



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA



TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS: FORMAS
FARMACÊUTICAS, PROCESSOS E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO.

Giovanna Simonetti Domenicali

SÃO PAULO

2019

Giovanna Simonetti Domenicali

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS: FORMAS
FARMACÊUTICAS, PROCESSOS E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção de grau do curso de Farmácia da
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Guimarães

SÃO PAULO

2019

Giovanna Simonetti Domenicali

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS: FORMAS
FARMACÊUTICAS, PROCESSOS E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito
parcial para a obtenção de grau do
curso de Farmácia da
Universidade Presbiteriana
Mackenzie

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Guimarães

Aprovado em

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Guimarães (Orientador)
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof. Dr. Roberto Rodrigues Ribeiro
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof.^a Dr.^a Letícia Caramori Cefali
Universidade Presbiteriana Mackenzie

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por me proporcionar saúde e forças em toda a minha trajetória para concluir esse trabalho.

Aos meus pais, toda a minha família e amigos, que me deram suporte, incentivo e amor incondicional, confiando e acreditando em mim, independentemente das circunstâncias.

Ao meu Namorado, que se mostrou presente nos momentos mais difíceis e sempre com incentivos impulsionou-me a olhar a vida de outra maneira e nunca desistir dos meus sonhos.

Por fim, aos professores por todo o conhecimento acrescido ao longo do curso e um agradecimento especial a meu orientador: Profº Dr. Marcelo Guimarães, pelos momentos de orientação e dedicação que tornou o processo deste trabalho acadêmico menos tenso e traumático e sim em um processo de enorme conhecimento e importantíssimas instruções para meu desenvolvimento profissional.

RESUMO

Medicamento é todo produto desenvolvido a partir de fármacos, no intuito de trazer o bem-estar físico, mental e social à população. Para se produzir um medicamento há que se considerar o fármaco utilizado, a quantidade, a qualidade, o manuseio, a produção, ou seja, todo o processo de desenvolvimento e fabricação até sua administração para que não haja danos ao paciente. Neste trabalho o objetivo foi de realizar uma revisão bibliográfica sobre produção de medicamentos estéreis, detalhando o processo de fabricação e administração dos mesmos para que o êxito no tratamento das doenças seja alcançado e também o olhar atento e metucioso do farmacêutico seja mais apurado em relação aos cuidados com todo o processo. A utilização desses medicamentos requer atenção e são aqui apresentados de forma significativa. A literatura que versa sobre o assunto menciona os diversos métodos de esterilização: métodos, ensaios, avaliação, controle, monitoramento, prazo de validade e validação. Fatores estes que influenciam de modo singular de cada passo na fabricação e administração de um medicamento. Nesse sentido, a fabricação de medicamentos no Brasil é amparada e acompanhada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que é responsável pela supervisão dos processos de produção de medicamentos por um farmacêutico. Sendo uma preocupação o acompanhamento de todas as etapas sob o olhar crítico do farmacêutico garantindo a qualidade, esterilidade e eficácia devida do medicamento, assim como o constante estudo sobre a temática para a atualização de acordo com o progresso em que nos encontramos hoje.

Palavras-chave: **Medicamentos, Esteréis, Fabricação de Esteréis, Parenteral.**

ABSTRACT

Medication is all product developed from drugs, in order to bring the physical, mental and social well-being to the population. In order to produce a drug, it is necessary to consider the drug used, the quantity, the quality, the handling, the production, that is, the entire development and manufacturing process until its administration so that there is no harm to the patient. In this work the objective was to carry out a bibliographical review on the production of sterile drugs, detailing the manufacturing process and administration of the same so that the success in the treatment of the diseases is reached and also the attentive and meticulous look of the pharmacist is more accurate in relation to the care of the whole process. The use of these drugs requires attention and are presented here in a significant way. The literature on the subject mentions the different methods of sterilization: methods, tests, evaluation, control, monitoring, shelf-life and validation. These factors have a unique influence on each step in the manufacture and administration of a drug. In this sense, the manufacture of medicines in Brazil is supported and accompanied by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) which is responsible for supervising the production processes of medicines by a pharmacist. Being a concern the monitoring of all the stages under the critical eye of the pharmacist guaranteeing the quality, sterility and due efficacy of the medicine, as well as the constant study on the theme to update according to the progress in which we find ourselves today.

Keywords: Medications, Sterols, Manufacture of Sterile, Parenteral.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
	2.1. OBJETIVO GERAL	4
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	4
3	METODOLOGIA.....	5
4	REVISÃO DE LITERATURA	6
	4.1. Medicamentos	6
	4.1.1 Vias de Administração	7
	4.2 Via parenteral.....	10
	4.2.1. Aspectos Gerais.....	10
	4.2.2. Subvias parenterais	12
	4.3. Formas farmacêuticas estéreis.....	17
	4.3.1. Formas farmacêuticas de uso parenteral	17
	4.3.2. Formas farmacêuticas de uso oftálmico	18
	4.3.3. Forma farmacêutica de aplicação nasal.....	19
	4.3.4. Forma farmacêutica de aplicação auricular	21
	4.3.5. Água para Injetáveis.....	21
	4.3.6. Preparações para irrigação.....	22
	4.3.7. Preparações citotóxicas e nutrições parenterais	23
	4.3.7.1. Estrutura Física Produção	24
	4.3.7.2. Preparações Citotóxicas	25
	4.3.7.3. Nutrição Parenterais	26
	4.3.8 Implantes (<i>Pellets</i>).....	27
	4.4. Esterilização de medicamentos	29
	4.4.1. Aspectos Gerais.....	30
	4.4.2. Esterilização por Calor Úmido	31
	4.4.2.1. Fervura.....	32
	4.4.2.2. Vapor saturado sob pressão	32
	4.4.3. Esterilização por Calor Seco	34
	4.4.3.1. Estufa	34
	4.4.3.2. Flambagem	35
	4.4.4. Esterilização por Filtração	36
	4.4.5. Esterilização por radiação ionizante.....	36

4.5. Métodos de Fabricação	38
4.5.1. Produtos Esterilizados Terminalmente	39
4.5.2. Preparações Assépticas.....	40
4.6 Controle de Qualidade e Principais testes realizados na fabricação	41
4.6.1. Testes Físicos	41
4.6.1.1. Avaliador do desempenho do esterilizador.....	41
4.6.1.2. Qualificação Térmica empregando termopares	42
4.6.1.3. Dosimetria de Radiação	42
4.6.2. Testes Químicos	42
4.6.2.1. Indicadores Químicos	42
4.6.2.2. Teste de BOWIE & DICK.....	43
4.6.3. Testes Biológicos	43
4.6.4. Teste de Esterilidade de Controle Biológico	44
4.6.5. Avaliação de Esterilizantes Químicos	44
4.6.6. Controle de Esterilização por Radiações Ionizantes	44
4.6.7. Monitorização de Processos de Esterilização	45
4.6.8. Prazo de Validade da Esterilização	45
4.6.9. Validação do Processo de Esterilização	46
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	53

LISTA FIGURAS

FIGURA 1. Diagrama de administração e excreção de medicamentos.....	08
FIGURA 2. Tipos de agulhas e seringas	11
FIGURA 3. Vias de Administração.....	13
FIGURA 4. Bolsas <i>Satndard</i>	26
FIGURA 5. Implantes , <i>Pellets</i>	28
FIGURA 6. Crescimento microbiano.....	30
FIGURA 7. Processos de Esterilização.....	31
FIGURA 8. Máquina de Autoclave.....	32
FIGURA 9. Estufa utilizada no processo de esterilização.....	35
FIGURA 10. Maquinário e Filtros utilizados no processo de filtração.....	36
FIGURA 11. Fluxo de produção de medicamentos esterilizados terminalmente.....	39
FIGURA 12. Fluxo de preparações assépticas	40
FIGURA 13. Esquema para preparação de injetáveis	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Vias de administração de medicamentos.....	08
Quadro 2. Vias de administração e principais formas farmacêuticas.....	09
Quadro 3. Tabelas referente as áreas limpas para produção de medicamentos estéreis.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ID = Intradérmica

SC = Subcutânea

IM = Intramuscular

IV = Intravenosa

pH = potencial Hidrogeniônico

RDCs = Resolução da Diretoria Colegiada

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NaCl = Cloreto de sódio

mOsmol/L = Milésima parte do osmol

1 INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos não pode ser realizada de forma desordenada; existem normas e controle da fabricação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a serem cumpridas, assim como a necessidade de supervisão dos processos de produção por um farmacêutico.

Para a produção de um medicamento deve-se levar em consideração o fármaco ou a associação de vários fármacos e junto a eles adicionar outras substâncias para dar-lhes tamanho, estabilidade e forma. Dessa forma então, ocorrerá um processo de industrialização até que chegue às prateleiras das farmácias, hospitais e lares.

Os medicamentos podem ser divididos em várias formas, ressaltando classes, de acordo com o processo de fabricação como alopáticos, homeopáticos e fitoterápicos. Há diferentes formas de administrá-los, são elas: comprimidos, cápsulas, injetáveis, supositórios, pomadas, aerossóis, entre outras, que são desenvolvidas em unidades. Para isso, deve-se considerar quantidade, dosagem e tempo de administração da medicação.

Todos os medicamentos apresentam métodos de e administração diferenciados, pois cada um é administrado de acordo com a necessidade e urgência, sendo absorvido pelo organismo de forma mais rápida ou lenta, injetável, via oral, retal, etc.

Em relação a via injetável medicamentos podem ser enteral havendo, portanto, diferentes vias de administração como a via de ação mais rápida, menor duração, menor dosagem e maior custo, já a parental se refere às injeções intradérmica (ID), subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Um medicamento é injetado por meio de uma agulha fina, inserida no corpo, em vários locais e profundidades dependendo do tratamento.

Por isso, os medicamentos de preparações injetáveis, em sua maioria, são soluções ou suspensões estéreis de um fármaco em água ou em óleo vegetal adequado.

As preparações oftálmicas são estéreis e apirogênicas, destinadas a tratar afecções do globo ocular ou como adjuvantes no diagnóstico, podendo ser produzidas para uso ocular de diversos modos.

As formas farmacêuticas de aplicação nasal são estéreis e de uso na mucosa indicadas para descongestionamento nasal, devendo ser cuidadosamente fabricada, uma vez que o contato na mucosa é de imediato e em alguns casos pode estar bem afetada.

O veículo preferencialmente utilizado para administrar injetáveis é a “Água para Injetáveis”, que é obtida a partir da água para consumo humano (água potável) e purificada através da técnica de destilação ou osmose inversa.

As preparações para irrigações são mais utilizadas em meio hospitalar, destinadas a serem usadas em cirurgias, por exemplo, para irrigação de cavidades, cicatrizes e superfícies.

As Preparações Citotóxicas e as Nutrições Parenterais são de interesse industrial e dos Serviços Farmacêuticos existentes nos Hospitais. Ambas são formas farmacêuticas líquidas, de administração IV, equiparadas às preparações de uso parenteral. Para seu preparo os serviços farmacêuticos devem se ater a três espaços diferenciados: uma área de ambiente controlado ou Sala Limpa, uma área de trabalho e uma área de armazém.

As preparações citotóxicas são formas farmacêuticas líquidas estéreis com propriedades citotóxicas ou citostáticas com administração IV, SC ou intravesical.

Nutrições parenterais são preparações farmacêuticas estéreis que têm o objetivo de fornecer a alimentação, nutrientes, necessários ao doente por um período de 24 h. Dois tipos mais gerais são: as Bolsas *Standard* são produzidas a nível industrial e as Personalizadas.

Implantes ou *Pellets* são implantes muito pequenos, totalmente absorvíveis que repõe hormônios de uma maneira gradual e continua sem a necessidade de uso diário (como nos hormônios em gel ou orais).

Na esterilização de medicamentos é executada a eliminação ou destruição completa de todas as formas de vida microbiana, sendo executada

através de processos físicos e químicos. As técnicas de esterilização são comumente utilizadas com o objetivo de garantir níveis adequados de segurança em alimentos e medicamentos, além de instrumentos e dispositivos utilizados no ambiente médico-hospitalar, mas a sua aplicação também se estende a diversas outras áreas.

Nesse sentido, fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os seus procedimentos. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

Sendo assim, a produção de medicamentos estéreis requer atenção e cuidados do profissional farmacêutico para que todo o processo seja de modo eficaz sem danos à vida de todos.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a produção de medicamentos estéreis.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar as principais características das formas farmacêuticas estéreis;
- Discutir os principais métodos de fabricação dos medicamentos estéreis;
- Analisar as principais boas práticas de fabricação dos medicamentos estéreis.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido a partir de estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008, p.50), “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”. Nesta perspectiva, a pesquisa foi realizada a partir de obras disponibilizadas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, Monografias, RDCs e Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, ANVISA.

Foi realizada a Leitura Exploratória de todo o material selecionado (exploração de forma objetiva de verificação e seleção de material que subsidiasse o trabalho em si); Leitura Seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam); Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões). A pesquisa teve uma duração de 4 meses iniciando no mês de fevereiro e se finalizando no mês de Maio.

A leitura analítica tornou possível ordenar e sumariar as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção de respostas aos questionamentos acerca dos processos de fabricação dos medicamentos.

Ao final evidenciamos os resultados obtidos após as explorações literárias farmacêuticas das categorias estudadas: esterilização, farmacotécnica, medicamentos estéreis, controle qualidade indústrias estéreis, produtos estéreis, fabricação produtos estéreis.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Medicamentos

Os medicamentos são produtos obtidos a partir de fármacos que têm como objetivo um efeito benéfico. Sua finalidade é serem produzidos com fins terapêuticos que consiste na cura de uma doença ou na melhora dos seus sintomas, também podem apresentar outras ações, como a profilática, ajudando na prevenção de doenças e auxiliando em diagnósticos usados em exames para que se possa determinar a presença ou a ausência de determinada doença. Os medicamentos podem ser divididos em três classes, de acordo com o processo de fabricação: alopáticos, homeopáticos e fitoterápicos. Para tanto, essa produção não é de forma desordenada; existem normas e controle da fabricação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e supervisão dos processos de produção por um farmacêutico. A base da produção de um medicamento é o fármaco ou uma associação de fármacos e a partir deles são adicionadas substâncias que conferem a eles tamanho, estabilidade e forma. Eles passam então por um processo de industrialização para atingir o estado que encontramos nas prateleiras de drogarias e farmácias (TAVEIRA, 2014).

