



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO
HABILITAÇÃO: FARMACÊUTICO GENERALISTA**



**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS NO ÂMBITO HOSPITALAR E
IDENTIFICAÇÃO DE VIAS DE DEGRADAÇÃO**

LEONARDO WAGNER MAIA DA COSTA

**João Pessoa – PB
2013**

LEONARDO WAGNER MAIA DA COSTA

**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS NO ÂMBITO HOSPITALAR E
IDENTIFICAÇÃO DE VIAS DE DEGRADAÇÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como pré-requisito para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Orientador (a): Prof. Dr. Fábio Santos de Souza

João Pessoa – PB
2013

C837e Costa, Leonardo Wagner Maia.

Estudo de estabilidade de medicamentos antibacterianos no âmbito hospitalar e identificação de vias de degradação / Leonardo Wagner Maia Costa.. - - João Pessoa: [s.n.], 2013.

52f.: il. -

Orientador: Fábio Santos de Souza.
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Antibacterianos.	2. Propriedades físico-químicas de medicamentos.
3.. Química farmacêutica	I. Título

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO
HABILITAÇÃO: FARMACÊUTICO GENERALISTA

LEONARDO WAGNER MAIA DA COSTA

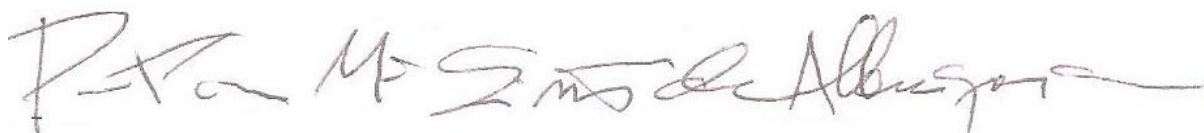
**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS NO ÂMBITO HOSPITALAR E
ELABORAÇÃO DE VIAS DE DEGRADAÇÃO**

Aprovada em: 13/09/2013

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Fábio Santos Souza
Orientador - UFPB



Prof^a. Patrícia Maria Simões de Albuquerque
Avaliador - UFPB



Prof^a. Msc. Núbia Kelly Rodrigues Ribeiro
Avaliador - UFPB

DEDICATÓRIA

À Deus,
por seu amor incondicional.

Aos meus pais, José Melton e Maria Ivonete,
que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu irmão Anderson e a minha namorada Evânia,
pela amizade e apoio.

Ao Professor Fábio,
que acreditou no fruto da dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por seu amor incondicional de ter me proporcionado mais essa conquista e guiado meus passos para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha mãe Maria Ivonete Maia da Costa, por seu amor, por suas palavras de estímulo, frente por vezes, ao desânimo do esforço diário, as suas preocupações com meu cansaço, minhas tristezas e alegrias. Muito obrigado por tudo.

À minha família, em especial meu irmão Anderson Wilker Costa e meus primos Ana Cristina Maia Chaves e Antônio Marcos Maia Chaves, por toda dedicação e ensinamentos.

À Evânia Germano Bezerra, pelo amor, dedicação e companheirismo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Santos de Souza, que possibilitou a concretização deste trabalho, pelos eternos ensinamentos, apoio e dedicação.

Ao amigo Valmir Gomes e Hallissom Meneses pelos ensinamentos e companheirismo nos momentos de trabalho.

Aos colegas de Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Fabrício Havy, Lays Baltazar, Taynara Lins, Rondnelly Moraes, Valdilânio, Wemerson, Márcia Ferraz, Ana Flávia, Ana Paula, Elisana, Lidiane e Flaviano, que sempre estiveram presentes e pacientes para ensinar.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Ciências Farmacêuticas, que sempre estiveram dispostos a ensinar e dar suporte para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Em especial ao Prof. Dr. Rui Macêdo.

Ao amigo da Universidade Estadual da Paraíba, Felipe Hugo e Rayanne Sales, pela paciência e ensinamentos.

À farmacêutica diretora da farmácia hospitalar do hospital Unimed João Pessoa Carminha Felix, pelo apoio e ensinamentos.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, a todos vocês o meu apreço.

RESUMO

Todos os medicamentos sejam eles naturais ou sintéticos sofrem alterações com o tempo sob a ação de diversos fatores ambientais (temperatura, luz, umidade). Neste trabalho são referidos os fatores dos quais a estabilidade participa, assim como os processos de degradação mais freqüentes. A decomposição dos fármacos obriga que seja determinado o seu prazo de validade. Assim as empresas farmacêuticas estimam o tempo de vida, de forma a determinar a quantidade de tempo que o medicamento se encontra de acordo com as especificações preconizadas pelas entidades reguladoras. O processo de determinação do tempo de vida útil de um medicamento é designado como análise de estabilidade. Os estudos da estabilidade dos fármacos e medicamentos são projetados, através de modelos matemáticos e experimentais, de forma a fornecer uma visão sobre o mecanismo de degradação e uma estimativa da data de expiração (tempo de meia-vida) ou outro tempo para o qual se obtenha uma determinada percentagem de degradação. Diversos são os fatores que influenciam na estabilidade de um medicamento, sendo eles os extrínsecos e os intrínsecos. Nos últimos anos o Brasil além de ter um aumento no consumo de medicamento, houve também a necessidade de maior controle por parte dos antibacterianos, obrigando as indústrias farmacêuticas produzirem um produto de boa qualidade, como também exigiu dos hospitais mais rigor quanto ao controle de dispensação e controle de estabilidade dos medicamentos, visto que boa parte deles exigem uma preparação prévia para administração nos pacientes, estes sim são os beneficiados com o avanço nos últimos anos da assistência farmacêutica e dentro dela a atenção farmacêutica, juntamente com a farmácia hospitalar trouxe para o paciente além de mais segurança por ter uma equipe multiprofissional com maior rigor frente à efetividade dos medicamentos. Boa parte destes medicamentos que necessitam de uma prévia dissolução em diluentes específicos, estes por sua vez diferem um do outro quanto ao tempo de estabilidade, estão intimamente relacionados à química do fármaco, bem como a interação com os excipientes/diluentes. Neste trabalho trataram-se as principais classes de medicamentos antibacterianos mais consumidos no Brasil, como também através de uma revisão bibliográfica seus principais mecanismos e produtos de degradação.

PALAVRAS-CHAVE: estabilidade, farmácia hospitalar, antibacterianos, química farmacêutica.

OBSTRACT

All medications whether natural or synthetic change with time under the action of various environmental factors (temperature, light , humidity) . In this work are referred to the factors of which the stability participates , as well as the degradation processes more frequent. The decomposition of drugs requiring it is determined the period of its validity . Thus pharmaceutical companies estimate the lifetime , in order to determine the amount of time that the medicine is in accordance with the specifications recommended by regulatory authorities . The process of determining the useful life of a drug is designated as stability analysis . The studies of the stability of drugs and medicines are designed , by means of mathematical and experimental models in order to provide insight into the mechanism of degradation and the estimated date of expiration (half- life) or another time for which obtain a certain percentage of degradation. There are several factors that influence the stability of a drug , they being the extrinsic and intrinsic . In recent years Brazil in addition to an increase in medication use , there was also a need for greater control by the antibacterial , forcing pharmaceutical companies producing a good quality product , but also demanded more rigor in hospitals to control dispensing control and stability of drugs , since most of them require prior preparation for administration to patients, but they are the beneficiaries of the advancement in recent years of pharmaceutical care and pharmaceutical care within it , along with the hospital pharmacy brought to patient plus more security by having a multidisciplinary team with greater rigor forward to the effectiveness of the drugs . Much of these medications that require a previous dissolution in specific solvents , these in turn differ from each other as to the time of stability are closely related to the chemistry of the drug , as well as interaction with the excipients / diluents . In this work were treated major classes of antibacterial drugs most consumed in Brazil , but also through a literature review its main mechanisms and degradation products .

KEYWORDS : stability , hospital pharmacy , antibacterial pharmaceutical chemistry .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1. Mecanismo de ação dos antibacterianos	17
Tabela 1. Tipos de estabilidade	20
Figura 2. Equipamento básico de CLAE. a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector e f) registrador	25
Figura 3. Ciclo da Assistência Farmacêutica no Brasil	31
Tabela 2. Recursos Autorizados, Pagos e Porcentagem de Execução Orçamentária dos Recursos do Ministério da Saúde: Brasil: 2007-2011	34
Figura 4. Estrutura básica das penicilinas: R, representa o radical, diferente para cada fármaco antibacteriano das penicilinas	40
Figura 5. Degradação das penicilinas: 1 – abertura do anel por ação da β -lactamase ou em meio ácido, 2 - hidrólise da amina da cadeia lateral em meio ácido	41
Figura 6. Estrutura química básica das cefalosporinas. R e X representam sistema bicíclico de radicais, diferente para cada fármaco antibacteriano das cefalosporina	42
Figura 7. Exemplos de cefalosporinas com grupamento oximino em C-7. (A) – cefotaxima e (B) – Ceftriaxona	43
Figura 8. (A) Estrutura da 4-quinolona, molécula de onde derivam muitas das quinolonas utilizadas na clínica; (B) Ácido nalidíxico	43
Figura 9. Via de degradação da Norfloxacino e seus produtos de degradação	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICOS	15
3. METODOLOGIA	16
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4.1 ANTIBACTERIANOS	17
4.2 HISTÓRICO DE ESTABILIDADE	18
4.3 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	20
4.4 MÉTODOS DE ANÁLISE PARA VERIFICAÇÃO DE ESTABILIDADE	25
4.4.1 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	25
4.4.2 ANÁLISE TÉRMICA	27
4.5 FARMÁCIA HOSPITALAR.....	29
4.6 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.....	30
4.7 ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	35
5. ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS INJETÁVEIS USADOS EM HOSPITAIS	37
6. VIAS DE DEGRADAÇÃO DAS PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIBACTERIANOS MAIS CONSUMIDOS NO BRASIL	40
6.1 PENICILINAS	40
6.2 CEFALOSPORINAS	41
6.3 FLUOROQUINOLONAS	43
7. CONCLUSÃO	45
8. REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade, ou ainda pode ser definida como a extensão em que um produto retém, dentro dos limites especificados e do período de armazenagem e de uso as mesmas características e propriedades que possuía na ocasião em que foi fabricado (ANSEL, et al., 2000).

A qualidade dos medicamentos interfere diretamente na eficácia e na segurança do tratamento farmacológico. O fármaco pode ter a estabilidade alterada no processo de estocagem se esta ocorrer em condições inadequadas (SILVA, 2005).

A estabilidade de um fármaco pode ser alterada por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos dizem respeito à formulação do produto farmacêutico, às características físico-químicas do fármaco e demais componentes. Consideram-se extrínsecos aqueles fatores que não fazem parte da composição do produto farmacêutico, mas podem interferir na sua estabilidade, são os fatores ambientais, ligados às condições de transporte e estocagem, como temperatura, luminosidade, ar e umidade (EV, 2000; SILVA, 2005).

A estocagem de medicamentos é definida como a atividade que visa sua conservação racional (SAKAI, et al., 2008).

