	0,651	651	-0,0193	-19,3	-2,88	0,00037249	0,37249
4	0,647	647	-0,0233	-23,3	-3,48	0,00054289	0,54289
5	0,662	662	-0,0083	-8,3	-1,24	0,00006889	0,06889
6	0,671	671	0,0007	0,7	0,10	0,00000049	0,00049
7	0,689	689	0,0187	18,7	2,79	0,00034969	0,34969
8	0,678	678	0,0077	7,7	1,15	0,00005929	0,05929
9	0,692	692	0,0217	21,7	3,24	0,00047089	0,47089
10	0,688	688	0,0177	17,7	2,64	0,00031329	0,31329
	0,6703	670,3			0,00	0,00278010	2,78010

Variância
0,0003089000

Desvio Padrão
0,0175755512

Desvio Padrão Relativo (%)
2,62

Essa amostra quase foi reprovada, ainda que tenha passado no teste do peso médio, o desvio padrão relativo que é dado em porcentagem e não

deve ultrapassar o limite de 4%, ficou aproximado do limite. Na prática, quanto menor o desvio padrão, mais homogêneos e precisos apresentam-se os dados.

Tabela 9 – Cálculos da farmácia E efetuados após pesagem de balança analítica.

Cápsulas	Peso (g)	Peso (mg)	Desvio (g)	Desvio (mg)	% Variação	Desvio ² (g)	Desvio ² (mg)
1	0,588	588	-0,0087	-8,7	-1,46	0,00007569	0,07569
2	0,578	578	-0,0187	-18,7	-3,13	0,00034969	0,34969
3	0,579	579	-0,0177	-17,7	-2,97	0,00031329	0,31329
4	0,641	641	0,0443	44,3	7,42	0,00196249	1,96249
5	0,622	622	0,0253	25,3	4,24	0,00064009	0,64009
6	0,609	609	0,0123	12,3	2,06	0,00015129	0,15129
7	0,607	607	0,0103	10,3	1,73	0,00010609	0,10609
8	0,565	565	-0,0317	-31,7	-5,31	0,00100489	1,00489
9	0,575	575	-0,0217	-21,7	-3,64	0,00047089	0,47089
10	0,603	603	0,0063	6,3	1,06	0,00003969	0,03969
	0,5967	596,7			0,00	0,00511410	5,11410

Variancia
0,0005682333

Desvio Padrão
0,0238376453

Desvio Padrão Relativo (%)
3,99

Em uma análise visual ao retirar as cápsulas de suas devidas embalagens, observou-se que uma das farmácias utilizou tamanho de cápsulas diferente das demais.

Foi observada também uma variação de peso médio entre elas, motivo esse, muitas vezes, relacionado à densidade do pó, tamisação, excipiente etc.

5 DISCUSSÃO

Revisar pequenos detalhes de forma isolada nas etapas pós-manipulação evita um efeito acumulativo no futuro, causando um impacto maior na qualidade que não deve ser tratada como um requisito legal e sim como essencial.

Com base nas informações descritas por Ferreira (2008), Dutra (2012) e Dias (et al.2012), cabe ressaltar que as farmácias A, B, D e E se

apresentaram dentro dos conformes quanto a embalagem, acondicionando as cápsulas em frascos como descrito por Dias *et al.* 2012. Já a farmácia C se sobressaiu dentre elas, pois acondicionou suas cápsulas em blister, aumentando a resistência física dessas cápsulas.

Uma vez que as cápsulas acondicionadas em embalagens de frascos diminuem a resistência, nenhuma das farmácias que acondicionou em frascos preencheu o espaço vazio com chumaço de algodão. Esse requisito, no entanto, acaba gerando um desvio de sua qualidade caso venha sofrer vibrações. Algo que parece ser tão insignificante pode gerar reclamações futuras. Esse efeito de vibração para aquelas pessoas que costumam carregar seus medicamentos durante viagens, dentro de bolsas, podem acabar liberando os pós acondicionados, comprometendo as demais cápsulas. Esses pós aderidos nas cápsulas podem ter cheiro desagradável, gosto amargo, etc.