Para facilitar o uso do fármaco pelas diferentes vias de administração, formas farmacêuticas, como: comprimidos, cápsulas, injetáveis, supositórios, pomadas, aerossóis, entre outras, são desenvolvidas em unidades. Cada uma dessas unidades deve conter uma quantidade específica de fármaco de modo a facilitar e permitir a exatidão da dose durante a administração. Tais formas farmacêuticas são sistemas de liberação altamente sofisticados. Seus desenhos, desenvolvimento, produção e uso resultam da aplicação das ciências farmacêuticas. A dose eficaz de um fármaco pode variar conforme a forma farmacêutica e a via de administração. (FCFRP-USP, 2016)

Medicamentos administrados por via intravenosa que entram direta e completamente na circulação sistêmica. Em contrapartida, medicamentos administrados pela via oral raramente são absorvidos de forma completa para a circulação sistêmica, devido às várias barreiras físicas, químicas e biológicas presentes. Assim, em muitos casos, uma dose mais baixa é requerida para a administração parenteral (injetável), em relação à oral, para obter os mesmos

níveis sanguíneos e efeitos clínicos. Vários graus e velocidades de absorção ocorrem com a administração de medicamentos via retal, pelo trato gastrointestinal, pela via sublingual, pela pele ou por outros locais. (ANSEL, 2013)

4.1.1 Vias de Administração

A resposta biológica é o resultado de uma interação entre a substância ativa e os receptores celulares ou sistemas enzimáticos funcionalmente importantes. É decorrente da alteração nos processos biológicos presentes anteriormente à administração do medicamento. Essa concentração depende da dose administrada, da extensão da absorção, da distribuição do fármaco e da velocidade e da extensão de sua eliminação do organismo. Em geral, para um fármaco exercer seu efeito biológico, ele deve ser transportado pelos fluidos biológicos, atravessar as barreiras biológicas, escapar da distribuição disseminada para outros locais não desejados, resistir ao ataque metabólico, penetrar em concentrações adequadas nos sítios de ação e interagir de modo específico, causando alteração na função celular. Um diagrama simplificado dessa série complexa de eventos entre a administração e a eliminação é mostrado na Figura 1. A absorção, a distribuição, a biotransformação (metabolismo) e a eliminação de um fármaco do organismo são processos dinâmicos que ocorrem desde a ingestão do medicamento até o momento de sua eliminação completa do corpo. A velocidade com que esses processos ocorrem afeta o início, a intensidade e a duração da ação. (ANSEL, 2013)

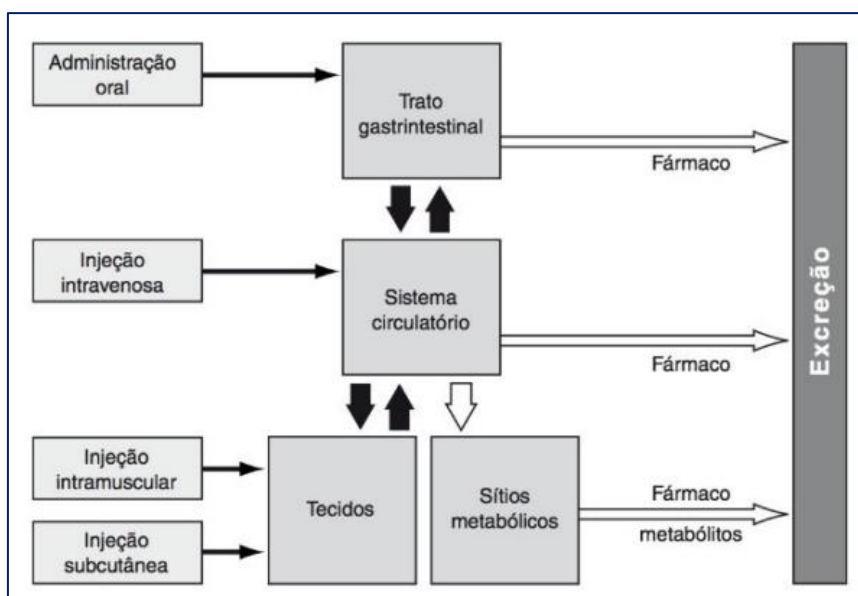


FIGURA 1. Diagrama de administração e excreção de medicamentos. Fonte: (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JUNIOR, 2013).

A via de administração é a maneira como o medicamento entra em contato com o organismo; é sua porta de entrada. O medicamento pode ser administrado por via oral, retal, sublingual, injetável, dermatológica, nasal e oftálmica, dentre outras como indicado nos Quadros 1 e 2. Cada via é indicada para uma situação específica; cada uma apresenta vantagens e desvantagens. Para conhecer um pouco mais as vias de administração, podemos dividi-las em dois grandes grupos: a via enteral e a parenteral (Fundação CECIERJ, 2019).

TERMO	LOCAL
Oral	Boca
Peroral (Per'os)	Trato gastrointestinal via boca
Sulingual	Sob a língua
Parenteral	Outra via que não passe pelo trato gastrointestinal (por injeção)
Intravenosa	Veia
Intra-arterial	Artéria
Intracardiaca	Coração
Intraespinhal ou intratecal	Coluna
Intraóssea	Osso
Intra-articular	Articulação
Intrassinovial	Fluído das articulações

Intracutânea, intradérmica	Pele
Subcutânea	Sob a pele
Intramuscular	Músculo
Cutânea (tópica)	Superfície da pele
Transdérmica	Superfície da pele
Conjuntival	Conjuntiva
Ocular	Olho
Nasal	Nariz
Auricular	Orelha
Pulmonar	Pulmão
Retal	Reto
Vaginal	Vagina

Quadro 1. Vias de administração de medicamentos. Fonte: (ANSEL, 2013).

Oral	Comprimidos; Cápsulas; Soluções; Xaropes; Elixires; Suspensões; Magmas; Géis; Pós.
Sublingual	Comprimidos; Pastilhas, Gotas (soluções).
Parenteral	Soluções; Suspensões.
Percutânea, transdérmica	Pomadas; Cremes; Géis; Bombas de infusão; Pastas; Emplastros; Pós; Aerossois; Loções; Adesivos transdérmicos, discos, soluções.
Conjuntival	<i>Inserts</i> ; Lentes de contato, Pomadas.
Ocular, auricular	Soluções; Suspensões.
Nasal	Soluções; <i>Sprays</i> ; Inalantes; Pomadas.
Pulmonar	Aerossois; Soluções.
Retal	Pomadas; Supositórios; Géis.
Vaginal	Soluções; Pomadas; Espumas; Géis; Comprimidos; Óvulos, esponjas, <i>inserts</i> .
Uretral	Soluções Supositórios.

Quadro 2. Vias de administração e principais formas farmacêuticas. Fonte: (ANSEL, 2013)

Uma das considerações fundamentais de formas farmacêuticas está relacionada ao tipo de efeito que o fármaco exerce, local ou sistêmico. Efeitos locais são obtidos por meio da aplicação direta do medicamento no local de ação desejado, como olho, nariz ou pele. Os efeitos sistêmicos resultam da entrada do fármaco na circulação sistêmica e do transporte para o sítio celular onde ocorrerá a ação (ANSEL, 2013).

A administração de medicamentos por via oral é a mais utilizada, segura e econômica, além de ser bastante confortável, sem apresentação de dor, por exemplo. No uso dessa via, os medicamentos podem ter apresentação em comprimidos,

cápsulas, pós ou líquidos; eles se espalham pelo corpo principalmente através do intestino, assim como os alimentos, quando comemos. Porém, a administração de medicamento por via oral não é indicada em pacientes que apresentam náuseas, vômitos, que tenham dificuldade de engolir ou desacordados, pois poderiam engasgar ou o medicamento não chegar ao intestino para ser absorvido. (Fundação CECIERJ, 2019)

4.2 Via parenteral

O termo parenteral significa administração por qualquer via que não a enteral. Nesse tipo de administração o início da ação é geralmente mais rápido e de menor duração, a dose quase sempre é menor e o custo do tratamento, em geral, é maior (CLAYTON, et. al., 2010).

Normalmente a rota parenteral se refere às injeções intradérmica (ID), subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Cada via de injeção difere em relação ao tipo de tecido em que o medicamento será aplicado, cujas características influenciam na velocidade de absorção do medicamento e no início da sua ação (CLAYTON, et. al., 2010).

4.2.1. Aspectos Gerais

O termo parental provém do grego “para” (ao lado) e “enteros” (tubo digestivo), significando a administração de medicamentos “ao lado do tubo digestivo” ou sem utilizar o trato gastrointestinal. Esta via é indicada para administração de terapêutica a doentes inconscientes, com distúrbios gastrointestinais e em doentes impossibilitados de engolir. É indicada ainda quando se espera uma ação mais rápida da medicação; na administração de terapêutica que se torna ineficiente em contato com o suco digestivo. (LIMA, 2008)

Um fármaco administrado parenteralmente é injetado por meio de uma agulha fina como demonstrada na figura 2, sendo inserida no corpo em vários locais e profundidades.



Figura 2. Tipos de agulhas e seringas. Fonte: (G.C. Priscila, 2011)

As três vias principais de administração parenteral são SC, IM e IV, embora existam outras, como a via intracardíaca e a intraespinal. Os fármacos destruídos ou inativados no trato gastrintestinal, ou que são muito pouco absorvidos para proporcionar uma resposta satisfatória, podem ser administrados pela via parenteral. Esta via também é preferida quando a absorção rápida for essencial, como nas emergências. A absorção pela via parenteral não é somente mais rápida do que pela oral, mas os níveis sanguíneos resultantes dos fármacos são mais previsíveis, pois apenas uma pequena fração da dose é perdida após a injeção SC ou IM, e nada é perdido após a injeção IV; isso geralmente permite também a administração de doses menores. (ANSEL, 2013)

Uma desvantagem da administração parenteral decorre do fato de que, uma vez que o fármaco é injetado, não há como retroceder. Isto é, uma vez que a substância ativa se encontra na corrente sanguínea ou nos tecidos, a sua remoção é muito difícil nos casos em que um efeito tóxico ou desfavorável, ou ainda uma overdose, são verificados. Por outras vias, existe um tempo maior entre a administração e a absorção, tomando-se um fator de segurança, pois permite a remoção da fração de fármaco não absorvida (como pela indução de vômito após a administração oral). Igualmente, devido às exigências estritas de esterilidade para todas as preparações injetáveis, elas são mais caras do que outras formas farmacêuticas e requerem pessoal competente e treinado para a administração correta. Formas farmacêuticas de uso parenteral. (ANSEL, 2013)

Do ponto de vista farmacotécnico, as preparações injetáveis, em sua maioria, são soluções ou suspensões estéreis de um fármaco em água ou em óleo vegetal adequado. Os fármacos em solução agem mais rapidamente do que aqueles em

suspensão, sendo que os veículos aquosos fornecem uma ação mais rápida do que os oleaginosos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012)

A taxa de absorção de fármacos pode ser alterada, em produtos parenterais, por meio da seleção do estado do fármaco e do veículo. A absorção lenta implica ação prolongada, e quando esta é obtida por meio de um procedimento tecnológico, a preparação resultante é referida como um *depot* (depósito). (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012)

Outro tipo de ação mais eficaz pode ser obtida por meio de comprimidos implantáveis subcutâneos, chamados *pellets*, que são dissolvidos lentamente no sítio de implantação, liberando o medicamento em uma velocidade algo constante durante várias semanas ou meses. (FERRAZ, 2019)

Fármacos injetados pela via IV não encontram barreiras de absorção e, dessa maneira, produzem somente efeitos imediatos. (ANSEL, 2013)

4.2.2. Subvias parenterais

Normalmente a rota parenteral se refere às injeções intradérmica (ID), subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Cada via de injeção difere em relação ao tipo de tecido em que o medicamento será aplicado (figura 3), cujas características influenciam na velocidade de absorção do medicamento e no início da sua ação. (CLAYTON, et. al., 2010).