A área de estocagem tem como objetivo garantir a preservação da qualidade e o armazenamento ordenado, eficiente e seguro dos produtos sob responsabilidade do farmacêutico (SILVA, 2005).

Os medicamentos devem ser adequadamente identificados, facilmente acessíveis, seguros e protegidos de danos, para tanto devem ser estocados ordenadamente em prateleiras, armários e estrados (MAIA NETO, 2005; SANTOS, 2006; SAKAI, et al., 2008).

O prazo de validade dos medicamentos indica o tempo limite em que o medicamento possui condição de uso. Ao estocar os medicamentos, os que vencem primeiro devem ser alocados na frente e aqueles com data de vencimento posterior, atrás destes, para isso, utiliza-se o sistema PEPS, primeiro que expira é o primeiro que sai, em inglês, FEFO - *First expiry, first out* (SILVA, 2005; SAKAI, et al., 2008).

Segundo o Ministério da Saúde, os produtos a que se destinam, devem ser guardados seguindo condições técnicas ideais de luminosidade, temperatura e umidade, objetivando assegurar e manter as características necessárias de qualidade para sua correta utilização. Estes, por sua vez devem ser mantidos de forma a assegurar as suas características físico-químicas, observando o seu prazo de validade, bem como outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (BRASIL, 2005).

Medicamentos termossensíveis, como vacinas, devem ser estocados em refrigeradores com temperatura controlada entre 2 e 8 °C (SILVA, 2005; SANTOS, 2006).

Certos medicamentos, chamados Medicamentos Potencialmente Perigosos, quando utilizados de forma inadequada possuem alto risco, podendo levar à morte do paciente, devendo sofrer dupla checagem ao serem dispensados, devendo ser identificados quando armazenados (COHEN, et al., 1998).

Como causa de perda e desperdício de medicamentos, podemos citar uma programação incorreta, ineficiente e armazenamento inadequado. Sendo assim, podemos considerar como um fator importante nesta situação a manutenção da estabilidade do medicamento, seja ela por meio de uma boa e satisfatória estocagem em suas Centrais de Abastecimento Farmacêutico (CAFs), durante todo o seu prazo de validade. Com isso a manutenção da qualidade dos medicamentos depende das condições expostas em seu armazenamento, o que reafirma ainda mais a preconização de atitudes e procedimentos que tragam a segurança e qualidade de medicamentos armazenados (LOPES, et al., 2006).

Para que haja um aperfeiçoamento do sistema, faz-se necessário seguir as Boas Práticas de Armazenagem de Medicamentos (BPAM), este sendo conjunto de condições das instalações físicas e procedimentos mínimos necessários que objetivam manter a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos estocados, garantindo preservar suas condições de uso (SAKAI, et al., 2008).

No entanto, o sistema de distribuição deve garantir que os produtos cheguem a seu destino com qualidade e de maneira rápida, obedecendo para com isso suas rotinas e protocolos preestabelecidos (SERRANO, et al., 2001).

Sendo assim, espera-se que esse trabalho possa contribuir para melhoria do tratamento de medicamentos em entidades públicas ou privadas tendo em vista sua relação custo-benefício para com o paciente, bem como um melhor aperfeiçoamento da formulação por parte das indústrias e empresas farmacêuticas levando-se em consideração as condições em que são expostas.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Contribuir para um melhor entendimento do uso do medicamento em suas diferentes formulações quanto à sua estabilidade físico-química e microbiológica, enquanto permanecerem em ambiente hospitalar, bem como identificar as possíveis vias e produtos de degradação dos antibacterianos mais consumidos no Brasil, compilando informações da literatura a cerca de estudos de estabilidade de medicamentos antibacterianos no âmbito hospitalar.

2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Indicar os principais fatores intrínsecos e extrínsecos, e outros, capazes de influenciar a estabilidade farmacêutica que devem ser considerados quando armazenados em hospitais;
- ✓ Indicar métodos empregados para a avaliação preliminar da estabilidade farmacêutica;
- ✓ Contribuir para o uso racional de medicamentos antimicrobianos em estabelecimentos de saúde.

3. METODOLOGIA

A metodologia aplicada baseou-se em revisão bibliográfica. A coleta de dados foi feita através de análise de várias fontes primárias (artigos científicos), secundárias (base de dados, sites de busca) e terciárias (livros, guia de medicamentos, revistas), nacionais e estrangeiras.

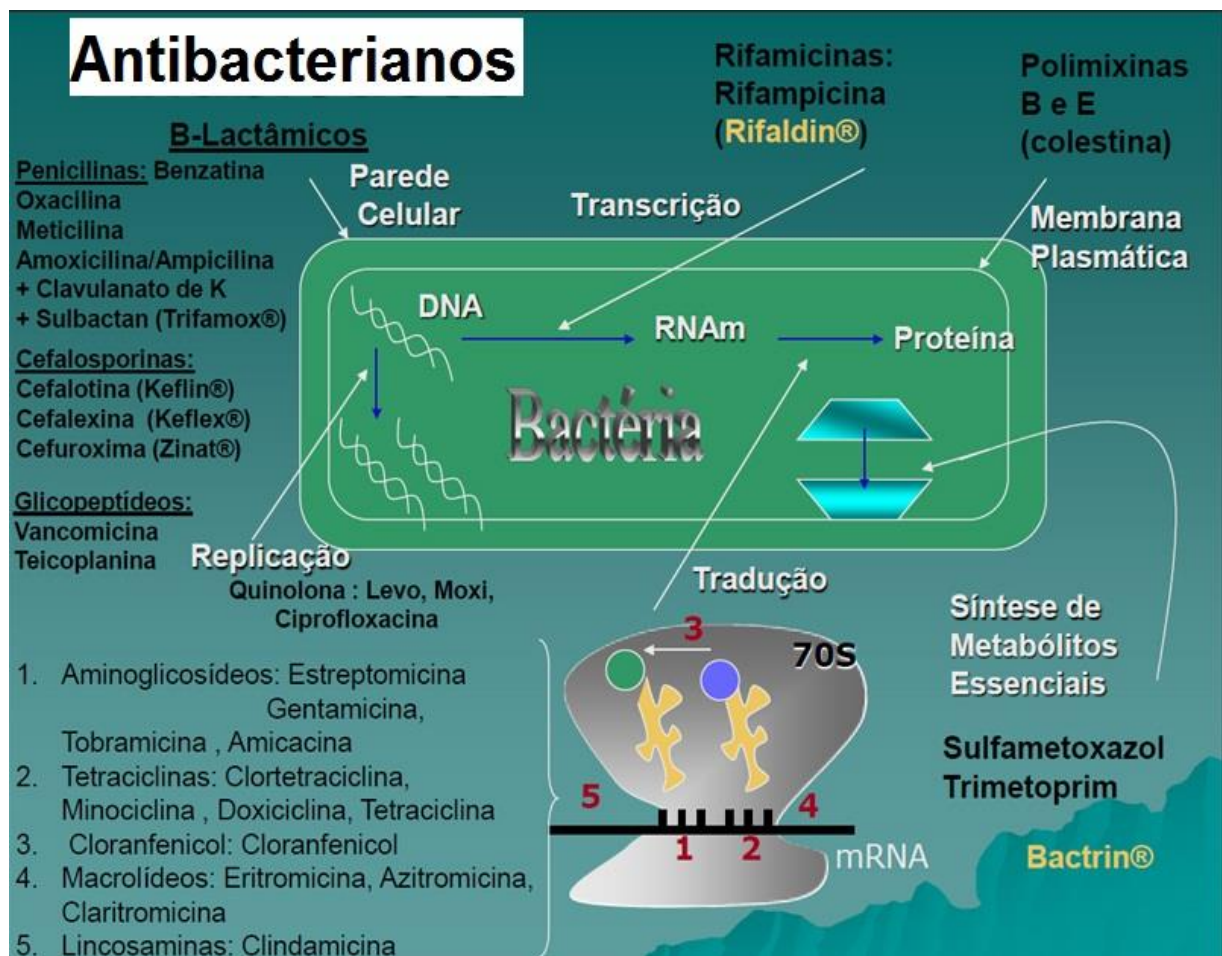
Os unitermos utilizados para pesquisa foram medicamentos antibacterianos, formulário e guia de medicamentos, bem como noções de estabilidade de medicamentos, voltados para a assistência farmacêutica no âmbito hospitalar. O guia fornece todos os medicamentos antibacterianos hoje mais usados em hospitais. As informações foram analisadas e comparadas, visando estabelecer um consenso de informações. O presente estudo analisou as informações referentes aos medicamentos antibacterianos considerando os dados referentes ao mecanismo de degradação, estabilidade e produtos de degradação. Os medicamentos no guia foram agrupados por ordem alfabética. Após a análise das informações, foi possível identificar, através de pesquisas bibliográficas possíveis mecanismos de degradação dos principais grupos de medicamentos antimicrobianos mais consumidos no Brasil no âmbito hospitalar.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Antibacterianos

Os antibacterianos são produtos capazes de destruir os microorganismos (especificamente bactérias) ou de suprimir sua multiplicação ou crescimento. Estes são divididos em antibióticos (produzidos por microorganismos) e quimioterápicos (sintetizados em laboratório). Apresentam diversos mecanismos de ação, como ilustrados na figura 1, agindo principalmente como: inibidores da síntese da parede celular; inibidores da síntese protéica; inibidores da síntese dos ácidos nucléicos; antimetabólitos (antagonismo competitivo) e alteração da função da membrana citoplasmática (PETRI, 2006).

Figura 1: Mecanismos de ação dos antibacterianos (DAMIANI, 2013).



As doenças infecto-contagiosas são responsáveis por 25 % das mortes em todo o mundo e 45 % nos países subdesenvolvidos. Dados da Organização Mundial

de Saúde apontam que dez milhões de pacientes morreram com doenças infecciosas em 2005, com mais de 85% dessas mortes ocorrendo por infecções respiratórias agudas, diarreia, tuberculose ou malária (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2009).

No último século, a disponibilidade dos antimicrobianos trouxe importante impacto na redução de morbidade e mortalidade por doenças infecciosas, bem como na redução de complicações após trauma, procedimentos cirúrgicos, sobrevida em transplantes e no contexto clínico de imunossupressão (ZIMERMAN, 2010).

Entretanto, tais ganhos não ocorrem sem um custo associado, variando desde efeitos colaterais decorrentes do uso ou interação com outras drogas, além da indução de resistência bacteriana progressiva. Assim, a necessidade de adequação da escolha, a valorização das informações microbiológicas no contexto clínico e o grau de evidência sobre os desfechos associados a estes dados devem ser balanceados na escolha inicial de um antibacteriano ou na necessidade de modificar um esquema terapêutico em andamento (GONZALES, 2001; CRAIG, 2004).