Pensar na formulação em decorrências futuras, como o paciente transportar seus medicamentos, aumenta a garantia da qualidade do manipulado e evita reclamações futuras. Vale ressaltar que, ao aderir um registro de reclamações de clientes mesmo que não sejam recorrentes garante um sistema de gestão de qualidade incidindo na confiança, economia de tempo e dinheiro para a farmácia de manipulação.

Caso ainda essas farmácias ao invés do blister utilizar potes e preencher o espaço vazio com o algodão e não orientar o paciente na dispensação, de nada serve esse cumprimento, uma vez que ao abrir o pote o paciente não conhecendo a sua importância, esse chumaço pode ir parar no lixo.

Como o produto manipulado dispensa a bula, a orientação acerca do mesmo deve ser feito na dispensação (ANVISA, 2010).

Quanto aos fatores relacionados à limpeza externa das cápsulas descritas por Dutra (2012) e Ferreira (2008), todas as cinco farmácias, A, B, C, D e E atenderam esse requisito de qualidade, pois todas as farmácias não continham sinais de pós-aderidos às cápsulas e se apresentam com aspectos limpos.

Essa etapa cumprida na manipulação evita que muitas vezes o paciente venha deixar de tomar seus medicamentos ou não seguir o tratamento devido ao paladar ou aspecto inaceitável desse pó ou até mesmo o cheiro aderido à cápsula.

Quanto a colocação de desumidificador e sua importância descrita por Ferreira (2008), a farmácia A, B e E apresentou sachê de sílica ou desumidificador disperso no meio das cápsulas, o que não ocorreu com a

farmácia D foi verificado também se o mesmo estava fixado na tampa, assim como se verificou em todas elas, e não foi encontrado.

Isso acarreta um desvio de qualidade na formulação uma vez que a hidrólise e alterações de ordem física em formas farmacêuticas sólidas comprometem a ação do fármaco.

Quanto ao dessecante ou desumidificador não estar fixado na tampa para evitar um possível acidente na ingestão do mesmo, como fez as farmácias A, B e E, apesar de apresentarem a sílica dispersa no meio das cápsulas, faz que abram brechas para atender um parâmetro maior de segurança para o paciente (FERREIRA, 2008).

Vale destacar, portanto, que atualmente os fornecedores de potes para manipulação fornecem algumas tampas com um orifício para encaixe do desumidificador, já pensando no fato do paciente vir a deglutir o mesmo. Esse recurso não acrescenta tanto no valor do produto.

Pensar no que pode acontecer com o paciente após a dispensação do manipulado, evita futuros problemas para a manipulação e o paciente. Muitas vezes o medicamento é utilizado por pessoas leigas que podem vir a ingerir essa sílica imaginando que faz parte do tratamento, ou até mesmo nem perceber o que ingeriu. Evitar problemas futuros pós dispensação também influencia na garantia de qualidade do medicamento manipulado.

A farmácia C se sobressaiu nesse parâmetro, uma vez que seu acondicionamento tenha sido feito em blíster, pois acaba não sendo necessário e não tendo espaço para que se faça cumprir essa etapa. Como o blíster é feito a partir de material de alumínio e PVC farmacêutico, o mesmo protege contra a umidade, uma vez que não apresentam oxidação, não existindo espaço suficiente para vibrações, além de acabar com as dúvidas quanto à quantidade de cápsulas e aumentar o marketing da embalagem valorizando o produto. Vale ressaltar ainda, que esse blíster estava acondicionado em embalagem secundária, no caso uma caixa, protegendo a embalagem primária, o blíster.

De acordo com DUTRA (2012), a rotulagem acontece após as cápsulas serem acondicionadas e lacradas nos seus recipientes, gerando número de requisição para posterior localização e registros da fórmula.

Todas as farmácias atenderam os requisitos citados para a rotulagem segundo a RDC 67, com exceção da posologia, que foi descrita em todas elas como “uso indicado”, não ficando bem claro seu uso. Caso o medicamento venha a ser utilizado por pessoas leigas, seu mau uso pode acarretar em muitos problemas em dosagens superiores à recomendada, pois o paracetamol é um fármaco com alto risco de hepatotóxicidade para aqueles que fazem uso de anticonvulsivantes, alcoólatras e pessoas desnutridas, além de

potencializar a ação de anticoagulantes orais podendo gerar uma hemorragia. É necessário apenas 6 cápsulas do fármaco no intervalo de 24 horas para atingir os níveis dessa hepatotoxicidade (SOUZA, 2012).

