

Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade

The analysis of capsules manipulated according to RDC 67/2007 of ANVISA/MS with the purpose of achieving a quality guarantee

Maria Letice Couto de Almeida^I
Armando Pereira do Nascimento Filho^{II}

^I Mestranda. Universidade Federal Fluminense. Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia de Produção, Programa de Pós Graduação em Sistema de Gestão da Qualidade, 24.210-240, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

^{II} Docente orientador. Doutor. Universidade Federal Fluminense. Departamento de Química, 24.020-150, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO - Este estudo tratou da legislação que norteia o funcionamento das farmácias com manipulação. A Resolução RDC 67/ANVISA/MS. A fiscalização desses estabelecimentos é de responsabilidade do Ministério da Saúde, através da ANVISA e seus órgãos regionais, a qual fez publicar o regulamento técnico que instituía as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia (BPMF). De acordo com esta legislação, a farmácia passa a ser responsável pela qualidade das preparações que manipula, conserva, dispensa e transporta, e se considera indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações orais sólidas (cápsulas), de modo a garantir um produto final de qualidade. O estudo avaliou se a implantação e a aplicação da resolução garantirão a qualidade no que tange o controle de qualidade e o monitoramento do medicamento encapsulado, onde se conclui que a norma estudada, não garante a segurança, eficácia e a qualidade do produto final (medicamento).

Palavras-chave: Farmácia com Manipulação. Resolução. Controle de Qualidade. Cápsula.

ABSTRACT - This study dealt with Resolution RDC 67/ANVISA/MS, which is legislation that controls the functioning of pharmacies employing manipulation techniques. The Ministry of Health, through ANVISA and its regional offices, is responsible for supervising the establishments in question. These organizations have published technical regulations establishing good practice guidelines for pharmacy manipulation (BPMF). According to the legislation, the pharmacy becomes solely responsible for the medications it manipulates, stores, dispenses and transports. Furthermore, the pharmacy's responsibility to control and closely follow the whole process of obtaining the solid oral preparations (capsules) is also considered essential to guarantee a quality final product. The study evaluated whether the implementation and application of this resolution would in fact guarantee quality (constituting quality control), and it also evaluated whether it would, in fact, result in medicine monitoring. It was concluded that these regulations do not guarantee the safety, effectiveness and quality of the final product.

Keywords: Pharmacy with Manipulation. Resolution. Quality Control. Capsules.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados seguem as recomendações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2007), para as BPF, uma produção considerada de pequena escala.

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

De acordo com a RDC 67/07, Farmácia com Manipulação é um estabelecimento que produz fórmulas magistrais e oficinais, comercializam fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. O farmacêutico, é o profissional habilitado a conhecer as formas farmacêuticas, a manipular as matérias-primas e a técnica correta para se conseguir um medicamento desejado, é também o responsável por toda a garantia e implementação da qualidade no setor magistral (BRASIL, 2007).

O setor magistral tem passado por profundas transformações, que visam ao atendimento dos preceitos da qualidade, inerentes ao fármaco, à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade.

Acredita-se que hoje 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 magistral.

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.

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 (SILVA, 2007).

A qualidade do medicamento manipulado é questionada dentro e fora do Brasil. Segundo Rumel *et al.* (2006),

a procura por medicamentos a preços acessíveis 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 manipulado. O uso do medicamento manipulado deveria ser exceção justificada clínica ou farmacotecnicamente.

A farmácia magistral para se manter viável 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. Os questionamentos mais frequentes são: à impossibilidade da análise final do produto, a associação de fármacos sem estudo prévio de estabilidade e de eficácia terapêutica e com alguns casos relatados de óbito, devido ao uso destes medicamentos sem o devido estudo prévio (ANVISA, 2005).

Segundo Barros (2005), 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).

Garvin (1988) sugere um conjunto de oito dimensões para a qualidade dos produtos: desempenho, complemento, confiabilidade, conformidade, durabilidade, assistência técnica, estética e qualidade percebida. Feigenbaum (1994) coloca a qualidade do produto como sendo resultado da ação destes fatores.

Atualmente muitas empresas vem implementando um sistema de gestão da qualidade para se tornarem competitivas, pois assim podem ter um planejamento e fazer um controle dos produtos e serviços oferecidos, um controle sobre a produção e uma redução das perdas com produtos fora da especificação (PAULISTA & TURRIONI, 2008).

A qualidade é aspecto de um produto ou serviço que lhe permite satisfazer as necessidades (LONGENECKER *et al.*, 1997).

Segundo Miranda (1994), as organizações precisam gerar produtos e serviços em condições de satisfazer as demandas dos usuários finais – consumidores sob todos os aspectos.