Um uso racional de antibacterianos não significa necessariamente conhecer novas drogas, mas, sobretudo, saber poupá-las usando apenas no contexto adequado. Por outro lado, pacientes com sintomas leves de uma doença que pode ser viral e não bacteriana são muitas vezes tratados com antibacterianos sem necessidade, aumentando o surgimento de resistência. Tal situação é freqüente em infecções de via aérea superior, em que as evidências mostram que o uso de antibacterianos em adultos sem co-morbidade não altera a evolução clínica (CRAIG, 2004)

4.2 Histórico da Estabilidade

Os estudos de estabilidade farmacêutica não são de hoje. No século XIV, o rei da França João, o Bom, oficializou naquele país a obrigatoriedade de inspeção às boticas, fiscalizando e até destruindo aquelas que demonstrassem mal conservadas. Já no século XIX, foi a vez dos Estados Unidos de construir um conjunto de normas para o controle de fármacos (PRISTA et al, 1990).

Na década de 50, Higuchi e Garret estabeleceram as bases matemáticas para a quantificação do prazo de validade de medicamentos. Posteriormente foram

realizados estudos de estabilidade acelerado, utilizando altas temperaturas, para estimar o tempo de vida em prateleira do medicamento em um curto espaço de tempo. Novos métodos científicos foram surgindo em diante, baseados em princípios físicos e químicos adequados para caracterizar o envelhecimento de medicamentos, tornando-se evidente a necessidade do estudo da estabilidade de fármacos e medicamentos (AMIRJAHED, 1977; LACHMAN, et al., 2001).

Com isso, autoridades sanitárias e regulatórias de diferentes países elaboraram normas e guias para realização dos estudos de estabilidade, a fim de comprovar a estabilidade e o prazo de validade dos fármacos e medicamentos submetidos a registros por parte das indústrias farmacêuticas. A primeira a criar este tipo de guia foi os Estados Unidos na década de 80, através da FDA (*Food and Drug Administration*), contendo procedimentos e recomendações com vistas ao prazo de validade e estabilidade de medicamentos (EV, 1997).

Com o advento da criação de outros guias por outros países, houve a necessidade de diminuir o uso de recursos humanos, animais e materiais, bem como a eliminação global de novos medicamentos, mantendo a qualidade, segurança e eficácia. Isto só foi conseguido no início da década de 90, com a criação do ICH (Comitê Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso em Seres Humanos) pelos principais países das Américas, Europa e Ásia (ICH, 2003).

O MERCOSUL criou em 1996 o regulamento técnico MERCOSUL/GMC/RES nº 53/96, *Estabilidad de Productos Farmacéuticos*, visando normatizar diretrizes para se determinar o prazo de validade de produtos farmacêuticos comercializados entre eles (MERCOSUL, 1996).

Somente em 2002, pretendendo-se adequar às normas do MERCOSUL, o Brasil representado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), publicou a Resolução - RE nº 560, de 02 de abril de 2002, como sendo o primeiro guia de realização de estudos de estabilidade, sendo posteriormente reformulada em outra resolução, desta vez a Resolução RE nº 398 de 12 de novembro de 2004, até chegar na atual que é a Resolução RE nº 01 de 29 de Julho de 2005.

4.3 Estabilidade de Medicamentos

Os primeiros trabalhos relacionados com a estabilidade de fármacos e medicamentos remontam à década de 50, quando a descoberta e o lançamento de novos medicamentos eram intensos. Naquela época, o uso da cinética química parecia ser uma alternativa química científica definitiva para determinação do prazo de validade dos medicamentos (SANTOS JUNIOR, et al., 2005).

Ansel e colaboradores (2000) definem estabilidade de fármacos e medicamentos como a extensão em que estes retêm, dentro dos limites especificados e dentro do seu prazo de validade, as mesmas propriedades e características que possuíam quando fabricados. Existem cinco importantes tipos de estabilidade que devem ser determinadas, tal como apresentado na tabela 1.

Tabela 1 - Tipos de Estabilidade (ANSEL, 2000).

Tipos de Estabilidade	Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico
Química	A integridade química e a potência (doseamento e impurezas/produtos de degradação), indicadas na embalagem.
Física	As propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade, entre outras.
Microbiológica	A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
Terapêutica	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado
Toxicológica	Não deve ocorrer aumento de toxicidade

Entende-se por estabilidade a capacidade de uma formulação de manter as especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas, visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas. Um bom estudo de estabilidade é meta fundamental de um programa de garantia da qualidade, sendo este garantido através de três tipos de estudo: estabilidade acelerado, de estabilidade de acompanhamento e estabilidade de longa duração:

1) Estudo de estabilidade acelerado: Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte (BRASIL, 2005).

2) Estudo de estabilidade de acompanhamento: Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2005).

3) Estudo de estabilidade de longa duração: Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

Estes como procedimentos de ensaios de estabilidade realizados no Brasil, de zona climática IV. Outra meta seria a segurança clínica, intimamente relacionada à estabilidade farmacêutica e farmacovigilância (BRASIL, 2005; SILVA, et al., 2009).

O monitoramento da estabilidade dos medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante a validade, incluindo neste processo perda de atividade terapêutica (MENDEZ, 2007; SILVA, et al., 2009; HOMEM, et al., 2010).

Existem diversas formas de se interferir na estabilidade de um medicamento, sejam eles intrínsecos ou extrínsecos como os fatores que influenciam a estabilidade dos medicamentos, bem como as variáveis quanto à formulação, fabricação, ao acondicionamento, às condições ambientais e de transporte. A temperatura pode acelerar a maioria dos processos que produzem degradação de fármacos e das preparações farmacêuticas e esta é a base de grande parte dos métodos de envelhecimento artificial. As reações de degradação do princípio ativo em formulações farmacêuticas ocorrem com velocidades definidas e são de natureza química. Os principais fatores que influenciam a velocidade de degradação são

concentração dos reagentes, temperatura, pH, radiações e catálise (TABORIANSKI, 2003).

As causas químicas de deterioração do fármaco foram classificadas em incompatibilidade, oxidação, redução, hidrólise, racemização. A hidrólise é o principal processo causador de decomposição dos fármacos, uma vez que a maioria dos princípios ativos é formada por ésteres ou outros grupamentos que são suscetíveis ao processo hidrolítico (GENNARO, 2004).

O pH é um dos fatores mais importantes na estabilidade dos medicamentos e influencia mais a estabilidade em soluções aquosas. O pH pode influenciar também a velocidade das reações hidrolíticas, catalisadas por prótons ou íons hidroxila. Para prótons a catálise ocorre a valores de pH mais baixos, e no caso de íons hidroxila ocorre para valores de pH mais elevados (LACHMAN, et al., 2001).

A temperatura é o fator ambiental mais importante, influenciando diretamente a estabilidade de um fármaco, pois promove um aumento da velocidade das reações. A avaliação do efeito da temperatura sobre a velocidade de degradação permite prever a estabilidade do medicamento para a temperatura de armazenamento, a partir de ensaios de estabilidade acelerados (LACHMAN et al., 2001).

As reações de decomposição de fármacos podem ser desencadeadas através de radiação luminosa que funciona como energia de ativação. Existem moléculas que não absorvem significativamente a luz ambiente (solar ou artificial), mas são sensíveis a radiações com menores comprimentos de onda. A absorção de radiações ocorre na zona do visível e ultravioleta e promovem quebra de ligações, isomerização, racemização, entre outros processos. Contudo o fato de as moléculas serem reativas sob certas condições, não implica que sejam sensíveis a alterações durante condições normais de armazenamento ou utilização (LACHMAN, et al., 2001; ALBINI, et al., 2006; MURAKAMI, et al., 2009).

O oxigênio existe em vários estados, sendo o mais usual a forma molecular O_2 , a qual pode ser excitada pela luz, originando O_2^* . O oxigênio após oxidação pode originar outras espécies capazes de catalisar reações de oxidação. A degradação do fármaco pode ser desencadeada por este fator, que depende não só da presença de oxigênio e concentração, mas também, da fotodegradação, presença de várias

espécies deste elemento, outros radicais, íons metálicos e pressão elevada de oxigênio (LACHMAN, et al., 2001; YOSHIOKA, et al., 2002).

A umidade pode provocar degradação em medicamentos no estado sólido e semi-sólido funcionando como catalisador na degradação química, atuando diretamente no processo de degradação com o reagente levando à hidrólise, hidratação, isomerização ou a outras reações químicas, ou na superfície do fármaco, formando uma camada de hidratação, levando à sua dissolução e degradação (YOSHIOKA, et al., 2002).

O material de embalagem está ou pode estar em contato direto com o medicamento. Este não deve reagir química ou fisicamente com o seu conteúdo de forma a não alterar a sua potência, qualidade e pureza, acima dos limites estabelecidos. É importante que a sua escolha seja feita de acordo com a influência que o mesmo exerce sobre a estabilidade do produto, assim como também na sua capacidade de preservar a eficácia do medicamento durante o seu armazenamento. (LECHMAN et al., 2001; GENNARO, 2004)

Os excipientes possuem um papel fundamental na estabilidade dos medicamentos. Podem afetar a estabilidade do fármaco através de vários mecanismos, podendo participar diretamente na degradação como reagentes, ou catalisar as reações de degradação. É raro o fármaco ser administrado separadamente, sendo o medicamento composto, para além do fármaco, por excipientes ou aditivos. O medicamento pode conter mais do que um fármaco. Assim, podem ocorrer interações entre fármacos ou entre os fármacos e os excipientes, comprometendo a estabilidade do medicamento (YOSHIOKA et al., 2002).

A instabilidade das formulações farmacêuticas pode ser detectada em casos de mudança na aparência física, cor, odor, gosto ou textura e em outros casos podem ocorrer alterações químicas, que não são aparentes e que só podem ser verificadas por análise química (SERAFIM, et al., 2007).

Dentre os fatores extrínsecos relacionados à estabilidade dos medicamentos, citamos principalmente: tempo, temperatura, luz, oxigênio, umidade, material de acondicionamento, microorganismos e vibração. Já dentre os fatores intrínsecos, citamos: incompatibilidade física e química (pH, reações de hidrólise, óxido-redução,

interação entre ingredientes da formulação e o material de acondicionamento) (ROLIM, 2010).

Para se conseguir um bom estudo de estabilidade, deve-se conduzi-lo em condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível, sendo armazenadas em lugares que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade, devendo estas não serem tão extremas a ponto de provocarem alterações que não ocorreriam no mercado (TABORIANSKI, 2003; ROLIM, 2010).

O prazo de validade de um medicamento no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos pela Resolução RE nº 1 de 2005. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses, se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de seis meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração (TABORIANSKI, 2003; BRASIL, 2005).

O estudo de degradação forçada tem por objetivo a detecção e quantificação dos produtos de degradação do fármaco, bem como definir a ordem de degradação da substância (ROLIM, 2010).