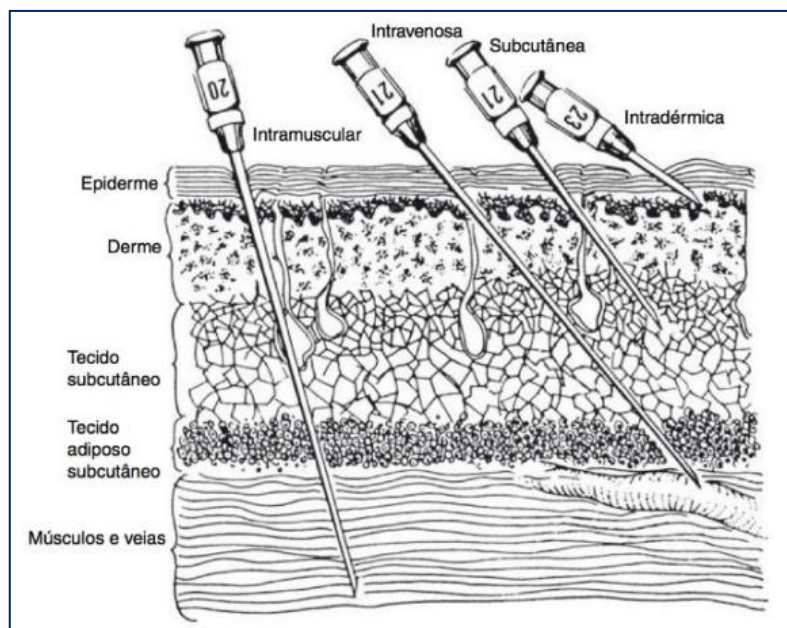


Figura 3: Vias de Administração Parenterais. Fonte: (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2013)

- Injeção subcutânea

A administração SC (hipodérmica) de fármacos envolve a injeção no tecido subcutâneo frouxo. Injeções se são preparadas como soluções aquosas ou suspensões e são administradas em volumes relativamente pequenos, de 2 mL ou menos. Um bom exemplo de fármaco administrado por via SC é a insulina. As injeções são geralmente aplicadas no antebraço, na parte superior do braço, na coxa ou nas nádegas. Se o paciente deve receber injeções com frequência, é melhor alternar os locais de administração para reduzir a irritação tecidual. Após a injeção, o fármaco encontra-se nos arredores imediatos dos capilares sanguíneos, permeando, então, por difusão ou filtração. O suprimento de sangue no local de injeção é um fator importante a ser considerado na velocidade de absorção do fármaco; outro fator também importante a considerar é: quanto maior o número de capilares, maior é a área superficial e mais rápida a velocidade de absorção. Algumas substâncias modificam a velocidade de absorção de fármacos a partir do local de injeção. A adição de um vasoconstritor na formulação (ou sua prévia injeção) em geral leva à redução da velocidade de absorção, pois causa constrição dos vasos na área administrada, reduzindo, dessa forma, o fluxo sanguíneo e a capacidade de absorção. Esse princípio é usado na administração de anestésicos locais com o vasoconstritor adrenalina. Em contrapartida, se o fluxo sanguíneo aumentar os vasodilatadores pode ser usado para

auxiliar no aumento da absorção. O exercício físico também influencia a absorção do fármaco a partir do local de injeção. (ANSEL, 2013)

A via SC pode ser utilizada para a injeção de pequenas quantidades de medicamento. A quantidade máxima de medicamento que pode ser injetada por via SC é de aproximadamente 1,3 mL, pois volumes superiores a 2 mL produzem uma pressão dolorosa. Seringas com capacidade de até 3 mL e agulhas com calibre de 24 a 26 são usadas para injeções SC. Essas agulhas têm cânulas com comprimentos que variam entre 0,95 e 2,5 cm. Geralmente, as agulhas para administração de insulina por via se têm calibre entre 25 e 30 e comprimento da agulha entre 0,8 e 1,5 cm. Se após sua inserção aparecer sangue na seringa, outro local deve ser selecionado. Os medicamentos irritantes ou em forma de suspensão espessa podem produzir endurecimento, necrose ou abscesso e causar dor no paciente. Tais preparações não devem ser utilizadas para injeção SC. (ANSEL, 2013)

- Injeção intramuscular

Injeções IMs são realizadas no músculo esquelético, em geral no músculo lombar ou glúteo. O local selecionado é aquele onde o risco de atingir um nervo ou vaso sanguíneo é mínimo. Soluções aquosas e oleaginosas ou suspensões podem ser usadas pela via IM. Alguns fármacos, devido à sua baixa solubilidade aquosa, apresentam ação sustentada após injeção IM. A adição do éster decanoato, por exemplo, diminui a solubilidade do haloperidol e, conseqüentemente, aumenta seu tempo de meia-vida, de 18 horas pela via oral para três semanas, uma vantagem na terapia antipsicótica. Fármacos que são irritantes ao tecido subcutâneo são frequentemente administrados por via IM. Além disso, volumes maiores (2 a 5 mL) podem ser administrados por essa via. Quando um volume maior que 5 mL necessita ser injetado, geralmente ele é fracionado e administrado em dois diferentes sítios de injeção. Os locais de administração são preferencialmente alternados quando um paciente recebe várias injeções durante algum tempo. (ANSEL, 2013)

Injeções IMs de medicamentos proporcionam efeitos menos rápidos, porém mais duradouros que aqueles obtidos por administração IV. Soluções aquosas ou oleosas ou suspensões de substâncias ativas podem ser administradas pela via IM.

Dependendo do tipo de preparação, a velocidade de absorção pode variar muito. Fármacos em solução são mais rapidamente absorvidos do que aqueles em suspensão, e aqueles em preparações aquosas são mais rapidamente absorvidos do que os em preparações oleosas. O tipo físico de preparação empregada baseia-se nas propriedades do fármaco e nos objetivos terapêuticos. (ANSEL, 2013)

As injeções IMs são aplicadas profundamente nos músculos esqueléticos. O ponto de injeção deve estar o mais longe possível dos principais nervos e vasos sanguíneos. Os danos provocados por injeções IM estão relacionados com o ponto no qual a agulha entrou e onde o medicamento foi depositado. Tais danos incluem paralisia resultante de lesão neurológica, abscessos, cistos, embolia, hematoma, necrose da pele e formação de cicatriz. Em adultos, o quadrante externo superior do músculo glúteo máximo é o local mais comumente usado para injeção IMs. Em bebês, a área glútea é pequena e composta principalmente por gordura, não por músculo, assim, em bebês e crianças pequenas, o músculo deltoide do braço e os músculos mediais da coxa são preferíveis. O volume de medicamento que pode ser convenientemente administrado pela via IM é limitado, em geral um máximo de 5 mL na região glútea e de 2 mL no músculo deltoide do braço. A injeção deve ser feita a uma profundidade de 5 a 7,5 cm, com agulhas de calibre 20 a 22. (ANSEL, 2013)

- Injeção intravenosa

Na administração IV de fármacos, uma solução aquosa é injetada diretamente na veia em velocidade compatível com a eficácia, a segurança, o conforto para o paciente e a duração desejada da resposta terapêutica. Os fármacos podem ser administrados pela via IV por meio de injeção de um único e pequeno volume ou infusão lenta de grandes volumes (como é comum após cirurgia). As injeções IVs proporcionam ação rápida em comparação com outras vias de administração e permitem o alcance de níveis plasmáticos desejáveis do fármaco de forma quantitativa e qualitativa. Essas injeções são geralmente realizadas na veia do antebraço e têm especial utilidade em situações de emergência, quando a resposta imediata é desejada. É essencial que o fármaco seja mantido em solução após a injeção e não precipite no sistema circulatório, um evento que pode produzir embolia. Devido ao receio do desenvolvimento do embolismo pulmonar, os veículos oleaginosos não são administrados por via IV. Entretanto, uma emulsão lipídica IV é usada em pacientes

que recebem nutrição parenteral quando as necessidades calóricas não podem ser fornecidas pela glicose. Ela pode ser administrada por meio de uma veia periférica ou cateter venoso central em uma velocidade bem definida para auxiliar na prevenção de reações indesejáveis. (ANSEL, 2013)

Em emergências, a administração IV de um medicamento pode ser o procedimento responsável pela preservação da vida devido à colocação diretamente na circulação e à sua ação imediata. Como aspecto negativo, uma vez que o medicamento é administrado por via IV, não pode ser recuperado. Deve ser tomado cuidados para prevenir a superdosagem e a subdosagem. (ANSEL, 2013)

Precauções rígidas de assepsia devem ser tomadas para evitar o risco de infecção. Não somente as soluções injetáveis precisam ser estéreis, mas também as seringas e as agulhas empregadas; além de desinfetar o ponto de entrada. Antes da injeção, o profissional deve puxar um pouco o êmbolo da seringa ou pressionar um bulbo especial encontrado em muitos conjuntos IVs para ter certeza de que a agulha está bem inserida. Um refluxo de sangue para o interior do conjunto ou seringa indica a colocação correta da agulha no interior da veia. (ANSEL, 2013)

Soluções, contendo substâncias como nutrientes, expansores do volume plasmático, eletrólitos, aminoácidos e outros agentes terapêuticos, são administradas por uma agulha ou cateter, por infusão contínua. O fluxo de infusão pode ser ajustado de acordo com as necessidades do paciente. Para infusão IV, a agulha (ou cateter) é colocada em uma veia proeminente do antebraço ou da perna, firmemente presa ao paciente, de forma a não sair do lugar durante a infusão. O principal risco da infusão IV é a formação de trombos induzida pelo toque da agulha (ou do cateter) na parede da veia.

Emulsões lipídicas IVs têm sido aceitas para uso como fonte de calorias e ácidos graxos essenciais para pacientes que precisam de nutrição parenteral por períodos prolongados, geralmente mais de cinco dias. O produto contém até 30% de óleo de soja emulsificado com fosfolípídeos da gema do ovo, em veículo de glicerina em água para injeção. A emulsão lipídica IVs é administrada por uma veia periférica ou por infusão venosa central. Naturalmente, a via IV é utilizada para transfusões sanguíneas e também serve para retirada de sangue de pacientes para fins de diagnóstico e doação. No final da década de 1980, sistemas automatizados de

liberação IV para autoadministração intermitente de analgésicos tomaram-se comercialmente disponíveis. A analgesia controlada pelo paciente (PCA, do inglês patient-controlled analgesia) tem sido usada para manejar a dor associada a vários procedimentos cirúrgicos, trabalho de parto, anemia falciforme e câncer. Para pacientes com dores malignas crônicas, a PCA permite maior grau de ambulação e independência. O dispositivo de PCA típico inclui uma seringa ou câmara que contém o analgésico e uma unidade eletromecânica programável. Os dispositivos liberam injeções IVs em bolus para produzir analgesia rápida, em adição à infusão mais lenta, que produz concentrações constantes para o controle sustentado da dor. A PCA pode prevenir as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre pacientes, que interferem na eficácia da analgesia. Visto que as características farmacocinéticas dos opiáceos diferem muito entre indivíduos, as velocidades de infusão devem ser individualizadas. Os dispositivos PCA podem ser usados para administração IV, SC ou peridural. (ANSEL, 2013)

- Injeção intradérmica

Várias substâncias podem ser injetadas no cório, a camada mais vascularizada da pele, situada logo abaixo da epiderme. Essas substâncias incluem agentes para diagnóstico, dessensibilização ou imunização. O local habitual para injeção intradérmica é a face anterior do antebraço. Emprega-se uma agulha curta (0,95 cm) e de calibre fino (23 a 26). A agulha é inserida horizontalmente na pele com o bisei voltado para cima. A injeção é feita quando o bisel desaparece no cório. As injeções intradérmicas são administradas no interior da pele, geralmente em volumes de cerca de 0,1 mL. Os locais comuns para a injeção são o braço e as costas. Sua absorção é lenta, sendo a via preferida para realização de testes de alergia, injeções de dessensibilização, aplicação de anestésicos locais e vacinas. (ANSEL, 2013)

4.3. Formas farmacêuticas estéreis

4.3.1. Formas farmacêuticas de uso parenteral

As formulações com via de administração parenteral (IV, IM, SC, entre outras) são das que apresentam maior rigor na sua produção. Estas formulações deverão ser

produtos estéreis, apirogênicos, isotônicos e com pH próximo do pH sanguíneo, aproximadamente 7, isentos de partículas, à exceção das suspensões onde há controle do tamanho de partícula, cujo controle de qualidade recai na verificação da sua perfeita tolerância para os tecidos e inocuidade total para o organismo. Dentro destas preparações existem as líquidas (soluções, emulsões ou suspensões) ou sólidas, que contêm um ou mais princípios ativos. (NOGUEIRA, et.al, 2000).

As formas mais usualmente utilizadas são as injeções, prontas a administrar ou com necessidade de diluição, pós para reconstituição no momento de administração e implantes. (NOGUEIRA, 2008).

No entanto, também dentro deste grupo, existem as vacinas, o sangue e produtos derivados do sangue, soluções de diálise e fármacos radioativos que necessitam de especial atenção na sua recolha/produção, uma vez que as suas propriedades assim o requerem. Uma escolha para as soluções aquosas é o uso de Água para injetáveis. Este solvente é muitas vezes utilizado na reconstituição de medicamentos liofilizados ou concentrados antes da sua administração (WALKER et.al, 2012; BRIME et.al, 2003; EMA,2002).

4.3.2. Formas farmacêuticas de uso oftálmico

As preparações oftálmicas são estéreis e apirogênicas, destinadas a tratar afecções do globo ocular ou como adjuvantes no diagnóstico. Nestas preparações estão enquadradas formas líquidas, semissólidas e sólidas, que podem conter um ou mais princípios ativos que têm como condições fundamentais a esterilidade, isotonia, apirogenia e ausência de partículas. Estas formulações têm aplicação na pálpebra, conjuntiva e córnea (NOGUEIRA, 2008). Dentro deste grupo inserem-se os colírios, géis, cremes, pomadas de uso oftálmico e implantes oftálmicos. Podendo-se classificar os colírios como aquosos, oleosos, gasosos e secos, sendo mais usualmente aplicados na forma de gotas. Uma alternativa aos colírios seria a pomada oftálmica, quando possível, uma vez que se mantém no local durante mais tempo, ou o uso de implantes oftálmicos, colocados no saco conjuntival para libertação controlada do fármaco, havendo uma dose sempre ajustada. (NOGUEIRA, 2008; DIVYA, 2001; ABUARAMA & MAHMOUD, 2011)

Durante o seu processo de produção é indispensável um controle de qualidade com o objetivo de detectar o mais precocemente a possível existência de partículas, microorganismos, pirogênios, monitorar valores de pH e tonicidade, tamanho de partícula no caso das suspensões, limpidez da solução e integridade da embalagem, por exemplo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2005).