Esse efeito hepatotóxico se deve pela ingestão acidental de doses maiores que a recomendada, uma vez que além de ser encontrados em apresentações isoladas é também encontrado em associações com miorrelaxantes, antigripais, anti-inflamatórios e antipiréticos. Se a pessoa fizer o uso de qualquer um desses medicamentos, não é necessário nem 6 cápsulas para que níveis hepatotóxicos sejam atingidos (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2013).

Segundo o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (2013), o paracetamol é dos ativos mais procurados em farmácias e drogarias do mundo. Por ser considerado tão inofensivo é responsável pela morte de 150 pessoas norte-americana por ano, pelo quadro de intoxicação.

O teste para determinação do peso médio está inserido na temática de controle de qualidade, o qual foi o foco principal do trabalho. É um teste que permitiu verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, levando em consideração que o pó encapsulado apresenta-se homogêneo, ou seja, todos os constituintes estão bem misturados. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote.

A determinação do peso médio de formas farmacêuticas sólidas e a análise de tais resultados são de fácil execução, servindo como um indicador razoável da técnica de preparação (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009).

Entretanto, o peso médio por si não é, exclusivamente, um dado confiável a título informativo (FERREIRA, 2008).

O peso médio constitui em uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, podendo indicar a ineficiência na técnica de manipulação empregada, sendo que a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de execução de demais testes (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009).

Os ensaios para determinação de peso médio mais recente estão descritos no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2012, e se difere dos anteriores, pois o ensaio farmacopeico para determinação do peso de cápsulas manipuladas é, na maioria das vezes, inviável de ser executado por sua natureza destrutiva.

Conforme descrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012) existe todo um procedimento para atender as especificações,

com limites aceitáveis de variação dependendo da dose e que o peso médio por si só não é um dado confiável a título informativo.

O autor Ferreira (2008) recomenda ainda o uso de indicadores estatísticos, como o Desvio Padrão (DP) e o Coeficiente de Variação (CV), uma vez que estes podem ser empregados como indicadores de precisão nos processos produtivos. Sendo então necessário o cálculo do peso médio acrescido do coeficiente de variação para um aumento da segurança dos processos elaborados pelo estabelecimento magistral.

Pozza, Khalil e Mainardes (2009) também afirmam que esses três parâmetros estatísticos permitem uma avaliação mais apurada da qualidade do produto.

Na prática, quanto menor o desvio padrão, mais homogêneos apresentam-se os dados, portanto mais precisos (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009).

O não cumprimento dessas exigências gera um desvio da qualidade do produto e quando não atendida às especificações, o ideal é que o produto não seja liberado o consumo.

Algumas situações podem influenciar o resultado, como por exemplo, as encapsuladoras manuais de material de policloreto de polivinila (PVC) que são as mais comuns nas farmácias magistrais e podem danificar com o tempo de uso, comprometendo assim o produto acabado quanto à uniformidade de peso entre as unidades (DUTRA, 2012).

Entre as principais propriedades tecnológicas do paracetamol encontra-se o seu fluxo pobre. As características de fluxo deste material tornam-se questão relevante e pode influenciar fortemente a eficiência dessas operações (DIAS; ZANOTTI; CREVELIN, 2012).

Alguns pós são de fluxo livre, enquanto outros são coesivos e, portanto, não fluem tão facilmente, sendo necessário na indústria recorrer à granulação para facilitar o fluxo e aperfeiçoar a produção em escala (DIAS; ZANOTTI; CREVELIN, 2012).

As características do pó a ser encapsulado, neste caso o paracetamol, também influenciam notavelmente o enchimento, no qual é muito importante que o pó a ser distribuído apresente uma boa fluidez, podendo em alguns casos ser melhorado com adição de lubrificantes, como talco, estearato de magnésio ou dióxido de silício coloidal (BENETTI, 2010).