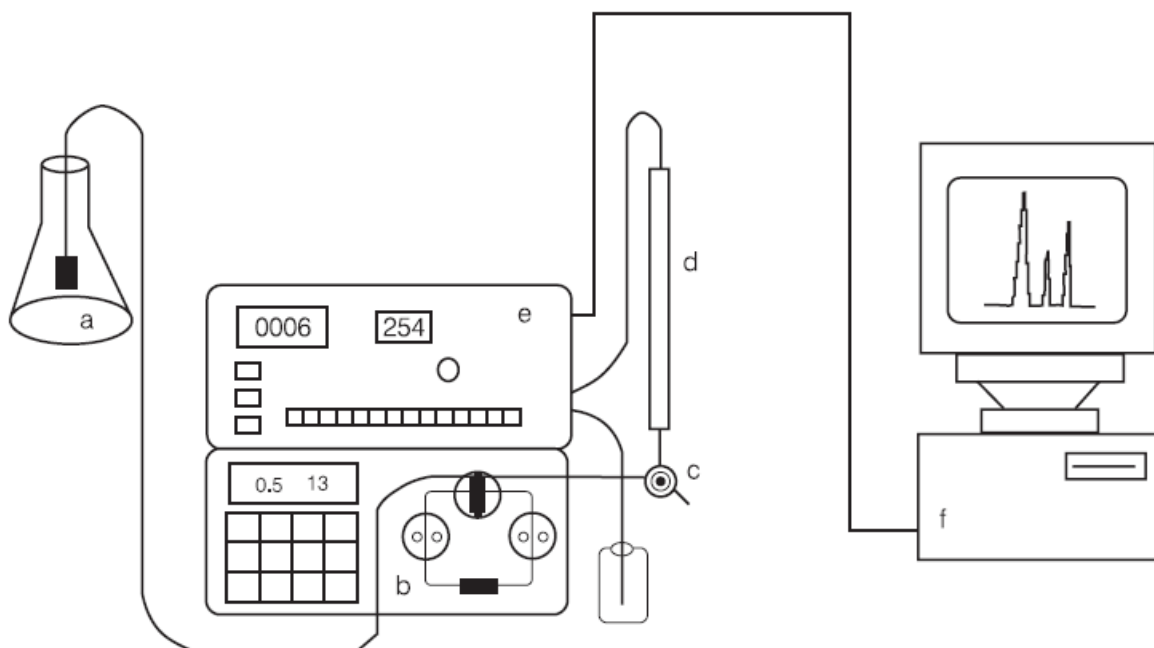
Ordem de reação é a soma dos expoentes dos termos de concentração que aparecem na forma diferencial da lei de velocidade. A ordem da reação é uma grandeza experimental que é determinada a partir da lei de velocidade da reação química. As leis de velocidade são obtidas experimentalmente, de modo geral, medindo-se as concentrações de amostras retiradas no decorrer da reação química. Para a maioria dos casos a degradação das substâncias ocorre de acordo com reações de ordem zero, primeira ordem ou pseudoprimeira ordem, mesmo que muitas das substâncias se degradem por mecanismos complexos (LACHMAN, et al., 2001).

4.4 Métodos de Estudo para Verificação de Estabilidade

4.4.1 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A cromatografia é um método físico-químico de separação. Ela está fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária. Nenhum registro das técnicas cromatográficas contemporâneas fica completo se não incluir a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). É um tipo de cromatografia líquida que emprega pequenas colunas, recheadas de materiais especialmente preparados e uma fase móvel que é eluída sobre altas pressões. Ela tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade. A grande variedade de combinações entre fases móveis e estacionárias a torna uma técnica extremamente versátil e de grande aplicação. O grande avanço na cromatografia em relação a cromatografia em coluna foi o desenvolvimento e a utilização de suportes com partículas diminutas responsáveis pela alta eficiência, as quais tornam necessário o uso de bombas de alta pressão para a eluição da fase móvel, devido a sua baixa permeabilidade. A figura 2 mostra um esquema de uma análise em um cromatógrafo líquido de alta eficiência típico de CLAE (DEGANI, et al., 1998; COLLINS, et al., 2009).

Figura 2. Esquema básico de CLAE. a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector e f) registrador (DEGANI, et al., 1998).



As fases móveis utilizadas em CLAE devem possuir alto grau de pureza e estar livres de oxigênio ou outros gases dissolvidos, sendo filtradas e degaseificadas antes do uso. A bomba deve proporcionar ao sistema vazão contínua sem pulsos com alta reprodutibilidade, possibilitando a eluição da fase móvel a um fluxo adequado. As válvulas de injeção usadas possuem uma alça de amostragem para a introdução da amostra com uma seringa e duas posições, uma para o preenchimento da alça e outra para sua liberação para a coluna. Existem alças de diversos volumes, sendo utilizadas geralmente alças na faixa de 5 - 50 μL para injeções analíticas e 0,5 - 2 mL para preparativas (DEGANI, et al., 1998).

As colunas utilizadas em CLAE são geralmente de aço inoxidável, com diâmetro interno de cerca de 0,45 cm para separações analíticas e na faixa de 2,2 cm para preparativas. O comprimento é variável, sendo comuns colunas analíticas de 10-25 cm e preparativas em torno de 25-30 cm. Essas colunas são reaproveitáveis, sendo empacotadas com suportes de alta resolução, não sendo necessária sua regeneração após cada separação. O detector mais utilizado para separações por CLAE é o detector de ultravioleta, sendo também empregados detectores de fluorescência, de índice de refração, e eletroquímicos, entre outros. Detectores de polarimetria para CLAE, recentemente desenvolvidos, diferenciam compostos quirais, através da rotação de seus esteróis (DEGANI, et al., 1998).

A CLAE demonstrou ser uma metodologia bastante específica com boa sensibilidade necessária à determinação de diversos fármacos presente em níveis baixos. É atualmente considerada uma metodologia analítica de referência para a detecção e a confirmação inequívoca da presença de resíduos medicamentosos. Quando se pretende fazer a determinação simultânea deste composto com os seus produtos de degradação unicamente utilizando este tipo de metodologia é possível fazê-lo. As vantagens demonstradas por este tipo de método prendem-se com a elevada especificidade o que possibilita o desenvolvimento de um método que apresente um baixo número de falsos positivos e/ou negativos. Suas desvantagens se referem ao alto custo do equipamento, como também sua manutenção. Não existe um detector universal com boa detectabilidade e baixo custo e por fim exigem experiência do operador. (LORANZO, et al., 2006; TAVAKOLI. et al., 2007; FREITAS, 2008).

4.4.2 Análise Térmica

A termogravimetria ou análise térmica baseia-se no estudo da variação de massa de uma amostra, resultante de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo ou da temperatura (MOTHÉ, et al., 2002).

Essa técnica permite conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa da amostra e, assim, permite estabelecer faixas de temperatura em que ela possui composição definida e constante. Permite, também, determinar a temperatura em que ela começa a se decompor e acompanhar o andamento de reações como desidratação e decomposição. A termogravimetria é comumente usada de dois modos: isotérmicos, onde a massa da amostra é registrada em função do tempo e a temperatura é mantida constante; e dinâmica, em que a temperatura da amostra varia de maneira predeterminada seguindo uma razão de aquecimento linear (STORPIRITS, et al., 2009).

Curvas termogravimétricas são de natureza empírica, pois vão depender principalmente dos seguintes parâmetros: amostra e tipo de equipamento usado. Daí dificuldades de se fazer comparações significativas entre diferentes laboratórios, mas a utilização de termobalanças comercialmente disponíveis tem melhorado muito este quadro (MOTHÉ, et al., 2002).

Como em outras técnicas instrumentais, na termogravimetria existe um grande número de variáveis, devidas à característica dinâmica da mudança de temperatura da amostra, que afetam a natureza, precisão e exatidão dos resultados experimentais. Basicamente, os fatores que podem influenciar o aspecto da curva TG de uma amostra pertencem a dois grandes grupos: fatores instrumentais e fatores ligados às características da amostra (WENDLANDT, 1986).

Os fatores instrumentais consistem na razão de aquecimento do forno, atmosfera do forno, geometria do suporte da amostra e do forno e a geometria e composição do cadinho. As características relacionadas à amostra são: tamanho das partículas, a quantidade da amostra, capacidade calorífica, condutividade térmica e compactação da amostra. O conhecimento detalhado por parte do operador, da ação desses fatores é de muita importância, pois permite tirar o máximo de proveito das curvas obtidas (WENDLANDT, 1986).

Os principais fatores que influenciam nos erros de medições de massa e temperatura durante a análise termogravimétrica em relação à massa consistem em acúmulo eletrônico, condensação e reação, força eletrostática e magnética e flutuante; e em relação à temperatura são o acúmulo eletrônico, arranjo na amostra, forno e sensor, condutividade térmica e a entalpia do processo (MOTHÉ, et al., 2002).

Infelizmente os estudos feitos ainda estão deficientes para eliminação desses fatores. Têm sido limitados para somente um tipo de balança ou sistema de registro e a correlação não pode ser feita facilmente. Na verdade, é claro que muitos outros fatores como a geometria do amostrador, velocidade de registro, sensibilidade da balança e o conteúdo da amostra são facilmente fixados em qualquer termobalança. Fatores que são variáveis e difíceis de serem reproduzidos são: tamanho da partícula, empacotamento, solubilidade de gases desprendidos na amostra, correntes de convecção no forno e efeitos eletrostáticos (MOTHÉ, et al., 2002).

Em geral as condições ideais de análise termogravimétrica são o emprego de pequena quantidade de amostra disposta em camada fina, cadinho aberto, vazão de gás inerte e razão de aquecimento lenta. Essas condições, no entanto, podem ser variadas de acordo com os aspectos que se deseja estudar (GIOLITO, 1974).

A análise térmica é largamente usada em quase todas as áreas da Química e campos afins. No início dos anos 50 foi a revolução nas análises gravimétricas de materiais inorgânicos, e nos anos 60 chegou a vez desta técnica ser usada para a caracterização na indústria de polímeros. De importância equivalente tem sido aplicada a termogravimetria aos problemas científicos como a caracterização de vários materiais usados na construção civil, determinação de umidade em uma variedade de materiais. Como se pode observar a termogravimetria é aplicada universalmente aos problemas analíticos nos campos da metalurgia, tintas, cerâmicos, mineralogia, bioquímica, geoquímica, alimentos e outros (MOTHÉ, et al., 2002).

No estudo de produtos farmacêuticos é requerida uma temperatura acima de 330 °C e uma quantidade de amostra variável entre 5 – 20 mg (FORD, et al., 1989).

4.5 Farmácia Hospitalar

Farmácia Hospitalar é a unidade clínica de assistência técnica e administrativa, dirigida por farmacêutico, integrada funcional e hierarquicamente às atividades hospitalares, tendo como principal função garantir a qualidade de assistência prestada ao paciente por meio do uso seguro e racional de medicamentos e correlatos, adequando sua aplicação à saúde individual e coletiva, nos planos assistencial, preventivo, docente e investigativo, devendo, para tanto, contar com farmacêuticos em número suficiente para o bom desempenho da assistência (CAVALLINI, et al., 2010).

A farmácia hospitalar data da época dos gregos, romanos e árabes, sendo que a medicina e a farmácia se desenvolviam de forma paralela sob a responsabilidade de religiosos dos conventos, nas boticas e nos hortos de plantas medicinais. A partir da década de 40, com o surgimento de antibióticos e sulfas, e apesar da existência do grande número de especialidades farmacêuticas, os farmacêuticos, na Europa e Estados Unidos, começaram a tomar conhecimento da necessidade de ampliação de suas áreas de atuação e iniciaram os primeiros passos em direção à Farmácia Hospitalar (BRASIL, 1994).