Relativamente à tonicidade das preparações oftálmicas, estas devem ser isotônicas. A zona ocular tolera bem cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% que corresponde a 300 mOsmol/L mas caso seja 0,5% ou NaCl a 2%, também há boa tolerância. No entanto, tem de haver precaução quando é hipertónica ou osmolaridade seja superior de 300 mOsmol/L, isto porque a integridade do olho e produção de lágrima podem ficar afetadas, levando mesmo à morte celular quando for aplicada uma solução hipertónica sobre um olho seco que produza pouca lágrima, sendo esta também a razão da advertência relativa ao uso de conservantes, tipo BAK ou cloreto de benzalcónio, nas preparações oftálmicas (HOGAN, 1949; COUZEAU et.al, 2012). Estas preparações, para além das propriedades já mencionadas, contêm mais aspetos de grande importância na sua formulação como seja o pH. Uma vez que estes medicamentos têm ação local e como há presença da lágrima como meio de proteção, estas formas farmacêuticas têm de se manter estáveis, juntamente com a composição da lágrima. Por isso, é desejável que o pH destas formas farmacêuticas seja próximo do pH lacrimal, ou seja, próximo da neutralidade. No entanto, há formulações que não são estáveis a pH ≈ 7 , havendo tolerância ocular quando o pH da formulação fica ligeiramente mais ácido, evitando irritabilidade ocular por parte do princípio ativo instável quando em solução de pH neutro (HOGAN, 1949; RUSSEL et.al, 1978). No caso do princípio ativo da formulação conter atividade antimicrobiana, as preparações oftálmicas são dispensadas em sistema multidoses que incluem um agente conservante. Após a sua abertura, estes produtos têm uma validade aproximada de 30 dias. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2005).

4.3.3. Forma farmacêutica de aplicação nasal

De acordo com Nogueira (2008), quando se fala de aplicação nasal, o destino do medicamento é a mucosa nasal, por ação tópica, exercendo principalmente uma ação descongestionante. Antigamente formuladas com veículos oleosos, é hoje preferida a

solução aquosa na produção de um medicamento para esta aplicação. No entanto, a preparação das soluções aquosas requer atenção em vários aspectos, uma vez que a sua má preparação pode causar danos na mucosa nasal, chegando mesmo a ser irreversíveis. A formulação destas preparações deve ter em conta a escolha dos princípios ativos. As suas doses e os seus veículos não poderão impedir a atividade normal dos cílios nem modificar a viscosidade própria do muco, conferindo sempre uma perfeita compatibilidade com a fisiologia normal da mucosa nasal. Uma substância bastante importante nestas preparações é o NaCl. Este composto isotonzante quando está presente numa concentração de 0,9% e a uma temperatura entre 25-30°C, permite que os cílios da mucosa nasal permaneçam ativos. Esta formulação é isotônica com a mucosa nasal. No entanto, quando aumenta a sua concentração para 4-4,5%, esta formulação já impede o movimento ciliar, o qual é restaurado após lavagem com água destilada e soro fisiológico. O mesmo acontece quando temos a situação oposta, uma solução hipotônica de NaCl, ou seja, em concentração perto de 0,2-0,3%, há paragem do movimento ciliar, mas se este contato se mantiver por tempo suficiente, a mucosa nasal poderá ficar lesada irreversivelmente. Assim, pretende-se que estas formas farmacêuticas obedeçam aos seguintes requisitos:

- pH situado entre 6,5-8,3, uma vez que o pH da secreção nasal esta compreendido entre 6,4 e 6,8 e tem tendência a alcalinizar no caso de constipações, rinites e sinusites;
- Possuam uma determinada capacidade tampão;
- Isotonicidade relativa ao muco;
- Não modificar a viscosidade normal dos cílios nasais;
- Ser compatível com a atividade ciliar e o muco produzido;
- Possuir longa estabilidade;
- Conter agentes conservantes em quantidades suficientes que impeçam o crescimento de microorganismos;
- Ser estéril, pois há a necessidade de cuidados específicos quando aplicada em uma mucosa que não se encontra sã, a fim de não causar danos ainda maiores.

4.3.4. Forma farmacêutica de aplicação auricular

A administração auricular tem como objetivo a ação local do medicamento. Embora seja habitual a instilação de gotas no canal auditivo externo, com a intenção de aliviar a dor, por exemplo, estas formulações têm demonstrado algumas limitações, nomeadamente, quando a integridade da membrana timpânica não esteja devidamente assegurada. A escolha dos medicamentos que podem ser utilizados no tratamento de afecções do ouvido médio ou do ouvido externo está dependente não só dos aspetos etiológicos, como do carácter temporal da situação clínica (NOGUEIRA, 2008; NOGUEIRA & MORGADO, 2008). Na zona auricular predominam 2 tipos de patologias: a acumulação excessiva de cerúmen e as infeções. Para a acumulação de cerúmen, utilizam-se soluções para a sua remoção como, por exemplo, água aquecida à temperatura corporal e, quando necessário, por estar duro e compactado, pode ser previamente amolecido. O bicarbonato de sódio, também eficaz, pode causar secura do canal auditivo. (NOGUEIRA & MORGADO, 2008).

Em relação às infeções auriculares, apesar de na zona auricular ter uma microbiota própria de *Micrococcus aureus*, *Micrococcus albus* e *Corynebacteria spp*, entre outros, podem aparecer bacilos *Pseudomonas aeruginosa* que se desenvolvem quando o ouvido está mais sensível, proporcionando um ambiente favorável ao seu desenvolvimento e aparecimento de infeção, e daí a importância da esterilidade nestas preparações (NOGUEIRA & MORGADO, 2008).

Tal como nas preparações anteriores, as auriculares também têm obedecer a certos requisitos. Pretende-se que as preparações auriculares tenham, essencialmente, um pH compreendido entre 5-7,8, podendo ser ligeiramente ácidas e deverão ser estéreis, uma vez que a zona auricular pode não se encontrar íntegra (NOGUEIRA & MORGADO, 2008).

4.3.5. Água para Injetáveis

O veículo preferencialmente utilizado para administrar injetáveis é a Água para Injetáveis, uma vez que a solução aquosa é a formulação ideal (LANCHMAN et. al, 2001; EMA, 2002).

Esta água é estéril, isenta de pirogênios e a sua qualidade é controlada ao longo de todo o processo de produção (FARMACOPEIA, 2005; EMA, 2002). Na fábrica a granel para produção do medicamento final, a Água para Injetáveis é obtida a partir da água para consumo humano, que é purificada através da técnica de destilação ou osmose inversa. Durante a produção e a conservação são tomadas medidas apropriadas para garantir que o número total de microorganismos aeróbios viáveis é convenientemente, controlados e monitorados. São estabelecidos limites de alerta e de intervenção de modo a detectar qualquer evolução indesejável (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2005). Em condições normais, é considerado como sinal para intervenção apropriada um número de microorganismos aeróbios viáveis totais de 10 microorganismos/100 mL. (PENNE et. al, 2009).

Na produção de Água Esterilizada para preparações injetáveis em monodoses, esta é dividida em recipientes apropriados e, em seguida, fechados e esterilizados por emprego de calor, em condições tais que satisfaça o ensaio das Endotoxinas bacterianas, sendo isenta de qualquer aditivo. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2005).

O teste de pirogênio determina a presença de endotoxinas bacterianas que podem estar presentes em injetáveis (intramuscular e endovenoso); em correlatos ligados a injetáveis ou em qualquer produto implantado, fluídos para perfusão e infusão. Este teste é obrigatório para produtos injetáveis e determinam, em níveis aceitáveis, os riscos de uma possível ação febril em pacientes receptores do produto injetado. Os testes realizados para detecção de pirogênios são muito importantes para o controle de contaminantes em produtos de uso para saúde principalmente, a seguir serão abordados os testes de hipertermia que utiliza coelhos (teste in vivo) e o do LAL (teste in vitro). (SANTOS, 2017)

4.3.6. Preparações para irrigação

Apesar de não serem de administração injetável, também são consideradas como formas farmacêuticas estéreis. São mais utilizadas em meio hospitalar, destinadas a serem usadas em cirurgias, por exemplo, para irrigação de cavidades, cicatrizes e superfícies. Como há possibilidade de contato direto com vasos sanguíneos, também estes produtos deverão cumprir os requisitos das preparações de uso parenteral. Estes produtos são estéreis, isentos de pirogênios e partículas, e

de grande volume onde há dissolução de um ou mais princípios ativos, sendo exemplos soluções de NaCl a 0,9% e Solução de Ringer com Lactato (cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio e lactato de sódio diluídos em água para injeção). (PUNTIS et.al, 1992).

4.3.7. Preparações citotóxicas e nutrições parenterais

As Preparações Citotóxicas e as Nutrições Parenterais têm especial atenção uma vez que não só têm interesse a nível industrial como também nos Serviços Farmacêuticos existentes nos Hospitais. Ambas são formas farmacêuticas líquidas, de administração IV, equiparadas às preparações de uso parenteral, como já foi anteriormente descrito. No caso destas preparações, desde a produção industrial dos medicamentos até à manipulação, a Técnica Asséptica é requisito essencial de forma que no final se obtém um produto final estéril, apirogênico, ausente de partículas, com pH próximo da neutralidade, garantindo-se também a estabilidade e compatibilidade de todos os constituintes prescritos nas doses corretas. Para todas as preparações, devem ser feitos registros de todas as operações efetuadas, sejam estas realizadas assepticamente ou não, assim como o tempo de preparação, qual o operador, o número de lote dos produtos e a data de preparação. São igualmente necessários ensaios de validação dos métodos utilizados e deverão ser efetuados testes ambientais que compreendam não só o ar, como também as superfícies e o operador (Ministério da Saúde, 2005; INARAJA et.al, 2002).

No caso destas preparações, nos Serviços Farmacêuticos tem de haver três espaços diferenciados: uma área de ambiente controlado ou Sala Limpa, uma área de trabalho e uma área de armazém (INARAJA et.al, 2002).

A área de ambiente controlado, ou Sala limpa, é a área onde há maior risco para o produto manipulado. Tem acesso limitado e controlado, separado das outras áreas de modo a haver o menor risco de contaminação quer do pessoal quer do material. Entre esta área e as restantes encontra-se uma antecâmara destinada à organização e preparação do material, e higienização do material e pessoal, que vai entrar para a Sala Limpa, havendo aqui já necessidade de proteção do calçado com protetores adequados e utilização de bata branca ou vestuário limpo do hospital. Nesta antecâmara preparam-se os chamados “tabuleiros”, feitos de material fácil de

limpar e desinfetar, onde se coloca a prescrição juntamente com os rótulos onde estão descritos os constituintes e os respectivos volumes, os próprios constituintes, os reservatórios finais (bolsas, bombas infusoras ou seringas), as seringas para extração de volumes, de capacidade não inferior à medição do volume indicado, os “sistemas”, no caso de citotóxicos, que são o meio de ligação da preparação ao doente, sendo que podem ter ou não um filtro, com uma membrana de porosidade inferior a 0,22 µm, utilizado no caso dos medicamentos derivados dos medicamentos anticancerígeno (Taxanos), por exemplo, e nunca no caso da existência de produtos biológicos como os Anticorpos Monoclonais. Este material é tratado com álcool 70º e transferido para a Sala Limpa através de uma janela denominada “*transfer*” com dupla porta (INFARMED, 2010).

A Sala Limpa é dotada de uma CFL Horizontal, no caso das nutrições parentéricas, ou uma CFL SB classe II tipo B, no caso dos citotóxicos. Tanto a antecâmara e a Sala Limpa têm de cumprir requisitos rigorosos para a sua limpeza e controlo do AVAC (Ministério da Saúde, 2005). (INARAJA et.al, 2002).

4.3.7.1. Estrutura Física Produção

De acordo com a ANVISA, 2010 as áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes graus (quadro 3), sendo eles:

- I - grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo unidirecional. Os sistemas de fluxo unidirecional devem fornecer uma velocidade de ar homogênea de aproximadamente 0.45m/s ± 20% na posição de trabalho;
- II - grau B: em áreas circundantes às de grau A para preparações e envase assépticos;
- III - grau C e D: áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis.

Tabela 1 – Limites para contaminação microbiológica

Graus	Amostra de ar (UFC/m ³)	Placas de Sedimentação (diâmetro de 90mm) (UFC/4horas) ¹	Placas de contato (diâmetro de 55mm) (UFC/placa)	Teste de contato das luvas (5 dedos) (UFC/luva)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹As placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas

Tabela 2 - Sistema de classificação do ar para a produção de produtos estéreis.

Grau	Em repouso		Em operação	
	Número máximo permitido/m ³	de partículas ? 5,0 µm	Número máximo permitido/m ³	de partículas ? 5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Tabela 3 – Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas, em repouso.

OMS - GMP	Estados Unidos (habitual)	ABNT NBR ISO 14644-1	EC - GMP
Grau A	Classe 100	ISO 4,8*	Grau A
Grau B	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	Classe 10.000	ISO 7	Grau C
Grau D	Classe 100.000	ISO 8	Grau D

Quadro 3: Tabelas referente as áreas limpas para produção de medicamentos estéreis. Fonte: (ANVISA, 2010)

4.3.7.2. Preparações Citotóxicas

Entende-se por preparações citotóxicas, formas farmacêuticas líquidas estéreis com propriedades citotóxicas ou citostáticas com administração IV, SC ou intravesical.

Devem-se garantir as condições para minimizar o risco de exposição a estes medicamentos, por meio de geração de aerossóis e derramamentos. Podem causar irritação da pele, olhos e mucosas por contato direto, devido à atividade vesicante, de ulceração e necrose dos tecidos. Por isso, devem existir Manuais de Procedimentos para a preparação e manipulação, conhecidos pelo pessoal interveniente nestes processos, de modo a realizar as técnicas conforme o estipulado, as suas funções e as suas responsabilidades. Também deverão conhecer os riscos e precauções relativos ao manuseamento destes medicamentos e utilização do material de proteção. Outro manual fundamental nesta área de produção é o Manual de Procedimentos em caso de Derrame, juntamente com o *Kit* de Primeiros Socorros específicos para este tipo de medicamentos. Na manipulação de medicamentos

citotóxicos exige-se tanto a proteção do produto como do operador e do ambiente e para isso são referidos alguns procedimentos relativos às condições necessárias a uma boa manipulação destas preparações. Por motivos de segurança, as mulheres grávidas ou que estejam a amamentar devem evitar a manipulação de citotóxicos (INARAJA et.al, 2002).