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

MATERIAL E MÉTODOS

São evidenciadas as não-conformidades e os pontos mais críticos da norma estudada, no que trata do controle de qualidade (anexo I – itens: 9.1, 9.1.1 e 9.1.3 – páginas 18 e 19) e o monitoramento das formas farmacêuticas orais sólidas - cápsulas (anexo I – itens: 9.2.1, 9.2.3 e 9.2.3.1 – página 19 e III – itens: 2.16 e 2.16.1 – página 26) (BRASIL, 2003).

Trata-se de um estudo descritivo e qualitativo, onde se evidenciou o impacto e a aplicação da norma no seguimento estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão analisados os dois itens mais críticos e polêmicos dentro da norma: Controle de Qualidade (anexo I) e Monitoramento das Cápsulas (anexo I e III) (BRASIL, 2003).

1. De acordo com a RDC 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasil (2003) - **Controle de Qualidade (anexo I) das cápsulas**

- 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.

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 qualidade. 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.

2. De acordo com a RDC 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasil (2003) - **Monitoramento das cápsulas (anexo I e III)**

- 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 Sujetas a Controle Especial.
 - 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.
 - 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.

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 fórmulas 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 3 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.

Porém, alguns estudos demonstram a viabilidade de se fazer testes quantitativos e de uso rotineiro no controle de qualidade das farmácias de manipulação, onde são descritos alguns ensaios por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) para dosagem de teor do ativo como piroxicam, propranolol e losartana, análises por titulometria do captopril e outros usam além de análise espectrofotométrica, os dados de variação de peso para sinvastatina e hidroxizine, indicado pelo desvio padrão relativo (DPR).

Podem-se observar abaixo alguns estudos quantitativos utilizados para dosagem de teor de alguns fármacos manipulados na forma sólida em farmácias magistrais:

1. O estudo avaliou a qualidade dos medicamentos manipulados contendo fármacos anti-hipertensivos. A análise do captopril foi realizada através da titulometria empregando iodato de potássio, enquanto que o propranolol e a losartana foram analisados usando a espectrofotometria UV. O trabalho evidencia que os métodos propostos são rápidos e economicamente viáveis, podendo ser facilmente empregados na rotina do laboratório de controle de qualidade (PASA *et al.*, 2008).
2. Para a análise quantitativa do Piroxicam foi utilizada: a espectrofotometria UV, através dos resultados referentes ao desenvolvimento da curva-padrão do piroxicam, na faixa de 6,0 a 14,0µg/ml, por método espectrofotométrico na região do UV a 354nm, já para a determinação do teor do piroxicam nas amostras manipuladas a concentração de 10µg/ml, por método espectrofotométrico na região do UV a 354nm, onde o teor de piroxicam em cápsulas deve estar compreendido entre 92,5 e 107,5%. Concluiu-se que o método utilizado no estudo é preciso para análise do piroxicam em cápsulas manipuladas (ZARBIELLI *et al.*, 2006).
3. A determinação do peso e dos limites de variações aceitáveis, como descrito na Farmacopéia Brasileira (1988), foi determinada para cada preparação de cápsulas manipuladas (sinvastatina e hidroxizine), apesar do

produto estar com os pesos dentro dos limites farmacopéicos estabelecidos e os procedimentos da mistura de pós estarem padronizados, alguns apresentavam desvio padrão relativo (DPR), quanto à uniformidade de dose, acima de 6,0% (Farmacopéia Brasileira, 1996; USP 27, 2004). O questionamento foi então, qual seria o limite de variação aceitável, ou seja, qual o valor máximo de DPR quanto à variação de peso que garantiria cápsulas com uniformidade de dose? Procurou estabelecer um limite mais rigoroso para variação de peso das cápsulas manipuladas. Onde indicam que uma variação de peso com DPR superior a 4,0% pode resultar em preparações que, se forem submetidas ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderão não passar no teste (PINHEIRO *et al.*, 2008).

A determinação do teor de substância ativa permite verificar a quantidade de fármaco presente em uma preparação farmacêutica. É um ensaio de extrema importância, uma vez que os teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem levar à ineficiência do efeito terapêutico. Por outro lado, teores acima dos limites podem resultar em efeitos tóxicos. Portanto, a determinação do teor é essencial para a avaliação da qualidade dos medicamentos (PEZZINI *et al.*, 2004).