São funções dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (BRASIL, 1994; CAVALLINI, et al., 2010):

1. A seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
2. O provisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;
3. A preparação de medicamentos;
4. A análise de matérias-primas e produtos acabados;
5. A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
6. A participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras);
7. A Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos;
8. A colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos;
9. A participação nos ensaios clínicos;
10. A colaboração na prescrição de nutrição parentérica e sua preparação;
11. A informação de medicamentos;
12. O desenvolvimento de ações de formação.

O Técnico de Farmácia entre as suas funções tem a responsabilidade de garantir a conservação adequada dos medicamentos em todo o seu circuito. Deste modo, devem ser aplicados numa Instituição Hospitalar cuidados especiais desde a recepção da encomenda até a dispensa dos produtos termossensíveis e fotossensíveis para os serviços clínicos. Pelo potencial impacto clínico e econômico, é necessário ser apresentado um protocolo para a manutenção das características íntegras dos medicamentos. Tal protocolo deve incluir, entre outras informações, uma lista de estabilidade dos diferentes medicamentos com o tempo e a temperatura a que podem ser expostos (SILVA, et al., 2012).

4.6 Assistência Farmacêutica

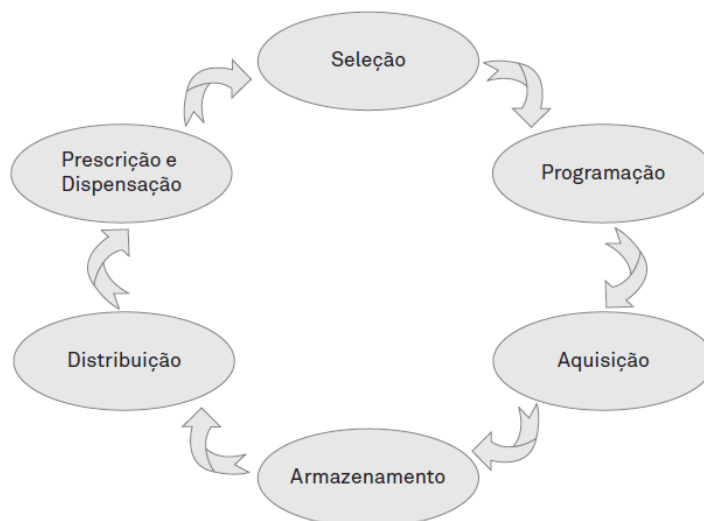
A Assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de

medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (CAVALLINI, et al., 2010).

As ações de Assistência Farmacêutica envolvem aquelas referentes à Atenção Farmacêutica, considerada como um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica e compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2004).

No ciclo da Assistência Farmacêutica, o resultado de uma atividade é o ponto de partida para outra e a ausência ou a execução de forma inadequada de uma delas, acaba impedindo o correto funcionamento de todo o ciclo, como também em todas as suas etapas acaba comprometendo a estabilidade e tempo de vida útil de um medicamento. As etapas do ciclo da Assistência Farmacêutica (Figura 3) são (CORADI, 2012):

Figura 3: Ciclo da assistência farmacêutica no Brasil (CORADI, 2012).



Seleção: é um processo de escolha de medicamentos, baseado em critérios epidemiológicos, técnicos e econômicos, estabelecidos por uma Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), visando assegurar medicamentos seguros, eficazes e custo-efetivos com a finalidade de racionalizar seu uso, harmonizar condutas terapêuticas, direcionar o processo de aquisição, produção e políticas farmacêuticas. É a partir da seleção que são desenvolvidas as demais atividades. Uma péssima seleção, não custo-efetivas, gera produtos de baixa qualidade e de baixa estabilidade (CORADI, 2012);

Programação: consiste em estimar quantidades a serem adquiridas para atendimento a determinada demanda dos serviços, por determinado período de tempo. A programação deve ser feita com base em uma Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), estabelecida e consensuada na etapa de seleção. Nessa lista, os medicamentos devem encontrar-se listados por nome genérico, forma farmacêutica e apresentação, e elencados, preferencialmente, pelo nível de complexidade no qual serão utilizados. A programação inadequada reflete diretamente sobre o abastecimento e o acesso ao medicamento (CORADI, 2012);

Aquisição: consiste num conjunto de procedimentos pelos quais se efetiva o processo de compra dos medicamentos, de acordo com uma programação estabelecida, com o objetivo de suprir necessidades de medicamentos em quantidade, qualidade e menor custo-efetividade e manter a regularidade do sistema de abastecimento. A programação da aquisição deve responder: O que comprar? Para quem? Modo de comprar? Quanto? Quando? Como comprar? A falta de logística por parte das empresas durante o transporte, acabam degradando o medicamento, uma vez quando não se seguem os parâmetros mínimos de transporte (CORADI, 2012);

Armazenamento: é o conjunto de procedimentos técnicos e administrativos que tem por finalidade assegurar as condições adequadas de recepção, armazenamento, conservação e de um controle de estoque eficaz, bem como garantir a disponibilidade dos medicamentos em todos os locais de atendimento ao usuário. O não cumprimento dos requisitos mínimos de armazenagem do medicamento, acaba degradando o medicamento (CORADI, 2012);

Distribuição: consiste no suprimento de medicamentos às unidades de saúde, em quantidade, qualidade e tempo oportuno. A distribuição de medicamentos deve garantir rapidez e segurança na entrega, eficiência no controle e informação. A distribuição inadequada bem como o armazenamento inadequado às unidades de saúde compromete a eficácia do medicamento, por meio da estabilidade (CORADI, 2012);

Prescrição: instrumento no qual se apóia a dispensação. Conforme a Política Nacional de Medicamentos (PNM), a 'prescrição de medicamentos' é o "ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica". A 'receita' é, portanto, o documento formal e escrito que estabelece o que deve ser dispensado ao paciente e como o paciente deve usá-lo (CORADI, 2012);

Dispensação: é o ato profissional farmacêutico, que consiste em proporcionar um ou mais medicamentos, em resposta à apresentação de uma receita elaborada por um profissional autorizado. Neste ato o farmacêutico exerce a Atenção Farmacêutica (CORADI, 2012);

A Assistência Farmacêutica confere aos cofres de instituições públicas ou privadas dentre as que mais há investimento financeiro, tendo em vista que a demanda de medicamentos vem crescendo nos últimos anos. O Brasil, segundo o Ministério da Saúde, em seu último levantamento com gastos com medicamentos revelou que houve um aumento de 5,4 % em 2002 para 10,7 % em 2007, incluindo aí gastos com programas e ações de assistência farmacêutica, conferindo ao todo com medicamentos um montante no valor de aproximadamente de R\$ 5 bilhões de reais (VIEIRA, 2009).

Isso apenas comprova como um não gerenciamento eficaz, feito por profissionais habilitados, gerando ao final, grandes desperdícios (CONASS, 2007).

Não é pela existência de cortes nos gastos federais que a saúde no Brasil apresenta problemas. A tabela 2 mostra que entre 2007 e 2011, os recursos orçamentários autorizados para a pasta da Saúde aumentaram de R\$ 53 para R\$ 81 bilhões. Muitos argumentam que a participação do Ministério da Saúde no orçamento federal vem decrescendo, o que é verdade. Mas isso tem a ver com

aumento dos gastos públicos em outras áreas em proporções maiores que o aumento dos gastos em saúde (PORTAL DO SENADO FEDERAL, 2013).

Tabela 2: Recursos autorizados e pagos e porcentagem de execução orçamentária dos recursos do Ministério da Saúde de 2007-2011. (PORTAL DO SENADO FEDERAL, 2013).

Ano de Referencia	Recursos Autorizados (R\$ bilhões)	Recursos Pagos (R\$ Bilhões)	Porcentagem de Execução Orçamentária
2007	53,0	43,8	82,6%
2008	56,7	48,4	85,3%
2009	64,3	54,3	84,4%
2010	69,8	60,9	87,3%
2011	80,9	70,1	86,7%

Segundo alguns autores, a eficácia clínica de uma preparação farmacêutica não pode ser atribuída somente à atividade intrínseca da substância ativa. Os componentes da formulação e os processos de fabricação, bem como sua correta armazenagem, incluindo neste caso temperatura, presença de oxigênio, luz solar, radiação e umidade controlados, e distribuição inadequada, podem afetar o comportamento do medicamento no organismo, dando origem a casos de ineficácia e de intoxicações (PAULO, et al., 2011).

O armazenamento inadequado pode gerar um comprometimento da eficácia e segurança do medicamento, bem como a produção de metabólitos tóxicos, estes produzidos através de reações com as condições extremas de ambiente a que são expostas, isso sendo em menor parcela, indiretamente como um dos fatores para intoxicação de medicamentos e prolongamento do tratamento medicamentoso (MARGONATO, et al., 2008).

4.7 Atenção Farmacêutica

A Atenção Farmacêutica é um conjunto de práticas do profissional farmacêutico, no qual o paciente é o principal beneficiário. Compreende as atitudes, os comportamentos, os compromissos, as inquietudes, os valores éticos, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente. Tem por objetivo auxiliar a prescrição médica, tornando o conhecimento sobre o medicamento mais disponível à equipe de saúde. Visa a adequação do trabalho da Farmácia Hospitalar aos padrões estabelecidos pela *Joint Commission on International Accreditation* (JCIA) e também segue as recomendações da *American Society of Health* (ASHP) (IVAMA, et al., 2002).

O farmacêutico inserido no Modelo Assistencial Interdisciplinar participa de discussões clínicas dos casos selecionados prestando informações sobre medicamentos aos demais profissionais de saúde, colaborando para a prescrição de drogas eficazes e seguras e para sua adequada administração (PEREIRA, et al., 2008).

As prescrições médicas são avaliadas pelo farmacêutico quanto a identificação correta do medicamento, dose a ser utilizada, via e horário de administração, considerando-se dados como peso, diagnóstico, antecedentes e alergias, compatibilidade entre medicamentos parenterais, diluição, tempo de infusão, reconciliação medicamentosa, interações medicamentosas, farmacovigilância, aprazamento e medicamentos via sonda, sua absorção por esta via e também para se evitar a obstrução da sonda, visando garantir a continuidade do tratamento, gerar história médica precisa, monitorar eventos adversos e auxiliar na administração segura dos medicamentos (IVAMA, et al., 2002; PEREIRA, et al., 2008).

Toda ocorrência encontrada é avaliada e comunicada ao médico e, quando necessário, à equipe interdisciplinar, para que se possam tomar as providências cabíveis (PEREIRA, et al, 2008).

Este modelo de atuação do farmacêutico é uma diretriz da melhoria da qualidade e tem como objetivo reunir as ações multidisciplinares em uma atuação

sincronizada a partir das necessidades requeridas pelo paciente e família, traduzindo um atendimento integral de excelência assistencial (CAVLLINI, et al., 2010).

Todas as ações têm como foco principal o paciente e a família e como estratégia a integração das disciplinas com a finalidade de racionalizar os recursos terapêuticos, por meio da hierarquização das necessidades do paciente, propiciando a otimização de custos, garantir a segurança aos processos, possibilitar que as informações sejam ágeis, eficientes e que possibilitem o processo assistencial e a sua continuidade (IVAMA, et al., 2002; CAVALLINI, et al., 2010).