4.3.7.3. Nutrição Parenterais

Relativamente às nutrições parenterais, são preparações farmacêuticas estéreis que têm o objetivo de fornecer a alimentação, nutrientes, necessários ao doente por um período de 24 h, quando é impossível a alimentação por via oral ou entérica. Existem dois tipos gerais: as Bolsas *Standard* (figura 4) produzidas a nível industrial e as Personalizadas de acordo com uma prescrição médica detalhada com os vários constituintes, preparada nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. No entanto, há patologias/estados particulares da saúde do doente que condicionam a utilização das Nutrições Parenterais, tais como: idade, existência de patologia que induza imunodeficiência, presença de infecção, entre outros (INARAJA et.al, 2002; SALIH et. al, 2010).



Figura 4: Bolsas *Standard*. Fonte: (LOBO; Bianca Waruar Paulo, 2005)

As Bolsas *Standard* são mais utilizadas em adultos fazendo-se referência à quantidade de azoto, osmolaridade e volume total da bolsa, sendo estes fatores que vão influenciar, por exemplo, se a via de administração vai ser periférica ou central.

São bolsas com dois compartimentos, ou bolsas binárias, ou três compartimentos, ou bolsas ternárias, ou seja, têm um compartimento para a glicose, outro para os aminoácidos e poderão eventualmente ter um compartimento para os lipídios. Esta organização tem o objetivo de aumentar o prazo de validade/estabilidade da nutrição parenteral. Comparando as bolsas binárias e ternárias, apesar de ser mais fácil a detecção de partículas nas bolsas binárias, uma vez que não têm o aspecto leitoso conferido pela presença de lipídios, constata-se que são as bolsas ternárias as mais utilizadas por serem mais completas e apresentarem menor custo (MARTÍNEZ-TUTOR, 1995). Em ambas as bolsas, há uma posterior adição, pouco tempo antes de administração ao doente, com oligoelementos e vitaminas hidrossolúveis, uma vez que proporcionam uma estabilidade de 24 h à preparação. Já as Bolsas Personalizadas são mais utilizadas para a unidade de neonatologia, isto porque as proporções dos vários constituintes são muito variadas e para o mesmo doente pode haver mudanças mínimas, mas importantes de um dia para o outro. Assim era dispendiosa e demorada a produção a nível industrial suportar a produção individualizada destas bolsas, não havendo vantagens nem para a indústria nem para o doente. Como todas as preparações, as Nutrições Parenterais também poderão originar complicações, umas sem causa conhecida aparente e outras quando há erros tanto na produção, administração ou até mesmo na própria prescrição. Entre as complicações mais graves estão: embolia pulmonar (INARAJA et.al, (2002); (MARTÍNEZ-TUTOR, 1995); alterações metabólicas ou eletrolíticas, flebite (KUWAHARA, 1998); infecção (INARAJA et.al, 2002); finalmente, complicações relacionadas com ausência/excesso de algum componente, ou perda de estabilidade durante o período de conservação.

4.3.8 Implantes (*Pellets*)

Pellets são uma Forma farmacêutica sólida estéril contendo um ou mais princípios ativos e de tamanho e formato adequado para ser inserido em um tecido do corpo humano e liberar o(s) princípio(s) ativo(s) por um período prolongado de tempo. É administrada por meio de um injetor especial adequado ou por meio de incisão cirúrgica. Geralmente podem ser tubos de silicone (figura 5), confeccionados com o mesmo material usado em próteses mamárias, de paredes são porosas, totalmente absorvíveis que repõe hormônios de uma maneira gradual e continua sem a

necessidade de uso diário (como nos hormônios em gel ou orais). É uma forma de se fazer reposição hormonal de maneira prática, segura e com excelentes resultados! Eles podem ser implantados em diversos locais do corpo, em um procedimento simples e indolor. (ANVISA, 2007)

São vários os tipos de implantes, Implantes subcutâneos; microchips; implantes como “chips”: tecnologia contraceptiva e o mercado da saúde; hormônios sexuais, aprimoramento e a tecnopolítica dos corpos; os usos de hormônios androgênicos em implantes subcutâneos; e, por fim, implantes, hormônios e a microprostética de gênero. Dentre eles os mais usados são: Testosterona, Progesterona e Estradiol, Sildenafil (nesse caso não hormonal), Gestrinona (*chip da beleza*), entre vários outros tipos. (FERRAZ, 2019)

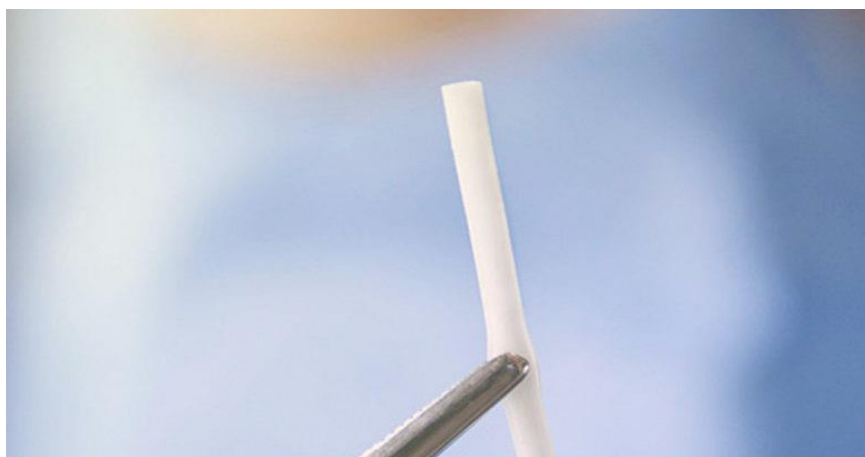


Figura 05: Implantes Pellets. Fonte: (Araujo Nicole, 2005)

A implantação e a retirada das cápsulas de silicone são procedimentos médicos que envolvem o domínio de um aparato técnico e, portanto, uma dinâmica específica entre equipe médica e paciente/usuária, no consultório/ clínica.

A partir da década de 2000, os implantes subcutâneos ressurgem no mercado farmacêutico brasileiro como uma forma segura, eficaz e relativamente duradoura para acessar tratamentos hormonais diversos. Configuraram-se como formas possíveis para a reposição hormonal ou tratamentos de saúde (para endometriose e miomas, por exemplo), e também para “suprimir a menstruação”, algo que se torna positivo e desejável (Manica, 2011) ou mesmo um novo “estilo de vida” (Nucci, 2012) para mulheres “modernas” (Manica, 2003).

4.4. Esterilização de medicamentos

No século XIX, com os avanços da microbiologia, se estabeleceram princípios e foram obtidos os mais significativos avanços que levaram ao desenvolvimento dos métodos modernos, incluindo a técnica de esterilização por calor, a descoberta do peróxido de hidrogênio e do óxido de etileno, o estabelecimento de processos de alta pressão e temperatura, a construção da primeira autoclave e a realização de experiências com vários agentes esterilizantes. (COUTO, 2014)

Esterilização é a eliminação ou destruição completa de todas as formas de vida microbiana, sendo executada através de processos físicos e químicos. As técnicas de esterilização são comumente utilizadas com o objetivo de garantir níveis adequados de segurança em alimentos e medicamentos, além de instrumentos e dispositivos utilizados no ambiente médico-hospitalar, mas a sua aplicação também se estende a diversas outras áreas. (TERRA, 2019)

De acordo com TERRA, 2019 o crescimento microbiano ocorre de acordo com o número de células, acumulando-se em colônias. As curvas de crescimento são: fase Lag (adaptação) , está relacionada ao período em que ocorre pouca ausência de divisão celular, as células se encontram em estado de latência, está em intensa atividade metabólica; fase Log (exponencial) é quando as células iniciam seu processo de divisão e entram em período de crescimento, é o período de maior atividade metabólica da célula; fase estacionária é a velocidade diminui e o número de morte celular equivale ao das células novas, e a população se torna estável; Fase de Declínio é quando em determinado momento o número de células mortas excede o número de células novas, ou seja, a população microbiana entra na fase de morte celular. Quando não há nutrientes e as células diminuem da fase anterior ou desaparecem por completo.

Certas bactérias são capazes de se desenvolver em temperaturas extremas. Os microorganismos são classificados em três grupos. Os psicrófilos, que crescem em temperaturas mínimas; os mesófilos, os que crescem em temperatura moderadas; e os termófilos, que crescem em altas temperaturas. O pH também é um dos fatores de crescimento das bactérias. Existem as neutrófilas que crescem em situações neutras (pH 6,5 e 7,5); e as acidófilas que crescem em ambientes mais ácidos e atuam em meios básicos.

De acordo com Couto, 2014 denomina-se aeróbicas as bactérias que necessitam de oxigênio para sobreviver. Quando uma bactéria aeróbica desenvolve a capacidade de continuar a crescer sem o oxigênio ela passa a ser chamada de anaeróbica facultativa, porque são capazes de continuar a crescer devido a um processo fermentação. As microaerófilas são aquelas que conseguem com concentrações micro de oxigênios ou na ausência dele.(figura 6)

Crescimento Microbiano

- Sistema fechado de cultivo => curva de crescimento. (Ex: reatores em batelada).



Figura 6: Crescimento microbiano. Fonte: (Curvas de Crescimento Microbiano. Disponível em: <<http://microbiologiaja.blogspot.com/2013/>>. Acesso em: 13 abr. 2019.)

De acordo com Terra (2019), os tipos de esterilização são classificados em:

a) Métodos físicos:

- Calor úmido: autoclação, pasteurização e tindalização;
- Calor seco: flambagem e estufa de ar quente;
- Filtração: microfiltração em membranas ou filtração esterilizante (0,22 µm);
- Radiação não-ionizante: radiação ultravioleta;
- Radiação ionizante: raios gama e raios X de alta energia.

4.4.1. Aspectos Gerais

O termo esterilização, conforme aplicado às preparações farmacêuticas significa a destruição completa de todos os organismos vivos e seus esporos ou sua remoção total da preparação. Os principais métodos usados para esterilizar produtos

farmacêuticos são: Esterilização por vapor; Esterilização por calor seco; Esterilização por filtração; Esterilização por gás; Esterilização por radiação ionizante. O método utilizado é selecionado, em grande parte, pela natureza da preparação e de seus componentes. Porém, independentemente do método usado, o produto resultante tem que passar por um teste de esterilidade, como prova da eficácia do processo de esterilização e do desempenho do equipamento e do pessoal. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2013)

4.4.2. Esterilização por Calor Úmido

Quando comparado ao calor seco, este método apresenta maior efetividade, tendo em vista a utilização de temperaturas mais baixas, e, do curto período de tempo necessário para garantir o nível de esterilidade almejado (MASTROENI, 2004; PELCZAR et al.,1996).

A esterilização por calor úmido pode ser feita de duas formas, pela fervura ou por vapor saturado sob pressão (autoclave), onde ambos atuam na desnaturação irreversível das estruturas proteicas dos microorganismos (MOZACHI, 2007).

Nesta técnica se associam altas temperaturas com uma elevada taxa de umidade, sendo requeridas assim temperaturas superiores ao ponto ebulição da água (TRABULSI et al., 1999)



Figura 7. Processos de Esterilização. Fonte: (shii, 2018)

4.4.2.1. Fervura

A fervura foi um método correntemente usado na prática diária, mas não oferece uma esterilização propriamente dita, pois a temperatura máxima que pode atingir é 100°C ao nível do mar, e é sabido que os esporos, e alguns vírus, resistem a essa temperatura, alguns até por 45 h. Neste processo, devem-se eliminar as bolhas, pois estas protegem as bactérias - no interior da bolha impera o calor seco, e a temperatura de fervura (100°C), este calor é insuficiente para a esterilização e eliminar as substâncias gordurosas e proteicas dos instrumentos, pois estas impedem o contato direto do calor úmido com as bactérias (MORIYA & MÓDENA, 2008).

4.4.2.2. Vapor saturado sob pressão

A esterilização por calor úmido parte do princípio básico da exposição dos artigos a vapor seco saturado em temperatura, pressão e tempo necessário. Entende-se por vapor seco saturado, aquele que toda a água possível está contida na forma de vapor transparente, não contendo gotículas de água (MOZACHI, 2007).

O vapor quente sob pressão é o método mais usado para esterilização, por ser atóxico, de baixo custo e por eliminar de forma eficaz os esporos. Dessa maneira, é utilizado em todos os itens que não sejam sensíveis ao calor e à umidade. É processado em autoclaves, em que o calor úmido, gerado por este equipamento, destrói os microorganismos por coagulação e desnaturação irreversíveis de suas enzimas e proteínas estruturais (KALIL & COSTA, 1994).

Com a difusão do vapor para o interior da membrana celular (osmose), ocorre hidratação do protoplasma celular, produzindo alterações químicas (hidrólise) e coagulando mais facilmente o protoplasma (MORIYA & MÓDENA, 2008). De acordo com OPPERMANN (2003), este método por atuar por vapor de água, permite atingir todas as arestas e ângulos do equipamento de uso veterinário, possibilitando inclusive esterilização de materiais plásticos, não resistentes aos demais métodos físicos já citados anteriormente.

A autoclave consiste em uma caixa metálica de paredes duplas, delimitando assim duas câmaras; uma mais externa que é a câmara de vapor, e uma interna, que é a câmara de esterilização ou de pressão de vapor. A entrada de vapor na câmara

de esterilização se faz por uma abertura posterior e superior, e a saída de vapor se faz por uma abertura anterior e inferior, devido ao fato de ser o ar mais pesado que o vapor (MORIYA & MÓDENA, 2008).

Há dois tipos de autoclave, a gravitacional e a de alto vácuo. O que as diferencia é o modo como é feita a retirada do ar. Na gravitacional, o ar frio, por ser mais pesado, concentra-se na parte inferior da câmara. Assim a sua drenagem ocorre de maneira relativamente mais rápida, porém a retirada do ar de artigos porosos é mais lenta. Na autoclave de alto vácuo, quase todo ar (98%) é retirado da câmara antes da admissão do vapor. A penetração do vapor é quase imediata, o que reduz o tempo de exposição e a retirada posterior da umidade dos artigos (MOZACHI, 2007).