Como caracteriza Benetti (2010), dentre as várias etapas que envolvem a encapsulação de pós, a de enchimento é a mais importante, um dos pontos fundamentais do processo, pois esse tem relação direta com peso médio das mesmas e a amplitude da sua variação, aconselhando-se um estudo

mais detalhado a respeito, pois é de grande aplicabilidade.

E quanto às cápsulas de paracetamol 500mg formuladas pelas respectivas farmácias, observou-se uma oscilação na variação de peso em miligramas entre elas, o que dá a entender que essa variação está relacionado à densidade do pó e quantidade de excipiente utilizado por elas. Observou-se também que uma das farmácias, designada por farmácia B, teve uma diferença significativa, começando pelo tamanho da cápsula utilizada em relação às outras. A farmácia B utilizou a cápsula 0, uma cápsula menor, enquanto as demais utilizou a cápsula 00, uma cápsula maior. A variação em miligramas em relação às outras farmácias também chamou muito a atenção, uma vez que a dosagem em miligramas final é aproximadamente igual à dosagem declarada de 500mg, sendo algumas cápsulas com dosagem até menor do que a declarada, sem ainda retirar o peso da cápsula e o excipiente utilizado.

Ao consultar um laudo de cápsulas, observou-se que existe uma pequena variação de peso entre elas, no qual esses pesos são disponibilizados com laudo pela distribuidora, pois existe um limite de aceitação para sua comercialização, o qual o peso de uma cápsula 00, por exemplo, chega a pesar aproximadamente em média 0,114g.

Ao analisar a tabela que informa o volume ocupado pelas respectivas cápsulas, observa-se que o volume ocupado por uma cápsula designada de 0 é de 0,68 mL, enquanto que na cápsula 00, o volume é de 0,95mL (DUTRA, 2012).

Quando analisamos a densidade para obter o resultado de volume, verificamos que a densidade utilizada para o paracetamol na maioria das farmácias foi de aproximadamente 0,60m/cm³, enquanto que a farmácia B ficou completamente fora desse parâmetro e ainda ocupou uma cápsula com volume muito inferior, no qual o fármaco teria que ter uma densidade de aproximadamente 0,75g/mL para ocupar uma cápsula 0.

Foram observados três laudos de fornecedores que fornecem paracetamol para as farmácias de manipulação. Percebeu-se que a densidade de um fármaco, como o paracetamol, costuma variar aproximadamente 0,37g/mL a 0,43g/mL. Supondo que essa farmácia utilizou de tamisação, o medicamento deveria ocupar uma cápsula de 0,95mL, e caso isso não ocorra, seria necessária a utilização de uma cápsula 000, no qual acondiciona 1,40mL, ou até mesmo, o paciente teria que tomar duas cápsulas para atingir a dosagem correta e essa formulação teria que ser dobrada. Essas condições abordadas abrem varias brechas para a dosagem do mesmo. Como o presente trabalho não foi focado na uniformidade e quantidade de princípio ativo, esse assunto poderá ser abordado em futuros trabalhos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos mostram que os compêndios oficiais certamente contribuem muito para a qualidade de formas farmacêuticas magistrais. No entanto, verificou-se que as farmácias atenderam os objetivos do trabalho em relação ao peso médio, sendo apenas uma reprovada no teste final no qual é o desvio padrão, que é dado em porcentagem e não deve ultrapassar 4%. Quanto à limpeza das cápsulas, embalagem, desumidificador, preenchimento de espaço com algodão e rotulagem, sendo que, apenas uma das farmácias, não foi encontrado desumidificador, e quatro não continha algodão. O qual também, todas as farmácias deixam a desejar quanto a um dos itens que a RDC 67 da ANVISA estabelece como um dos requisitos, o qual deve conter no rótulo, que é a posologia.