O seguimento farmacoterapêutico é uma prática profissional em que o farmacêutico responsabiliza-se pelas necessidades do paciente, relacionadas com o medicamento, mediante a prevenção, detecção e soluções relacionadas ao medicamento de forma contínua, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais da saúde, com a finalidade de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (HC, 2009).

5. Estabilidade de Medicamentos Antibacterianos Injetáveis usados em Hospitais

Os medicamentos tratados neste trabalho se referem à classe de antibacterianos mais consumidos no Brasil de acordo com os formulários e manuais de medicamentos de quatro hospitais de referência no Brasil em diversos tipos de tratamento.

É importante destacar aqui que todos os antibacterianos listados abaixo se referem aos principais, dentro da classe mais consumida em hospitais no Brasil, em comparação com diversos guias e manuais de medicamentos. É bom destacar também que os parâmetros de estabilidade destacados abaixo são diferentes de fabricante para fabricante, dependendo no caso do sistema de compras de cada hospital, não devendo generalizar para todos os laboratórios fabricantes de uma mesma formulação.

Fármaco	Estabilidade após reconstituição	Estabilidade após diluição
Amoxicilina + Acido Clavulânico	4 horas em TA	4 horas em TA ou 8 horas em REF
Amicacina	-	Uso imediato
Ampicilina	1 hora em TA	8 horas em TA
Ampicilina + sulbactam	8 horas TA ou 48hs REF	SF: 8h TA ou 48h REF SG5%: 2h TA ou 4h REF
Azitromicina	5 dias em TA	-
Cefalotina	12 horas TA	12 horas TA
Cefazolina	12 horas TA 24 horas REF	12 horas TA 24h REF
Ceftazidima	18 horas TA 7 dias REF	18 horas TA 7 dias REF
Cefepima	24 horas TA 7 dias REF	24 horas TA 7 dias REF
Cefotaxima	12 horas TA 24 horas REF	6 horas TA

Cefoxitina	6 horas TA 48 horas REF	18 horas TA ou 48 horas REF
Ceftazidima	18 horas TA 7 dias REF	18 horas TA 7 dias REF
Ceftriaxona	6 horas TA 24 horas REF	24 horas TA
Cefuroxima	5 horas TA 48 horas REF	24 horas TA ou 72 horas REF
Ciprofloxacino	-	-
Clindamicina	24h TA 48 horas REF	16 dias TA 32 dias REF
Claritromicina	24 horas TA 48 horas REF	6 horas TA ou 48 horas REF
Cloranfenicol	-	-
Eritromicina	8 horas REF	-
Gentamicina	2 horas	-
Imipenem + Cilastatina	-	4 horas TA ou 24 horas REF
Levofloxacino	-	-
Linesolida	-	-
Meropenem	8 horas TA / 48 horas REF	-
Oxacilina	3 dias TA 1 semana REF	6 horas TA
Benzilpenicilina Potássica	24 horas TA, 7 dias REF	-
Piperacilina + Tazobactam	24h TA 48 horas REF	-
Polimixina B	72 horas REF	-
Sulfametoxazol + Trimetoprima	-	2-6 horas
Teicoplanina	48 horas TA 21 dias a 5°C	48 horas TA ou REF

Tigeciclina	-	6 horas TA
Tobramicina	-	24 horas TA ou 96 horas REF
Vancomicina	14 dias REF	-

TA: Temperatura ambiente. REF: Refrigeração. SF: Soro fisiológico. SG: Soro glicosado.

Fontes: HC, 2009; SCHVARTSMAN, 2010; CARNEIRO, 2011; MELO, et al., 2012; COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA, 2012.

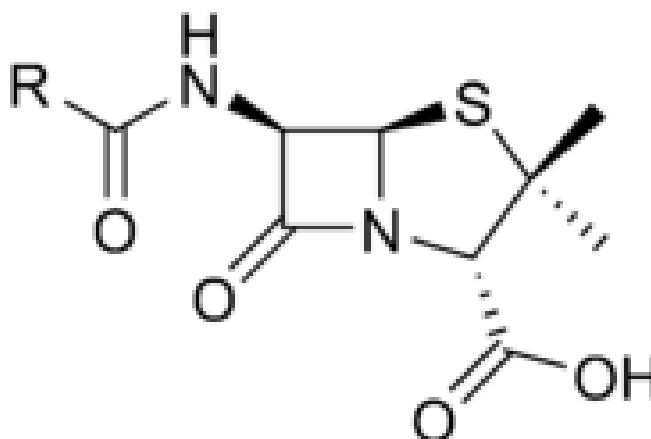
6. Vias de Degradação das Principais Classes de Antibacterianos mais Consumidos no Brasil

De acordo com levantamento de dados feitos pelo IMS Health Brasil (2013), após a publicação da Resolução nº 44 de 2010, que obriga a venda de antibacterianos com retenção de receita, as principais classes de antibacterianos mais consumidos pelos brasileiros são as penicilinas, cefalosporinas e quinolonas, os quais seus mecanismos de degradação são discutidos logo a seguir.

6.1 Penicilinas

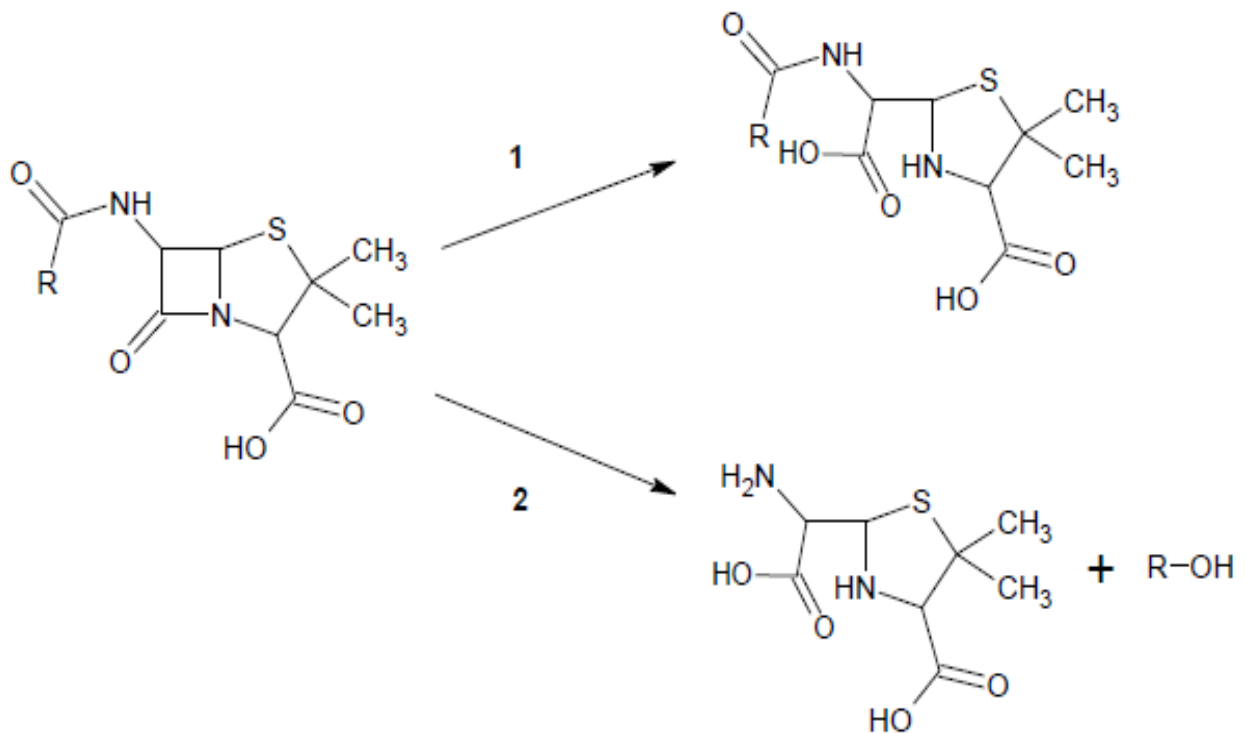
As penicilinas são um grupo de fármacos antibacterianos que possuem quimicamente as seguintes estruturas básicas: um anel tiazolidina unido a um anel β -lactâmico que leva um grupo amino livre, como mostra a figura 4. Fármaco de escolha para muitas infecções bacterianas, desde infecções da pele e tecidos moles até infecções séricas por *Pseudomonas aeruginosa*, agindo tanto para bactérias Gram-positivas quanto para bactérias Gram-negativas. Molecularmente, depois de conectar-se às proteínas ligadoras da penicilina na bactéria, elas inibem a enzima de transpeptidação que faz a ligação cruzada das cadeias peptídicas conectadas ao esqueleto do peptídeoglicano, deste modo impedindo a formação da parede celular bacteriana (DOUSA, et al., 2005; RANG, et al., 2007; FREITAS, 2008).

Figura 4: Estrutura básica das penicilinas. R representa o radical, diferente para cada fármaco antibacteriano das penicilinas (FREITAS, 2008).



A degradação das penicilinas é facilmente realizada na presença de ácidos, bases e metais pesados, agindo principalmente sobre o anel β -lactâmico, semelhante à enzima β -lactamase dos microorganismos, produzindo compostos inativos biologicamente como mostra a figura 5 (PRISTA, et al., 1990; LACHMAN, et al., 2001; FREITAS, 2008).

Figura 5. Degradação das penicilinas: 1 – Abertura do anel por ação da β -lactamase ou em meio ácido; 2 - Hidrólise da amina da cadeia lateral em meio ácido (FREITAS, 2008).

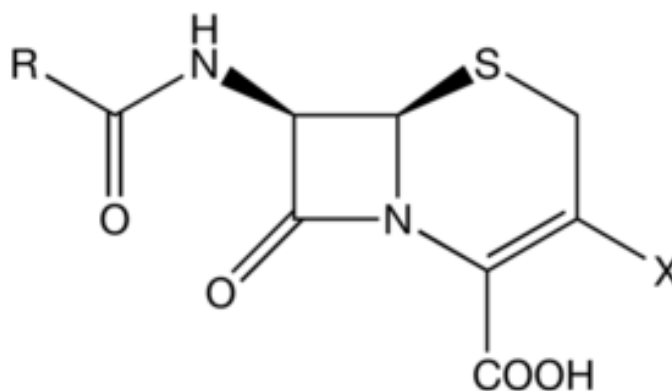


Estudos de fotodegradação por UV e estabilidade mostram mudanças de absorvância da amoxicilina por certos períodos de tempo, supondo-se uma possível degradação na armazenagem em prateleiras de farmácia (BARICATTI, 2008).