Na autoclave (figura 8) emprega-se vapor de água saturado sob pressão e a esterilização ocorre à temperatura de 121°C por período de 15 a 30 minutos. Nos aparelhos de alto vácuo, utiliza-se 132 a 1350°C (30 libras de pressão) por 4 a 6 minutos (JORGE, 2002).



Figura 8: Máquina de Autoclave Fonte: (Esterilização. Disponível em: Livrozilla.com. Acessado em 13 abr. 2019).

A esterilização é mais facilmente atingida quando os organismos estão em contato direto com o vapor ou contidos em pequenos volumes líquidos. O processo de autoclavagem é utilizado na esterilização de meios de cultura, instrumentos cirúrgicos, soluções e uma variedade de outros artigos que suportem altas temperaturas e taxas de umidade (TRABULSI et al, 1999). Dessa forma consiste no método físico que maior apresenta eficácia e segurança (MOZACHI, 2007), todavia,

para essa garantia de segurança é indicado a identificação dos materiais a serem autoclavados constando de fitas termoresistentes (DE SOUZA, 2007).

4.4.3. Esterilização por Calor Seco

De acordo com MORIYA & MÓDENA (2008), o calor seco age oxidando os constituintes químicos dos microrganismos. Porém, a susceptibilidade dos organismos ao calor é muito variável e dependem de alguns fatores. Dentre eles citam-se: a) Variação individual de resistência, b) Capacidade de formação de esporos, c) Quantidade de água do meio, d) pH do meio, e) Composição do meio. Este método é reservado somente aos materiais sensíveis ao calor úmido. Guarda suas vantagens na capacidade de penetração do calor e na não corrosão dos metais e dos instrumentos cortantes sendo, porém, método que exige tempo de exposição para alcançar seus objetivos, por oxidação dos componentes celulares. Os meios utilizados para a esterilização através de calor seco são a estufa e a flambagem (KALIL & COSTA, 1994).

4.4.3.1. Estufa

A estufa (figura 9) consiste em uma caixa com paredes duplas, entre as quais circula ar quente, proveniente de uma chama de gás ou de uma resistência elétrica. A temperatura interior é controlada por um termostato (MORIYA & MÓDENA, 2008).



Figura 9: Estufa utilizada no processo de esterilização. Fonte: (Eletrolab, 2019)

A esterilização em estufas é um processo simples, onde o calor seco se difunde bem, porém penetra com mais dificuldade nos artigos. Isso ocorre devido à dificuldade relativa do ar como o meio de transferência de calor, dessa forma o processo necessita de temperaturas mais altas e maior tempo de exposição (MOZACHI, 2007). O binômio tempo e temperatura devem ser extremamente observados, uma vez que grandes volumes de artigos influenciam no tempo em que o calor irá atingir a parte central. A grande maioria das vidrarias é esterilizada dessa forma (TRABULSI et al, 1999). Amplamente utilizada em materiais anidros como óleos, pós e pomadas (MOZACHI, 2007).

4.4.3.2. Flambagem

Segundo TRABULSI et al (1999) a flambagem é a forma mais simples de esterilização utilizando o calor seco. A incineração afeta aos microorganismos de forma muito parecida a como afeta as demais proteínas, estes são carbonizados ou consumidos pelo calor (MORIYA & MÓDENA, 2008). A chama direta é utilizada em laboratórios de microbiologia para a esterilização de alças de platina antes e depois da transferência de massas microbianas.

4.4.4. Esterilização por Filtração

A filtração consiste na passagem de soluções ou gases por filtros (figura 10) suficientemente pequenos para reterem os microorganismos, como bactérias e fungos, portanto os vírus passam por esses filtros. Utilizado na remoção de bactérias de fluídos farmacêuticos termolábeis que não podem ser esterilizados de outra forma (KALIL & COSTA, 1994). Também empregados na entrada de ar de salas e ambientes estéreis (TRABULSI ET al., 1999).



Figura 10 Maquinário e Filtros utilizados no processo de filtração. Fonte: (Meios Filtrantes, 2019)

É importante destacar que na dependência do tipo de produto e dos filtros esterilizantes usados, o processo é relativamente demorado e, invariavelmente, ocorrem perdas de volumes que são, às vezes, consideráveis, no processo de esterilização de soros terapêuticos e de algumas vacinas não adicionadas de adjuvantes. Vale informar também que alguns vírus e micoplasmas, estes em certos estágios do seu desenvolvimento, passam através de membranas inertes ou placas de filtros esterilizantes de profundidade, assim, na produção em escala industrial de vacinas virais, em cultivos celulares, é relativamente frequente a constatação de contaminações do soro normalmente utilizado por vírus estranhos e, especialmente, por micoplasmas (GUIDOLIN et al, 1988).

4.4.5. Esterilização por radiação ionizante

A energia radiante é aplicada no processo de esterilização de materiais cirúrgicos descartáveis, vacinas, soros, cosméticos, produtos alimentícios e materiais expostos aos materiais biológicos nos últimos anos e tem produzido excelentes

resultados. (GUIDOLIN et al, 1988). Além disso, a irradiação também é usada para esterilizar embalagens de alimentos, processamento asséptico, e produtos farmacêuticos (HAJI-SAEID, SAMPA & CHMIELEWSKI, 2007). Vale ressaltar que se trata de um método que pode ser aplicado sobre duas formas: radiações ionizantes e não-ionizantes (MORIYA & MÓDENA, 2008).

Assim, a radiação, de uma forma geral, revela-se como uma alternativa na esterilização de artigos termossensíveis, atuando em baixas temperaturas, todavia, demonstra-se um método disponível para a escala industrial, considerando os elevados custos de implantação e controle (MORIYA & MÓDENA, 2008).

A radiação ionizante, aplicada há alguns anos na prática de esterilização de distintos produtos de consumo humano e animal, trata-se de um método de alto custo frente aos demais métodos de esterilização disponíveis, todavia, apresenta ampla utilização para tecidos destinados a transplantes, produção de fármacos e outros (KALIL & COSTA, 1994). Os raios ionizantes atuam diretamente no DNA, impedindo sua replicação, transcrição e tradução, inviabilizando a vida dos microorganismos (HAJI-SAEID, SAMPA & CHMIELEWSKI, 2007). Os raios podem ser do tipo beta e gama, provenientes do cobalto, e alfa e X, oriundos do tungstênio. Apresentam alta penetrabilidade nos artigos a serem esterilizados (MORIYA & MÓDENA, 2008).

Vale destacar que a energia eletromagnética derivada de cobalto, radiação gama, é a que se utiliza com maior frequência na esterilização de alimentos, cosméticos e derivados do sangue, a qual, não aquece o produto, podendo, assim, ser também aplicada a produtos biológicos como dos soros terapêuticos e algumas vacinas, que, na maioria das vezes, são susceptíveis a temperaturas relativamente elevadas. Além disso, a radiação gama, devido ao seu elevado poder de penetração, esteriliza os produtos após o envasamento e, inclusive, após ter sido acondicionado em embalagens habituais (GUIDOLIN et al, 1988), eliminando os riscos de contaminações frente ao processo de ampolamento dos medicamentos e fármacos, obedecendo assim os critérios da Farmacopéia Brasileira (2005).

4.5. Métodos de Fabricação

A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os seus procedimentos. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um amplo programa de sanitização e higiene. (ANVISA, 2009)

Prado Neto (2010), revela que a RDC 17/2010 classifica as operações de fabricação para produtos estéreis em duas categorias: Produtos esterilizados terminalmente; Parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente. Dessa forma é necessário ressaltar as seguintes exigências:

- Esterilidade de produtos acabados deve ser aprovada através da “validação do ciclo de esterilização ou por meio de simulação com meios de cultura dependendo de o produto ser esterilizado terminalmente ou fabricado assepticamente”;
- Cada produto deve ter o seu procedimento de teste de esterilidade validado e avaliado através dos métodos farmacopeicos;
- Podem-se destacar também as seguintes determinações (BRASIL, 2010a): Toda produção de medicamentos estéreis deve ser em áreas limpas, com entradas de pessoal e material realizada por meio de anticâmaras (antessalas);
- Operações realizadas para o preparo de materiais, como recipientes e tampa, envase e esterilização, devem ser em áreas separadas dentro da área limpa.

Conforme apresentado as áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais. Cada operação de fabricação requer uma condição ambiental apropriada, em condição operacional, para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos são esterilizados terminalmente e a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente. (ANVISA, 2009)

4.5.1. Produtos Esterilizados Terminalmente

Para produtos esterilizados terminalmente os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo grau D para ser alcançada uma baixa contagem microbiana e de partículas, adequadas para filtração e esterilização. Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana (ex. por ser altamente suscetível a crescimento microbiano, necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização, ou não é necessariamente processado em recipientes fechados), a preparação deve ser feita em ambiente classe C (figura 11). O envase dos produtos esterilizados terminalmente deve ser feito em um ambiente, no mínimo, classe C. Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente (ex. processo de envase lento, recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento), o envase deve ser realizado em ambiente classe A, circundado por uma área, no mínimo, classe C. O preparo de outros produtos estéreis, isto é, pomadas, cremes, suspensões e emulsões, assim como os enchimentos dos respectivos recipientes devem ser conduzidos, em geral, em ambiente de grau C, antes da esterilização final. (ANVISA, 2009)



Figura 11. Fluxo de produção de medicamentos esterilizados terminalmente. Fonte: (ICTQ, 2019)

4.5.2. Preparações Assépticas

Na Preparação Asséptica os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo classe D após a lavagem. O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente classe A circundado por um ambiente classe B. A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo pode ser realizada em uma área classe C. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente classe A circundado por um ambiente classe B. O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente classe A, circundado por um ambiente classe B. A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente classe A circundado por ambiente classe B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente classe B. A preparação e envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente classe A, circundado por ambiente classe B (figura 12), quando o produto é exposto e posteriormente filtrado (ANVISA, 2009).



Figura 12. Fluxo de preparações assépticas. Fonte: (CBS, 2019)

Antes que a produção de medicamentos seja iniciada, devem se tomar providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam

limpos e livres de qualquer matéria prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

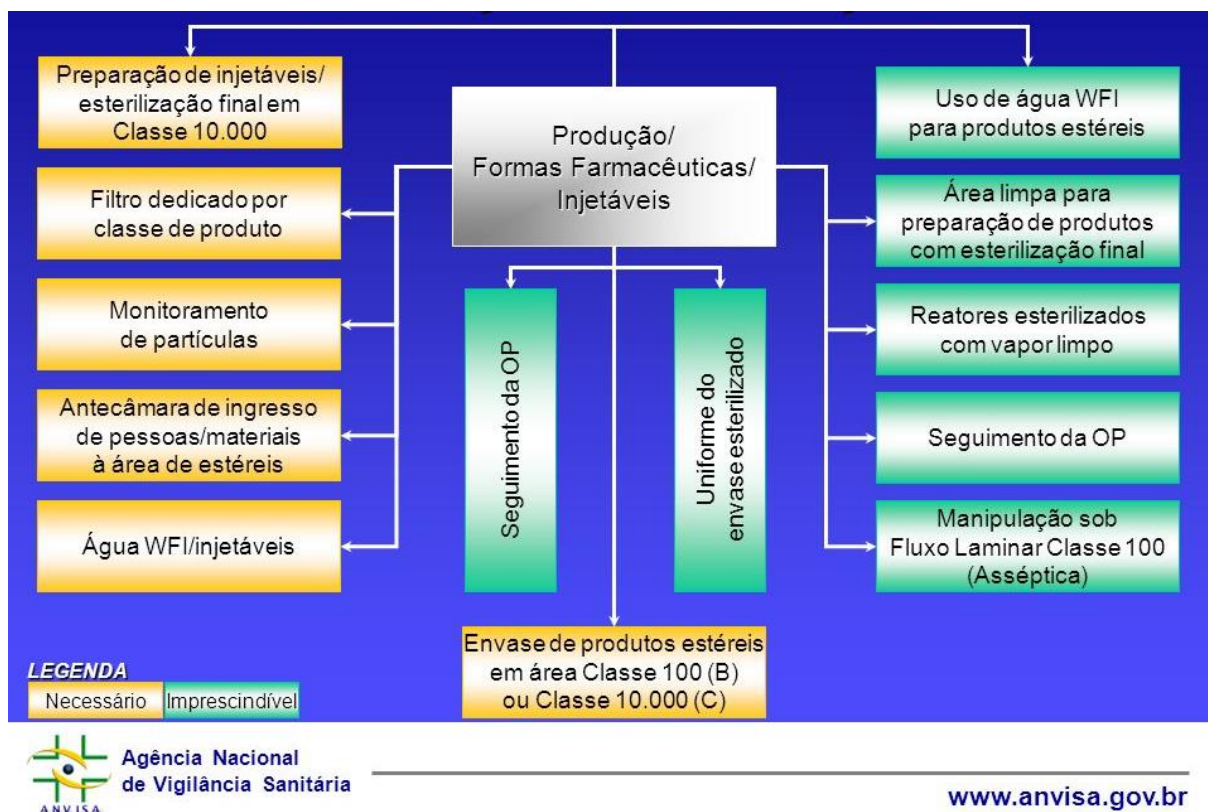


Figura 13. Esquema para preparação de injetáveis disponibilizado pela ANVISA.

Fonte: (BRANDAO, 2019)

4.6 Controle de Qualidade e Principais testes realizados na fabricação

As amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote, devendo ser dada atenção especial nas partes do lote que representam maior risco de contaminação.