Todos os estudos relatados acima, consideraram sempre os medicamentos manipulados como mono drogas, o qual se torna viável até certo ponto, mas não corresponde a grande realidade de demanda de manipulação nas farmácias magistrais, que normalmente manipulam poli drogas. Outro fator que se deve atentar, o custo de aparelhos como espectrofotômetro e ultra-som, que tornam inviáveis devido ao alto preço. Observou-se que todos os estudos acima, foram elaborados em universidades e nas suas respectivas farmácias escolas, onde a realidade é bem diferente de uma farmácia de manipulação comercial, tanto para o tipo de medicamento manipulado, que normalmente são padronizados, quanto para o laboratório de controle de qualidade, que sempre são bem equipados com as melhores aparelhagens.

Sabe-se que as farmácias devem achar um ponto de equilíbrio para a qualidade dos medicamentos manipulados, tanto para atender as análises qualitativas como para as quantitativas, onde os compêndios oficiais deveriam retratar e embasar melhor a realidade do segmento estudado, como também uma padronização de ativos e excipientes que poderiam ser manipulados e utilizados. O terceiro estudo demonstrou que parte deste ponto de equilíbrio que as farmácias procuram, podem estar num limite mais rigoroso para variação de peso das cápsulas manipuladas, os quais poderiam contribuir para um melhor DPR e assim assegurar a qualidade dos medicamentos. Como também as análises titulométricas que são bem mais acessíveis que as espectrofotométricas e que podem ser utilizadas em algumas mono drogas manipuladas, como demonstrado no primeiro estudo.

CONCLUSÃO

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.

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.

Conclui-se que mais estudos devem ocorrer em atendimento às análises quantitativas de fármacos, principalmente dentro das universidades e que estes retratem a realidade do segmento magistral, quando se trata de custos com aparelhagens e padrões de referências, onde percebe a inviabilidade caso não seja preconizado.

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 “descredibilidade”, junto aos prescritores e aos usuários (pacientes).

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, D. R. **Estatística aplicada à administração e economia**. Tradução Luiz Sergio de Castro Paiva. São Paulo: Pioneira Thomsom Learning, 2005.
- ANSEL, H. 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**. *Rev. Saúde Pública* [online], 39(4): pp. 691-694. ISSN 0034-8910.
- BARROS, E. M. **Influência das boas práticas de fabricação na efetividade da manufatura farmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Gestão da Qualidade Total) – UNICAMP. Campinas.
- BRASIL. Decreto nº. 96.607. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 ago. 1988.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada (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. **Diário Oficial da União**, 09 out. 2007. p. 1-58.
- FEIGENBAUM, A. V. **Controle da qualidade total: gestão e sistemas**. São Paulo: Makron Books, 1994. v.1.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2.ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002. p. 2.
- GARVIN, D. A. **Gerenciando a qualidade: a visão estratégia e competitiva**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1998. p. 357.
- GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. p. 27 – 42.
- LONGENECKER, J.; MOORE, C. & PETTY, J.W. **Administração de pequenas empresas**. São Paulo: Makron Books, 1997. p.470.
- MIRANDA, R. L. **Qualidade total: rompendo as barreiras entre a teoria e a prática**. 2.ed. São Paulo: Makron Books, 1994. p.5.
- 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, L. A. **Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente?** *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, Edição Brasileira, 7(5): 234-235, 2005.
- PASA, C. R.; NEMES, A. P. M.; STÜHRK, C. C.; AMARAL, M. S. & KASSAB, N. M. **Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados por farmácias de Campo Grande-MS**. *Rev. Bras. Farm.*, 89(4): 322-326, 2008.
- PAULISTA, P. H.; TURRIONI, J. B. **Análise do processo de realização de auditoria de sistema de gestão da qualidade: principais problemas**. XXVIII ENEGEP – Rio de Janeiro, RJ, 2008.
- PETRY, R. D. **Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina**. *Caderno de Farmácia*, 14(12): 13-19, 1998.
- PEZZINI, B. R.; BAZZO, G.C. & ZÉTOLO, M. **Controle de qualidade na farmácia magistral**. *Anfarmag*, 10(51): 2-10, 2004.
- PINHEIRO, G. M.; BENAVIDE, V. G.; VOLPATO, N. M.; CABRAL, L. M. & SANTOS, E. P. **Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia**. *Rev. Bras. Farm.*, 89(1): 28-31, 2008.
- RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A. & SANTOS, A.A.M. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor**. *Rev. Saúde Pública*, 40 (5): 921-7, 2006.

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. 2007. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – UFF. Niterói, Rio de Janeiro.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D. & MENDEZ, A.S. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim–RS.** *Rev. Bras. Farm.*, 87(2): 55-59, 2006.

Recebido em: 18/06/2010

Revisado em: 22/06/2010 e 24/08/2010

Aceito em: 02/09/2010.

Correspondência:

Maria Letice Couto de Almeida
letice45@hotmail.com