6.2 Cefalosporinas

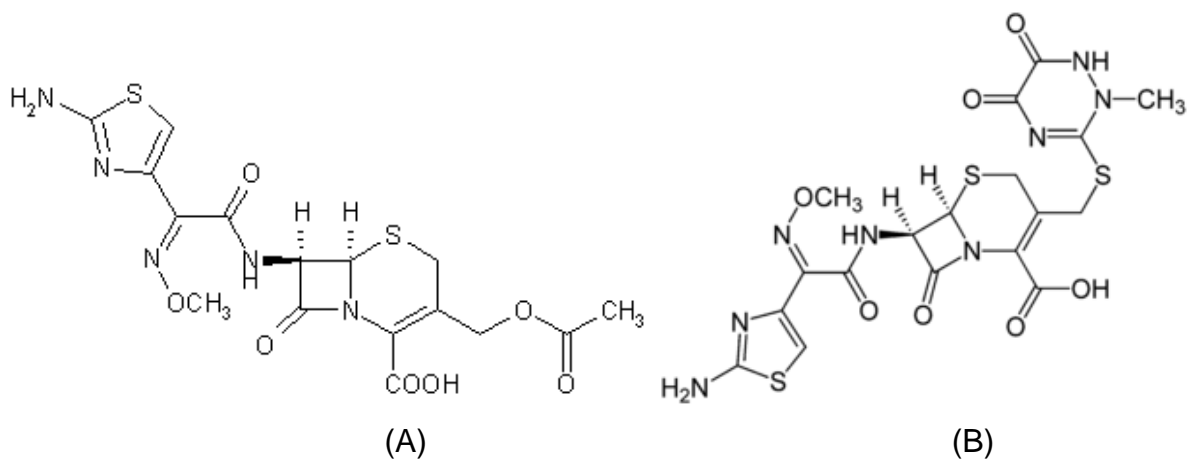
As cefalosporinas, assim como as penicilinas, também possuem um anel β -lactâmico, no entanto difere-se da mesma por apresentar ligado a ele um anel dihidrotiazina ligado a outro radical, como mostra a figura 6. Essa classe de medicamentos representa um considerável incremento na potência e no espectro de ação, particularmente frente a bactérias Gram-negativa (RANG, et al., 2007).

Figura 6: Estrutura química básica das cefalosporinas. R e X representam sistema bicíclico de radicais, diferente para cada fármaco antibacteriano das cefalosporinas (RANG, et al., 2007).



O sistema bicíclico das cefalosporinas é menos tensionado em comparação ao das penicilinas, o que contribui para a maior estabilidade pela hidrólise ácida e básica, frente à reação de abertura intramolecular do anel β -lactâmico pela cadeia lateral. De fato, não são observados produtos de degradação cefalosporinas provenientes deste tipo de reação. Modificações em C-7 contribuem para o aumento de resistência frente às hidrólises. Tanto a introdução de um grupamento metoxílico com configuração α em C-7 quanto a presença da função oximino na posição α ao carbono carbonílico da cadeia lateral conferem resistência às hidrólises, como mostra a figura 7 (GUIMARÃES, et al., 2010).

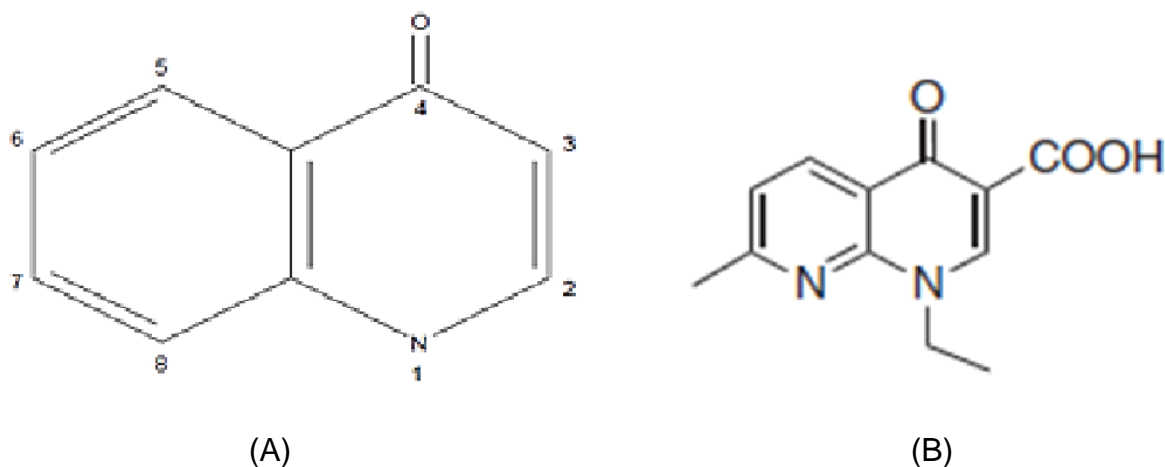
Figura 7: Exemplos de cefalosporinas com grupamento oximino em C-7. (A) – Cefotaxima e (B) – Ceftriaxona (GUIMARÃES, et al., 2010).



6.3 Fluoroquinolonas

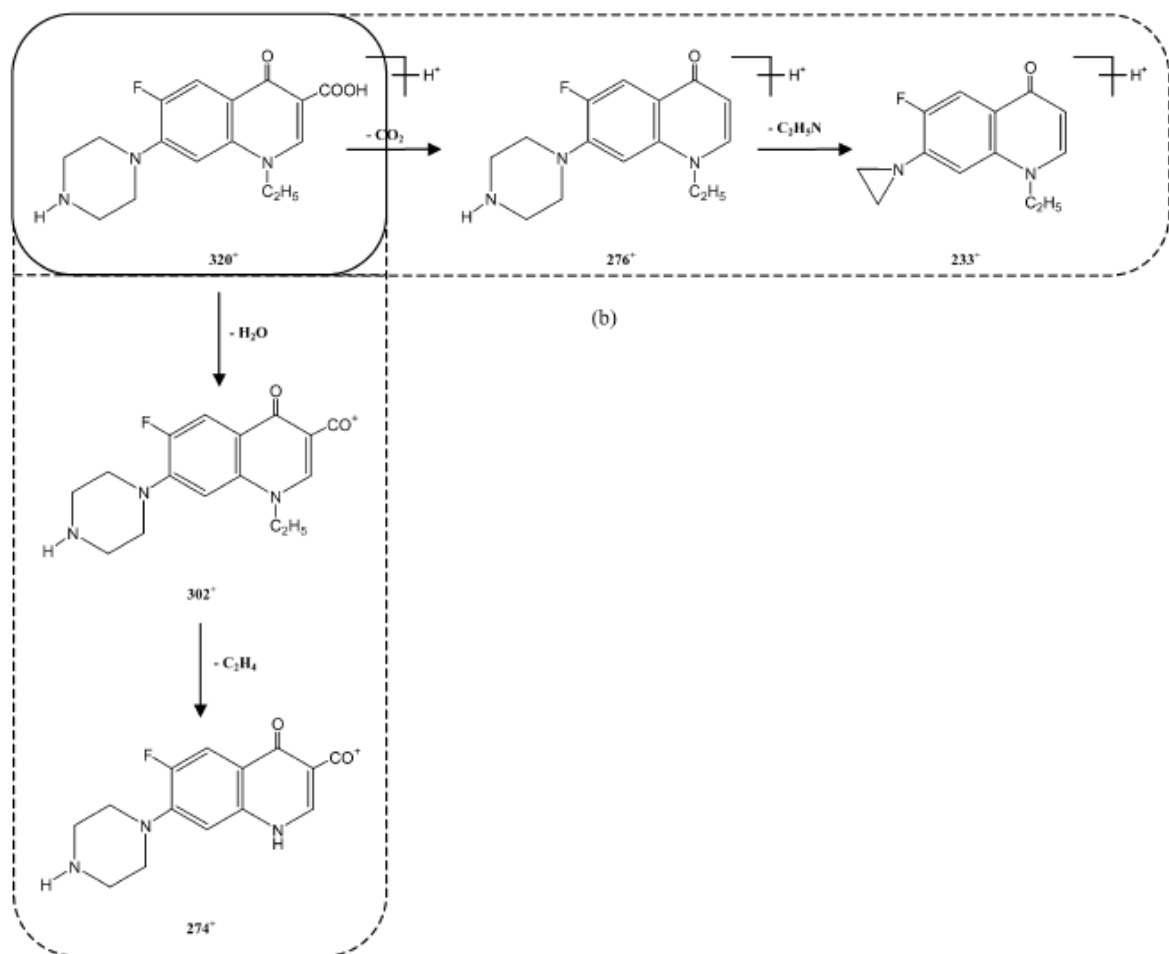
As fluoroquinolonas são um grupo de antibacterianos derivados do ácido nalidíxico, usados no tratamento das infecções bacterianas, como mostra a figura 8. São inibidores da enzima bacteriana DNA topoisomerase II (Girase de DNA). Esta enzima é importante na desnovelação do DNA atuando na divisão celular da bactéria. Sem a sua função ela não consegue prosseguir com a duplicação do DNA e cessa de se multiplicar. Apresentam um espectro de atividade que abrange muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo estafilococos resistentes à meticilina e *Pseudomonas aeruginosa* (RANG, et al., 2007).

Figura 8. (A) Estrutura da 4-quinolona, molécula de onde derivam muitas das quinolonas utilizadas na clínica (Não acho ser necessário esse comentário no título da figura a cerca da 4-quinolona); (B) Ácido nalidíxico (GUIMARÃES, et al., 2010).



As fluoroquinolonas são consideradas quimicamente estáveis sob a maioria das condições de degradação a qual foi submetido, no entanto estudos tem mostrado uma suposta rota de degradação em que as fluoroquinolonas são susceptíveis a hidrólises de seus radicais, ver esquema da figura 9 (BALLESTEROS, et al., 2003).

Figura 9: Via de degradação da Norfloxacino e seus produtos de degradação (BALLESTEROS, et al., 2003).



7. CONCLUSÃO

Neste trabalho citamos os principais medicamentos antibacterianos que necessitam de diluições/reconstituições de uso hospitalar, bem como os principais mecanismos de degradação, dos fármacos mais consumidos no Brasil, existentes na literatura atual. Com o advento da adequação constante dos hospitais brasileiros à técnica de dose individualizada e levando-se em consideração que os mesmos vêm exigindo cada vez mais das indústrias farmacêuticas mais rigor quanto à estabilidade destes medicamentos, uma vez que são de pouco tempo, boa parte destes medicamentos necessitam de cuidados especiais quanto ao que utilizar na diluição, bem como o tempo após diluído para administração, daí destacamos a importância imensa de uma equipe multiprofissional voltada única e exclusivamente para melhoria dos paciente.

Estudos atestam que o processo de degradação dos medicamentos está relacionado a vários fatores ambientais e relacionado à formulação (Intrínsecos e extrínsecos), especialmente os antibacterianos, estes são extremamente importantes para boa parte das doenças infecto-contagiosas, bem como prevenir até mesmo uma queda da eficácia ou resistência bacteriana.

Os antibacterianos são uma classe de fármacos que apresentam estruturas muito complexas, sendo alguns divididos em grupos que possuem quimicamente estruturas semelhantes. Neste trabalho discutiram-se mecanismos de degradação e geração de metabólitos inativos ou tóxicos em meio externo antes mesmo da administração no paciente. Podemos perceber que os fármacos discutidos apresentam uma via em comum que é a degradação por hidrólise da estrutura química do fármaco no ambiente, seja ele devido às incompatibilidades com os diluentes, ou até mesmo às condições em que são armazenados, tornando-o inativo.