Qualquer procedimento novo de fabricação deve ser validado para comprovação de sua eficácia. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos. (ANVISA, 2009)

4.6.1. Testes Físicos

4.6.1.1. Avaliador do desempenho do esterilizador

Fazem parte do equipamento e servem para apontar as condições internas da autoclave. Envolvem observação dos parâmetros apresentados pelo menos durante o processo. (Ministério da Saúde, 2001).

São eles: **termômetro** – para medir a temperatura, que deve estar no mínimo em 121°; **manômetro** – para medir a pressão, que deve estar no mínimo em 28 libras a vapor.

Esses instrumentos devem ser validados técnica e periodicamente e a leitura dos mesmos deve ser feita a cada 3 minutos, durante a fase de esterilização.

4.6.1.2. Qualificação Térmica empregando termopares

Servem para determinar o tempo de penetração do calor dentro dos pacotes e frascos.

Consiste de dois fios metálicos fundidos numa extremidade que informará a temperatura dentro do equipamento. Na outra extremidade, fora do equipamento, é feita a leitura da temperatura por meio de um registrador. (Ministério da Saúde, 2001)

É um método utilizado quando se dá a instalação ou após grandes reparos de autoclaves ou estufas.

4.6.1.3. Dosimetria de Radiação

Consiste na avaliação da quantidade de energia absorvida pelo material tratado. São utilizados dosímetros que indicam se a dose recebida foi compatível com o processo de esterilização. (Ministério da Saúde, 2001)

4.6.2. Testes Químicos

4.6.2.1. Indicadores Químicos

Servem para indicar imediatamente falhas no equipamento com relação à penetração do calor em estufas ou autoclaves, além de ajudar na identificação dos pacotes que foram esterilizados. (Ministério da Saúde, 2001)

Os testes químicos são tiras de papel impregnadas com tinta termocrômica que mudam de cor quando expostas à temperatura pelo tempo recomendado pelo fabricante. Devem ser utilizados dentro dos pacotes, em locais de difícil acesso à

penetração do vapor ou dificuldade de remoção do ar em autoclaves. Não devem ser utilizados como critério único de eficácia de esterilização, devendo ser associado ao teste biológico. Os indicadores externos são fitas autoadesivas utilizadas unicamente para diferenciar os pacotes processados dos não processados.

4.6.2.2. Teste de BOWIE & DICK

É um teste do sistema de remoção de ar do esterilizador. De acordo com a Associação Para o Avanço da Instrumentação Médica (AAMI); “o teste Bowie-Dick deve ser realizado todos os dias, antes da primeira carga processada, porque é um meio sensível e rápido de detecção de fugas de ar, remoção inadequada do ar, penetração inadequada do vapor e gases não condensáveis (por exemplo; ar ou gás de aditivos de caldeiras). A remoção insuficiente de ar em um esterilizador por remoção dinâmica de ar, especialmente no ciclo de pré-vácuo, pode prejudicar a esterilização e resultar em suprimentos não estéreis se isso não for detectado. (CHOBIN, 2016)

O teste Bowie-Dick deve ser realizado em esterilizadores por remoção dinâmica de ar no ciclo pré-vácuo, nos dias em que o esterilizador for utilizado e sempre antes da primeira carga processada. Se o esterilizador é usado continuamente, então, o teste deve ser realizado no mesmo horário todos os dias. (INFECTION CONTROL TODAY, 2016)

A finalidade deste teste é o monitoramento diário do sistema de pré vácuo em autoclaves a vapor com bomba de vácuo. Identifica a presença de ar no interior dos pacotes, causado por falhas durante o processo de remoção de ar ou na penetração eficaz do vapor, indicado pela mudança de cor do indicador químico, de azul para rosa. (CHOBIN, 2016)

Para uso deve-se colocar a folha/teste numa autoclave com a câmara vazia e correr um ciclo, conforme recomendação, 134°C durante 3 a 3,5 minutos. (INFECTION CONTROL TODAY, 2016)

4.6.3. Testes Biológicos

São os indicadores utilizados para o controle da esterilização. A frequência destes testes é semanal, apesar de ser recomendada sua realização diária. As etapas dos testes devem seguir essencialmente as orientações do fabricante. (Ministério da Saúde, 2001)

4.6.4. Teste de Esterilidade de Controle Biológico

São testes realizados em laboratório, diretamente no material processado, para que seja verificada a eficácia da esterilização.

Este tipo de teste exige pessoal habilitado, é bastante utilizado na ocorrência de surtos de infecção hospitalar, especialmente se a investigação epidemiológica sugerir uma fonte comum. (Ministério da Saúde, 2001)

4.6.5. Avaliação de Esterilizantes Químicos

Consiste em testes que utilizam diferentes diluições do germicida em relação à inibição de crescimento bacteriano. O microorganismo - teste será selecionado levando-se em consideração a indicação de uso do produto químico. Em caso de esterilização, é obrigatório a avaliação da ação sobre esporos. Os microorganismos envolvidos nos testes são: *Clostridium sporogenes* e *Bacillus subtilis*. A temperatura, a técnica, a composição do meio de cultura e outros detalhes são especificados no processo oficial e devem ser obedecidos para que os resultados sejam válidos. (Ministério da Saúde, 2001)

4.6.6. Controle de Esterilização por Radiações Ionizantes

É um método amplamente empregado na indústria, especialmente nas áreas de drogas, alimentos, transplantes e material de pronto uso. (Ministério da Saúde, 2001)

A qualificação funcional dos artigos deve garantir a manutenção das características de funcionalidade, biocompatibilidade e atoxicidade após o processo.

Os indicadores dosimétricos são distribuídos na carga para assegurar que a dose mínima determinada seja atingida em todas as dimensões do produto.

As instalações deverão ser qualificadas para o processo e todos os instrumentos de mensuração devem ser aferidos e calibrados regularmente.

4.6.7. Monitorização de Processos de Esterilização

De acordo com o Ministério da Saúde (2001), monitorar o processo requer etapas, são elas: Qualificação operacional no momento da instalação; Controle rotineiro do equipamento; Checagem da função do equipamento após consertos, reformas e grandes mudanças no tipo de carga e/ou embalagens.

Todos os procedimentos executados, bem como as condições dos ciclos, disposição das cargas, tipos de artigos e embalagens, devem fazer parte do relatório. (Ministério da Saúde, 2001)

O controle rotineiro das cargas e dos esterilizadores são de vital importância para a qualidade do processamento. Este controle é feito por: Meios mecânicos; Meios Químicos e Meios Biológicos.

4.6.8. Prazo de Validade da Esterilização

É consenso na literatura que o prazo de validade deve ser estabelecido por cada serviço, de acordo com as características do invólucro selecionado, do método de selagem das embalagens, do número e condição de manipulação dos pacotes antes do uso e das condições de estocagem.

O prazo de validade do processo de esterilização deve ser de acordo com as características do invólucro selecionado, do método de selagem das embalagens, do número e condições de manipulação dos pacotes antes do uso e das condições de estocagem.

As condições de estocagem são fundamentais para a validade do processo de esterilização, devendo ser em: setor fechado, janelas vedadas, ambiente limpo, com controle de temperatura e umidade por termohigrômetro e armários de fácil visualização para controle dos lotes.

4.6.9. Validação do Processo de Esterilização

Validar é constatar com experiências práticas e registradas se um processo de esterilização cumpre seu real objetivo. (Ministério da Saúde, 2001)

Na aquisição do equipamento, quem faz a validação é o fabricante acompanhado por um técnico especialista da instituição, onde será feita a verificação das condições do equipamento após a instalação, aferição de temperatura, pressão. Será verificada todas as condições do equipamento.

Também neste momento os testes com indicadores químicos e biológicos são realizados pelo responsável da Central de esterilização e assessorado pelo fabricante.

A programação de ciclos em esterilizadores digitados deverá ocorrer nesta fase de validação.

5. DISCUSSÃO

Entendemos por medicamento todo produto adquirido a partir de um fármaco e que tem por objetivo trazer benefícios a qualquer ser vivo. Para isso, o preparo de um medicamento é fundamental para que se atinja o objetivo principal que é o bem-estar do doente. O conhecimento e atenção às questões do cuidar e manipular qualquer que seja o medicamento, desde sua dosagem, uso e aplicação traz benefícios a toda a população.

Também existem fatores como os de esterilização que são fundamentais para a eficácia da produção dos medicamentos, cuja, descontaminação de equipamentos e materiais médicos envolve a destruição ou remoção de qualquer microorganismo a fim de prevenir a infecção de pacientes ou das pessoas que trabalham no ambiente hospitalar.

A esterilização permite a descontaminação de equipamentos e materiais através da completa eliminação ou destruição de todas as formas de vida microbiana viáveis, podendo ocorrer por meio de processos físicos ou químicos. Um dos processos físicos de esterilização mais utilizados e que fornece maior segurança é a esterilização a vapor e pode ser efetuada através de autoclaves verticais e horizontais. Nestes equipamentos, os microorganismos são destruídos pela ação combinada da temperatura, pressão e umidade que promovem a termocoagulação e a desnaturação das proteínas da estrutura genética celular.

Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco, em uma área separada, ou de forma a evitar contaminação. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento pode permanecer antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso. Estes limites de tempo devem ser baseados em dados de validação. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal. Deve ser assegurado que a

tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.

As tubulações utilizadas no transporte de água para injetáveis e purificada, ou qualquer outro tipo de água, devem ser limpas e sanitizadas, segundo procedimentos escritos que determinem os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos a manutenção e a calibração a intervalos preestabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos.

As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) claramente definidos e aprovados, em conformidade com o Relatório Técnico aprovado quando da concessão do registro junto ao órgão sanitário competente, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registrados. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado. Os controles em processo são, na maioria das vezes, realizados na área de produção.

De forma a minimizar o risco de danos graves a saúde devido à contaminação cruzada, instalações dedicadas e segregadas devem ser utilizadas para a produção de determinados medicamentos, tais como as preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos). A produção de certos produtos altamente ativos, tais como alguns antibióticos, certos hormônios e substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas.

O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como um dos últimos controles utilizados para assegurar a esterilidade do produto. A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização no caso dos produtos esterilizados terminalmente, e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados assepticamente. A documentação do lote e, no caso de processos assépticos, os registros de

monitoramento ambiental, devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade.

O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto. Os métodos farmacopéicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade. Para produtos injetáveis, a água para injetáveis e os produtos intermediários e terminados devem ser monitorados para endotoxinas, utilizando um método farmacopéico que tenha sido validado para cada tipo de produto. Para soluções parenterais de grande volume, tal monitoramento de água ou intermediários também deve ser feito, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado. Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e ações corretivas adotadas, quando necessário.

Na produção devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização. Os produtos de origem microbiológica com organismos vivos não podem ser produzidos ou envasados nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação do processo utilizando meios de cultura. A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto. O processo de simulação deve simular da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subsequentes. Devem ser consideradas na simulação as condições de pior caso.

Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e das medidas adotadas. As atividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas. O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microorganismos. A temperatura e a umidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados. A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitadas completamente quando estiver sendo realizado um trabalho asséptico.

Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efetuado de

tal modo que não se contaminem novamente. O tempo entre o início do preparo de uma determinada solução e sua esterilização ou filtração através de filtro de retenção de bactérias, deve ser o menor possível. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado. Todo gás destinado a auxiliar no processo de filtração ou envase de soluções deve passar através de filtro esterilizante. A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método que vai ser usado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas.

Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser filtradas, por filtros esterilizantes, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microorganismos. Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas, devem ser esterilizados e, sempre que possível, encaminhados para as áreas limpas através de esterilizadores dupla porta embutidos na parede. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.

O Prazo de Validade da Esterilização deve ser estabelecido de acordo com a especificidade do produto, materiais que se está manipulando e as condições de estocagem dos mesmos. Considera-se condições ideais de estocagem: setor fechado, janelas vedadas, ambiente limpo, com controle de temperatura e umidade por termohigrômetro e armários de fácil visualização para controle dos lotes. Tolerável para estocagem, sem condições ideais: setor fechado, com janelas fechadas ou teladas e ambiente limpo.

Na fase de Validação do Processo de Esterilização será feita pela verificação das condições do equipamento após instalação, aferição de temperatura, pressão, ou seja, as condições mecânicas do equipamento, uma vez que os equipamentos novos desprende de toda essa verificação. Em seguida os testes com indicadores químicos

e biológicos, realizados pelo responsável da Central de Esterilização e assessorado pelo fabricante, nas diferentes situações, para que sejam estabelecidos os critérios rotineiros da esterilização. A programação de ciclos em esterilizadores digitalizados deverá ocorrer na fase de validação.

Assim, é de essencial importância ressaltar que os farmacêuticos necessitam compreender a importância de seu papel na produção medicamentosa, bem como a complexidade do manuseio dos fármacos, do conhecimento de todas as ações de manipulação, etapas e processos de criação de um medicamento.

As etapas procedimentais são de suma importância e a não consideração e o desconhecimento ou descuido de uma pessoa ao exercer os processos de preparação pode ocasionar sérias complicações à vida e causar danos irreversíveis.

Com a utilização assistida dos medicamentos em qualquer tipo de tratamento por um profissional adequado, como o Farmacêutico, pode trazer benefícios relevantes a todos, uma vez que a sua prática integrada reduz os efeitos adversos importantes causados pelos medicamentos utilizados, desde sua produção ao seu manuseio hospitalar ou caseiro.

O olhar apurado em relação ao comprometimento com a dosagem, embalagem, tempo e locais onde esses medicamentos serão produzidos, armazenados, os cuidados com os equipamentos, o esclarecimento quanto aos tipos de materiais adequados em cada etapa nos sinalizam alertas de que precisamos explorar ainda mais todos os aspectos estudados e buscar meios para sanar os desafios aos quais o campo de trabalho do profissional farmacêutico nos oferece.

É de essencial importância ressaltar que profissionais farmacêuticos necessitam compreender a importância de nosso papel na produção de medicamentos, bem como a complexidade do manuseio, do conhecimento de todas as ações de manipulação, etapas e processos de seu delineamento.