Algumas sugestões para a melhoria da qualidade das cápsulas manipuladas nas farmácias seria o operador de encapsuladora manual receber treinamentos constantes e que os mesmos fossem registrados dentro de uma farmácia magistral. Seria importante também realizar testes de conhecimento pós-treinamento, atualizações constantes no modelo de procedimento operacional padrão (POP) para encapsulação, realização de testes mais aprofundados para verificar a eficácia da encapsuladora manual no processo de enchimento, conhecimento mais aprofundado dos excipientes para uma boa fluidez do fármaco a ser encapsulado, caso apresente características que dificulte sua encapsulação, e que se façam cumprir as especificações, não liberando um produto fora do estabelecido, assim como preconizado no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira de 2012, além de gerar segurança, credibilidade e eficácia terapêutica ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. O que devemos saber sobre medicamentos. 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha%2BBaixa%2Brevis%C3%A3o%2B24_08.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 18 de jun. 2013.

ALVES, J. A. Índice de aceitação de medicamentos manipulados, no município de Cacoal-R. **PHARMACIA BRASILEIRA**, Brasília/DF, v. 20, nº 11/12, p. 3-7, 2008. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/68/069a116_in-farma.pdf>. Acesso em: 13 Jan. de 2013.

BENETTI, V.M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. 2010. f 42. Monografia (Bacharel em farmácia) – Universidade federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/26836/000758697.pdf>>

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 18 de 3 de Abril de 2013, republicada no DOU de 19 de março de 2013. **Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília, 2013.

BRASIL. RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, republicada em 21 de agosto de 2006. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias**. Disponível em: <http://www.farmacia.ufg.br/uploads/130/original_RDC_67_de_2007.pdf>. Acesso em: 23 de Jan. de 2013.

DIAS, et al. **A importância do controle de qualidade nas cápsulas manipuladas em farmácias magistrais: uma avaliação em estabelecimento no município de Jales**. 2012. 76 f. Monografia (Bacharel em farmácia) – Fundação Educacional de Fernandópolis -2012.

DIAS. I.L.T; ZANOTTI, A.C; CREVELIN, C.A. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Vol. IX (4), p. 1-19, 2012.

DUTRA, V.C. Manipulação de cápsulas. **Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas; dossiê técnico**. Rio de Janeiro, 2012.

FERREIRA, A.O **Guia Prático da Farmácia Magistral- Volume 1**. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008a, p.20, 203-207.

FARMACOPÉIA brasileira, F.N. 2ª ed. Revisão - 02. Brasília/DF: 2012. V1.

MARTINS, G.Z; OLIVEIRA, W.P.Utilização de Jorro para aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosa duras. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** vol. 39, nº 3, jul./set.de 2003.

PACKER, J.F. Artigo Técnico: Controle e Garantia de Qualidade Aplicada a Farmácia com Manipulação. **22ª Semana Racine**. São Paulo, julho de 2012. Disponível em: <<http://semanaracine.com.br/2010/05/07/controle-e-garantia-da-qualidade-aplicados-a-farmacia-com-manipulacao/>>. Acesso em: 29 de Marc. 2013.

POZZA, V.M; KHALIL, N.M; MAINARDES, R.M. Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipuladas no município de Francisco Beltrão (PR). **Revista Salus-Guarapuava (PR)**. Paraná, Jan/Jun. p. 16-19, 2009.

ROCIO, K.H. et al. Manipulação e validação de revestimento gastrorresistente de cápsulas contendo ácido acetilsalicílico. **Farmacia&Ciência**, v. 3, p. 46-54, abr/jul. 2012. Disponível em: <http://www.unilestemg.br/farmaciaeciencia/volume3/ARTIGO_4_VOL_3_%20F_C.pdf>. Acesso em: 14 Fev. de 2013.

SANTOS, M.D.S; LIMA, L.T.D; VIEIRA, M.R.D.S. Porque o farmacêutico se afastou das drogarias? Análise do interesse dos farmacêuticos da cidade de Santos (SP) em trabalhar com dispensação de medicamentos. **PHARMACIA BRASILEIRA**, Brasília, v. 17, nº 5/6, p. 78-82, 2005. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/18/farmaceuticos_se_afastou.pdf>. Acesso em 20 de Out. de 2013.

SOUZA, L.M.A. Efeito comparativo entre clonixinato de lisina e paracetamol no controle da dor pós-exodontia. *Revista dor*. vol. 13 nº 4. São Paulo. Oct./Dec. 2012 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132012000400009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 20 de Jan. de 2013.