Esperamos que este trabalho de motivação por parte das indústrias farmacêuticas ou institutos de desenvolvimentos e estudos de medicamentos para melhor formulação destes tipos de medicamentos, vendo-se seu curto espaço de degradação, como também suas possíveis interações com os excipientes e ambiente.

8. REFERÊNCIAS

- ALBINI, A., FASANI, E. **Drugs: photochemistry and photostability**. Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2006.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Editorial Premier. São Paulo, 2000.
- AMIRJAHED, A. K. **Simplified method to study stability of pharmaceutical preparations**. Journal of Pharmaceutical Sciences, V.66, n.6, 1977.
- BALLESTEROS, O., TORO, I., SANZ-NEBOT, V., NAVALÓN, A. VÍLCHEZ, J. L., BARBOSA, J. **Determination of fluoroquinolones in human urine by liquid chromatography coupled to pneumatically assisted electrospray ionization mass spectrometry**. Journal of Chromatography B, 798. 137–144. 2003.
- BARICATTI, R. A.; SILVA, C.; SOUZA, M. L.; LINDINO, C. A.; ROSA, M. F. **Degradação hidrolítica e fotoquímica da amoxicilina na presença de β -ciclodextrina**. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Eclética química, São Paulo, 33(4): 79-84, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. **Guia Básico para a Farmácia Hospitalar**. Brasília, 1994. 174p.
- BRASIL, **Resolução – N° 01, de 29 de Julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 01 de Agosto de 2005.
- BUENO, C. S.; WEBER, D.; OLIVEIRA, K. R. **Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí – RS**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 30(2): 203 - 210; 2009.
- CAVALLINI, M. E. BISSON, M. P. **Farmácia Hospitalar**. 2ª ed. Barueri, SP. Manole. 266 p. 2010.
- CARNEIRO, M. B. **Guia farmacoterapêutico: Hospital Erasto Gaertner**. Curitiba: LPCC, 268 p. 2011.

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA. **Guia Farmacêutico 2012 – 2013**. Hospital Sírio Libanês. 6ª edição. 2012.

CORADI, A. E. P. **A importância do farmacêutico no ciclo da Assistência Farmacêutica**. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v.37, n. 2, p. 62-64, Maio/Ago 2012.

COHEN MR, PROULX SM, CRAWFORD SY. **Survey of hospital systems and common serious medication errors**. Journal of Healthcare Risk Management 18(1):16-27, 1998.

CRAIG, W. A. **Antibacterial therapy** – in Goldman, L, Ausiello D (ed) – Cecil Textbook of Medicine. 22ª ed. 2004.

CONASS, CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (BRASIL). **Assistência Farmacêutica no SUS**. 1. Ed. Brasília, DF, 2007.

COLLINS, C. H.; BRAGA G. L.; BONATO P. S. **Fundamentos em cromatografia**. Editora Unicamp, 1º Ed, 2009.

CONSELHO NACIONAL DA SAÚDE. **Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004**.

DAMIANI, D. Antibióticos. Disponível em <http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=8&materia_id=224&materiaver=1> Data de acesso: 04/09/2013.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. **Cromatografia um breve ensaio**. Química nova na escola. Nº 7, maio de 1998.

DOUSA, M; HOSMANOVÁ, R. **Rapid determination of amoxicillin in premixes by HPLC**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 37, 373–377. Elsevier, 2005.

EV, L. S. **Estudo de Estabilidade do Ofloxacino em Forma Farmacêutica Solução Injetável**. Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 190 p, 1997.

EV LS. **Estabilidade de Medicamentos**. IN: GOMES MJVM, REIS AMM. Ciências farmacêuticas - uma abordagem em farmácia hospitalar. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.

FORD, J. L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis: Techniques and Applications**. Nova York: John Willey & Sons. 1989.

FREITAS, A. A. R. **Desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica para a detecção e quantificação da Amoxicilina em músculo, por LC-MS/MS**. Universidade Técnica de Lisboa, Dissertação para obtenção do grau de mestre em Química, outubro de 2008.

GENNARO, A. R. **Remington – a ciência e a prática da farmácia**. Guanabara koogan, 20ª Ed. São Paulo, 2004.

GIOLITO, I. **Análise Termogravimétrica e Análise Térmica Diferencial**, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1974.

GONZALES R. **Excessive antibiotic use for acute upper respiratory infections in the United States**. Clin Infect Dis; 33: 757, 2001.

GUIMARÃES, D. O. MOMESSO, L. S. PUPO, M. T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. Quimica Nova, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

HOMEM, Vera; ALVES, Arminda; SANTOS, Lúcia. **Amoxicillin degradation at ppb levels by Fenton's oxidation using design of experiments**. Faculdade de engenharia da universidade do Porto. Science of the Total Environment. 408, 6272–6280, 2010.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS – HC. **Guia farmacoterapêutico do HC 2009. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP**. Disponível em: <<http://www.hc.fmb.unesp.br/wp-content/uploads/2011/02/guia-farmacoterapeutico-11.pdf>>. Data de acesso: 04/09/2013.

ICH. **Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)**, Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em 04/09/2013.

IMS HEALTH BRASIL. **Lista de antimicrobianos mais consumidos no Brasil**. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>>. Data de acesso: 03/09/2013.

IVAMA, A. M. NOBLAT, L. CASTRO, M. S. OLIVEIRA, N. V. B. S. JARAMILLO, N. M. RECH, N. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica**. Brasília. Organização Pan-Americana da Saúde, 24 p, 2002.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gublenkian, v.2, 2001.

LOPES, F.S; SOUZA, I. A; FERREIRA, M.S. **Gestão Técnico-Administrativa no Almoxarifado de Medicamentos do Ministério da saúde como proposta aos Estados**. Monografia/Projeto (Especialização em Gestão Pública da Assistência Farmacêutica) Universidade de Brasília – UNB, 104 p, 2006.

LORANZO, P. P.; MONTOYA, E. G.; ORRIOLS, A.; MINARRO, M.; TICO, J.R.; SUNE-NEGRE, J.M. **Stability evaluation of amoxicillin in a solid remix veterinary formulation by monitoring the degradation products through a new HPLC analytical method**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 42, 192–199. Elsevier, 2006.

MAIA NETO JF. **Central de abastecimento farmacêutico**. In: Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde. São Paulo: Rx Editora, 2005. p.71-79.

MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. M. B. **Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil**. Universidade estadual de Londrina. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 24(2): 333-341, fev, 2008.

MELO, V. V.; DUARTE, I. P.; SOARES, A. Q. **Guia de Antimicrobianos**. Universidade Federal de Goiás. 1.ed. - Goiânia, 2012.

MENDES, Andreas Sebastian Loureiro. **Estudo de estabilidade do antibiótico meropenem**. Tese (doutorado). Faculdade de farmácia. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas. Universidade de Brasília – UNB. Porto Alegre: UFRGS , 246p.: Il. 2007.

MERCOSUL. Resolução GMC 53, 1996. Aprova o regulamento técnico denominado “Estabilidade de Produtos Farmacêuticos” para aplicação da resolução GMC 23/95. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/anvisalegis/resultado.asp>>. Acesso em 04/09/2013.

MOTHÉ, C.G, AZEVEDO, A. D. **Análise Térmica de Materiais**, Editora São Paulo, 2002.

MURAKAMI, F.S., MENDES, C., PEREIRA, R.N., VALENTE, B.R., FRANCHI, S.M., SILVA, M.A.S. **Estudo de estabilidade de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol**. Latin American Journal of Pharmacy, 28 (5), pp. 645-652, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Representação Sanitária Pan-Americana. Escritório Regional da Organização Mundial da Saúde**. Infecção Hospitalar, 2009.

PEREIRA, L. R. L. FREITAS, O. **A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. vol. 44, n. 4, out./dez., 2008.

PETRI, W.A. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: HARDMAN JG, LIMBIRD LE. **Goodman Gilman: the pharmacological basis of therapeutics**. 11th. ed. New York: McGraw Hill, 2006.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; M. e CAMPOS, R M. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 3. Ed. Lisboa: fundação Galouste Guldenkian, 1990.

PORTAL DO SENADO FEDERAL. Disponível em: <http://www8a.senado.gov.br/dwweb/abreDoc.html?docId=20705>. Data de acesso: 25/08/2013

RANG H. P., DALE M. M., RITTER J. M., FLOWER R. J. **Rang & Dale Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROLIM, L. A. **Estudo da degradação do fármaco Benznidazol utilizado no combate a doença de chagas por hidrólise, oxidação, fotólise e termodegradação**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Inovação terapêutica, 2010.

SAKAI MC, LIMA MF, SOUSA AB. **Armazenamento de medicamentos**. In: STORPIRTIS S, MORIALPM, YOCHIY A, RIBEIRO E, PORTA V. Ciências farmacêuticas - farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 153-160, 2008.

SCHVARTSMAN, C. **Manual Farmacêutico 2011/2012**. São Paulo, Hospital Albert Einstein, 480p, 2010.

SANTOS G. A. A. **Armazenamento**. In: Gestão de farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Senac, 2006.

SANTOS JUNIOR, N.; MORETTO, L. D. **Estabilidade de fármacos e medicamentos**. São Paulo: Febrafarma, 2005.

SERAFIM, E.O. P.; VECCHIO, A D; GOMES, J.; MIRANDA, A; MORENO, A. H.; LOFFREDO, L. M. C.; SALGADO, H.R. N.; CHUNG, M. C. SILVA, C.; FERREIRA, S.; MONTEIRO, C.; CARVALHO, A.; CARINHA, P. H. **Medicamentos Termoláveis: Estabilidade Após Ruptura da Cadeia de Frio**. Repositório Científico do Instituto Politécnico do Porto. 2012. Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas. V.43, p. 127-135, 2007.

SERRANO, R. M. S. M.; MÁSCULO, F. S. **Aquisição e armazenagem de medicamentos pelos serviços públicos de saúde**. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, UFPB. Paraíba, 2001. Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENESEP2001_TR10_0974.pdf. Acesso em 12 de abril de 2013.

SILVA MT, FERRACINI, FT, BORGES FILHO WM. **Recebimento, armazenamento e distribuição de medicamentos e materiais médico-hospitalares**. In: Prática farmacêutica no ambiente hospitalar: do planejamento à realização. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Eds.). **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

TABORIANSKI, A. M.; **Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas**. Dissertação (Mestrado de Fármacos e Medicamentos). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003

TAVAKOLI, N.; VARSHOSAZ, J.; DORKOOSH, F.; ZARGARZADEH, M. R. **Development and validation of a simple HPLC method for simultaneous in vitro determination of amoxicillin and metronidazole at single wavelength**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Elsevier, vol. 43, 325–329, 2007

VIEIRA, F. S. **Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007.** Revista de Saúde Pública; vol.43, n.4, pg. 674-681, 2009.

WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**, 3 ed, Wiley Interscience, Nova York, 1986.

YOSHIOKA, S., STELLA, V.J. **Stability of drugs and dosage forms.** New York, Kluwer Academic Publishers. 2002

ZIMERMAN, R. A. **Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana.** Uso racional de medicamentos: Temas selecionados. Ministério da saúde n. 3, 2010.