6. CONCLUSÃO

O levantamento bibliográfico nos proporcionou reflexões em relação à fabricação de medicamentos estéreis, ou seja, os estudos acerca do assunto não estão totalmente explorados. Sendo assim, é necessário nos aprofundar nas questões que tratam do tema, uma vez que há constantemente vários avanços tecnológicos nas áreas limpas, locais de fabricação desses medicamentos.

Foi possível observar que esses medicamentos apresentam-se no mercado através de uma a variedade de formas farmacêuticas que são classificadas como estéreis. Podem ser líquidos ou sólidos, de volumes ou tamanhos variados, bem como apresentarem efeito local ou sistêmico, além de serem formas de apresentação variáveis.

Dessa forma, foi possível notar grandes avanços evoluções com relação ao processo de fabricação de medicamentos estéreis. No entanto, alguns quesitos dos cuidados dos equipamentos e dosagem de medicamentos precisam ser aprimorados, uma vez que ainda tem-se casos de infecções hospitalares além de ser um processo caro, o que inviabiliza partes do processo da produção de medicamentos estéreis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABURAHMA, M.H. and MAHMOUD, A.A., **Biodegradable ocular inserts for sustained delivery of brimonidine tartarate**: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 2011. 12(4): p. 1335-1347.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JUNIOR, Loyd V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ANVISA. **As Práticas para a Fabricação de medicamentos**: princípios fundamentais. 2009. Disponível em <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[24984-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[24984-2-0].PDF)>. Acesso em: 09 mar. 2019

ANVISA. **CONSULTA PÚBLICA Nº 50**: Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas.. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B18629-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

ANVISA. **RESOLUÇÃO RDC Nº 17**: Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 10 jun. 2019.

AZEVEDO, J. C.; CRUZ, Á. S.; PINTO, T. J. A. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** . V. 42, ed. 2, 2006.

BARBOSA, L. S., SARTORI, M. R. K. **Métodos de esterilização de artigos hospitalares efetivos contra micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido**. *Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba*, ano 5, v. 1, p. 170-184, [s/d].

BRANDÃO, Antonio Celso. **Inspeção em Indústria Farmacêutica**: FIOCRUZ. Disponível em: <<https://slideplayer.com.br/slide/386012/>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

BRANGE, J. and LANGKJAER, L., **Chemical stability of insulin**. 3. Influence of excipients, formulation, and pH. *Acta Pharm Nord.* , 1992. 4(3): p. 149-158.

BRIME, B., FRUTOS, P., BRINGAS, P., et al., **Comparative pharmacokinetics and safety of a novel lyophilized amphotericin B lecithin-based oil–water microemulsion and amphotericin B deoxycholate in animal models.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. 52(1): p. 103–109.

CECIERJ. **Uso Racional de Medicamentos:** Vias de Administração. Disponível em: <https://extensao.cecierj.edu.br/material_didatico/sau2203/pdfs/aula03.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2019.

CHOBIN, Nancy. **USANDO TESTE DE BOWIE & DICK CORRETAMENTE.** 2016. Disponível em: <<http://nascecme.com.br/usando-teste-de-bowie-dick-corretamente/>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

CLAYTON, B.D.; STOCK, Y.N.; COOPER, S.E. **Farmacologia na prática de Enfermagem.** 15ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

CLOUZEAU, C., GODEFROY, D., RIANCHO, L., et al., **Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro.** Molecular Vision, 2012. 18: p. 851-863.

COLLINS, C. H., et. al. **Desinfectants: their use and evaluation of effectiveness.** Academic Press, 1981.

COUTO, Marcelo. **Diversidade na Técnica de Esterilização.** 2014. Disponível em: <<http://nascecme.com.br/2014/wp-content/uploads/2014/07/10-17-esterizacao.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

CRÉMIEUX, A. e FLEURETTE, J. **Methods of testing disinfectants.** In: BLOCK, S. S. Disinfection, sterilization and preservation, 3. ed. Philadelphia, Lea e Febiger. Cap.7, 1983, p.918-945.

DE SOUZA, N.C. **Uma aplicação do custeio baseado em atividades na central de materiais esterilizados de hospitais.** Revista Multiface. V. 1, ed.. 2, p. 56-66, 2007.

DEMARZO D. **A evolução dos esterilizadores a baixa temperatura: plasma de peróxido de hidrogênio.** [periódico na Internet]. 2006 Abr [citado 2010 Out 18]; 26: 32 - 38. Disponível em: . Acesso em: 17 julho 2012.

DIVYA DEWANGAN, P.K.S., **Nanosized emulsions as a drug carrier for ocular drug delivery**: a review. Journal of Innovative trends in Pharmaceutical Sciences, 2001. 2(2): p. 59-75.

EMA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, "**Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use**", 2002.

FARIA, M.R.; MILAGRES, A.M.M.; AZZOLINI, V.; NASCIMENTO, L.C.; CHAVASCO, J.K. **Avaliação da esterilização de canetas de alta rotação e cabos de bisturi pelo formaldeído a temperatura de 37°C**. Revista da Universidade de Alfenas. V.4, p. 21-24, 1998.

FARMACOPEIA BRASILEIRA - ANVISA. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccb0741>. Acesso em: 09 jun. 2019.

Farmacopeia Portuguesa VIII. Lisboa: **Infarmed** - Ministério da Saúde, 2005.

FCFRP-USP, Julieta Ueta. **FORMAS FARMACÊUTICAS**. 2016. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4312198/mod_resource/content/9/FORMAS%20FARMACEUTICAS%20aula%20atual.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2019.

FERRAZ, Humberto G.. **FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: FCF - USP**. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3588666/mod_resource/content/1/Texto%20OFFLM.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2019. Fundação

FRIBURGO **FILTROS. IMAGEM FILTROS**. Disponível em: <https://www.friburgofiltros.com.br/elementos_filtrantes.html>. Acesso em: 04 maio 2019

GUIDOLIN, Rosalvo et al. **ESTERILIZAÇÃO DE SOROS E VACINAS POR RADIAÇÃO GAMA DE COBALTO**. Revista Saúde Pública, São Paulo, v. 2, n. 22, p.113-117, jan. 1988. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/asset/s/rsp/v22n2/07.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2019.

HAJI-SAEID M, SAMPA MHO, CHMIELEWSKI AG. 2007. **Radiation treatment for sterilization of packaging materials**. Radiat Phys Chem 76: 1535-1541.

HOGAN, M.J., **The preparation and sterilization of ophtalmic solutions**. M.D. San Francisco, 1949. 71(6): p. 3.

INARAJA, M.T., CASTRO, I., and MARTÍNEZ, M.J., **Formas farmacéuticas estéreis: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral**. Farmacia Hospitalaria - SEFH, 2002.

INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P., **Vademecum** - DCI em português.

INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P., **Prontuário terapêutico** - 10. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., 2011.

INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P., **RCM - Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão**. 2010

INFECTION CONTROL TODAY. **USANDO TESTE DE BOWIE & DICK CORRETAMENTE**. 2016. Disponível em: <<http://nascecme.com.br/usando-teste-de-bowie-dick-corretamente/>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

JORGE, A. O. C. **Princípios de biossegurança em odontologia**. Revista biociência, Taubaté, v.8, n.1, p.7-17, 2002.

KALIL, E. M., COSTA, A. J. F. **Desinfecção e Esterilização**. ACTA ORTOPEDIA BRASILEIRA, ano 2, v. 4, 1994.

KOSTENBAUER, H. B. **Physical factors influencing the activity of antimicrobial agents**. In: BLOCK, S. S. Disinfection, sterilization and preservation. 2. ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1977, p.912-932.

KUWAHARA, T., ASANAMI, S., TAMURA, T., et al., **Effects of pH and osmolality on phlebotic of infusion for peripheral parenteral nutrition**. The Journal of Toxicology Sciences, 1998. 23(1): p. 77-85.

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H., and KANIG, J., **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Fundação Calouste Gulbenkian. 2001. p.1047-1049, 1077, 1081-1143.

LETRARI, J.; LIMA, H. O. S.; VANIN, M. **Esterilização térmica e parâmetros de morte microbiana do *Bacillus tearothermophilus* ATCC 7953**. IV ENTEC e II WORKSHOP da UTFPR. Campus Campo Mourão- PR, Brasil, 2006.

LIMA, Maria de Fatima. **Formação em Preparação e Administração de Medicamentos**. Lisboa - Portugal: Farmácia Marques - Formação Continua, 2008. Disponível em: <http://www.farmaciamarques.com/lmgs/content/page_87/formacao%20em%20administracao%20de%20medicamentos.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2019.

MARTÍNEZ-TUTOR, M.J., **Estabilidad y preparacion de mezclas totales para nutrición parenteral**. Farmacia Hospitalaria - SEFH, 1995. 19(4): p. 229-232.

MASTROENI, M.F. **Biossegurança aplicada a laboratórios e serviços de saúde**. Ed. Atheneu. São Paulo, p.160-161, 2004.

Ministério da Saúde. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar, "**Manual da Farmácia Hospitalar**", Portugal, 2005.

Ministério da Saúde. **Orientações Gerais para a Central de Esterilização**. Brasília: Secretaria de Assistência à Saúde, 2001.

MORIYA, T., MÓDENA, J. L. P. **ASSEPSIA E ANTISSEPSIA: TÉCNICAS DE ESTERILIZAÇÃO**. Simpósio: FUNDAMENTOS EM CLÍNICA CIRÚRGICA - 1ª Parte. Medicina, Ribeirão Preto, ano 3, v. 41, p. 265-73, 2008.

MOZACHI, N. **O hospital: Manual do ambiente hospitalar**. Curitiba: Os autores, 2007. 816p.

NOGUEIRA PRISTA, L., and MORGADO, R., **Tecnologia farmacêutica I**. Fundação Calouste Gulbenkian. Vol. 7ª Edição. 2008. p.150-152

NOGUEIRA PRISTA, L., CORREIA ALVES, A., MORGADO, R., **Tecnologia farmacêutica III**. Fundação Calouste Gulbenkian. Vol. 7ª edição. 2008. p.1596-1628, 1662-1664, 1671, 1680, 1685, 1807, 1905-1917, 1977- 1986.

OPPERMANN, C. M.: **Manual de biossegurança para serviços de saúde**. Porto Alegre:PMPA/SMS/CGVS, 80p. 2003.

PELCZAR JR, M. J., CHAN, E.C.,KRIEG, N. R. **Microbiologia conceitos e aplicações**. Makron Books. São Paulo. V. 1, ed. 2, p. 64-65; 194-195, 1996.

PENNE, E.L., VISSER, L., DORPEL, M.A.V.D., et al., **Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice**. *Kidney International*, 2009. 76(6): p. 665-672.

POTTER, PA; PERRY, AG. **Fundamentos de enfermagem**. Rio de janeiro: Guanabara koogan, 7ª. Ed. 2009.

PUNTIS, J. W. L. ; WILKINS, K. M. ; BALL , P. A., et al., **Hazards of parenteral treatment: do particles count? Archives of Disease in Childhood**, 1992. 67(12): p. 1475-1477.

ROBINSON, J., FERNANDO, R., SUN WAI, W.Y., et al., **Chemical stability of bupivacaine, lidocaine and epinephrine in pH-adjusted solutions**. *Anaesthesia.*, 2000. 55(9): p. 853-858.

RUSSEL GONNERING, H.F.E., DIANE L. VAN HORN, WILLIAM DURANT, **The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium**. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1978. 18(4): p. 373-390.

RUTALA, W. A. **Disinfection, sterilization and waste disposal**. In: WENZEL, R. P. *Presentation and control of nosocomial infections*. Baltimore: Williams e Wilkins, cap. 18, p. 257-267, p.344- 345, 1987.

SALIH, M.R.M., BAHARI, M., and ABD, A.Y., **Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients**. *Nutrition Journal*, 2010. 9(1): p. 71.

SANTOS, Dayane. **Controle de Endotoxina na indústria Farmacêutica – Análise dos Métodos In Vivo e In Vitro**. 2017. 43 f. Tese (Doutorado) - Curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/26200/2/dayane_santos.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2019.

TAVEIRA, Clarice Cunha; GUIMARÃES, Ringo Star Fernandes. **Fundamentos de Farmacologia**. Brasília - Df: Nt Editora, 2014. Disponível em: <https://avant.grupont.com.br/dirVirtualLMS/portais/livros/pdfs_demo/Fundamentos_de_Farmacologia_demo.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2019

TERRA, Bruno Henrique. **MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO**. Disponível em: <http://www.teuto.com.br/arquivos/qualidade-e-pesquisa/METODOS_DE_ESTERILIZACAO.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2019.

TRABULSI, L. R., ALTERTHUM, F., GOMPERTZ, O. F., CANDEIAS, J. A. N. **Microbiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.

WALKER, S.E., CHARBONNEAU, L.F., LAW, S., et al., **Stability of azacitidine in sterile water for injection**. Can J Hosp Pharm., 2012. 65(5): p. 352-359.

ZANON, U. e NEVES, J. **A importância médico social das infecções hospitalares**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina. V.14, p. 119, 1987.



**UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ANEXO 7**



DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE DE CONTEÚDO

Declaro ter atualizado do conteúdo do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado e que cumprimos as determinações da banca examinadora na versão final entregue do Trabalho de Conclusão de Curso. Esta cópia preenchida e assinada deverá ser entregue no prazo determinado pelo professor da disciplina de TCC anexada à cópia digitalizada da versão final do trabalho, no Moodle da disciplina.

Nome do Orientador: Marcelo Guimarães DRT: 1127025

Assinatura: Marcelo Guimarães Data: 12/06/2019

Nome do Aluno: Giovanna Simonetti Domeniceli Matrícula: 31404677

Assinatura: Giovanna Simonetti Domeniceli Data: 12/06/2019

Título final do trabalho Produção de Medicamentos Estereis: Formas Farmacêuticas, Processos e Boas Práticas de Fabricação.