

*Artigo original*

## **Investigação de queixa técnica de azitromicina pó para suspensão oral distribuída pelo Sistema Único de Saúde**

### *Investigation of technical complaint of azitromycin powder for oral suspension distributed by Unique Health System*

**Fernanda Fernandes Farias<sup>1</sup>; Valéria Adriana Pereira Martins<sup>1</sup>; Eliana Della Coletta Yudice<sup>11</sup>; Luz Marina Trujillo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto Adolfo Lutz. Centro de Medicamentos Cosméticos e Saneantes. Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos; <sup>11</sup>Instituto Adolfo Lutz. Centro de Laboratório Regional de Santo André VIII. Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil.

---

### **RESUMO**

A azitromicina é um antimicrobiano de amplo espectro, indicada no tratamento de infecções do trato respiratório, da pele e tecidos moles, e de infecções sexualmente transmissíveis. O Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz recebe amostras de medicamentos colhidas pela Vigilância Sanitária para avaliação da sua qualidade. O objetivo deste trabalho foi descrever os resultados analíticos de cinco lotes diferentes de azitromicina 200mg/5mL, pó para suspensão oral, do mesmo fabricante, distribuídos pela rede pública e recebidos pelo IAL no período de 2016 a 2017. Com o intuito de responder às queixas técnicas relativas à presença de grumos no pó e na suspensão, considerou-se relevante para a investigação os ensaios de aspecto, determinação de peso, pH e reprodução de uso. Os lotes apresentaram resultados em conformidade com a especificação farmacopeica para os ensaios de determinação de peso e pH. Porém esses mesmos lotes, com exceção de um, apresentaram não conformidade para aspecto e reprodução de uso. A não conformidade foi demonstrada pela presença de grumos e pelo volume total aspirado abaixo do especificado. Assim, em 22 dos 43 frascos analisados, não foi possível a extração das três doses referentes ao tratamento completo do medicamento, comprometendo a eficácia. O tratamento antimicrobiano inadequado pode causar desenvolvimento de resistência bacteriana e agravamento do estado de saúde do paciente. Estes resultados demonstram a importância das ações de vigilância sanitária para o monitoramento da qualidade dos medicamentos distribuídos na rede pública, a fim de garantir que a população receba produtos confiáveis.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antimicrobiano. Controle de qualidade. Vigilância Sanitária.

**ABSTRACT**

Azithromycin is a broad-spectrum antimicrobial, indicated for treatment of respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, and sexually transmitted infections. The Núcleo de Ensaio Físicos e Químicos em Medicamentos of the Adolfo Lutz Institute receives samples of medicines collected by the Sanitary Surveillance to be evaluated for their quality. The objective of this study was to describe the analytical results of five different batches of azithromycin 200mg/5mL, powder for oral suspension, from the same manufacturer, distributed by the public health system and received by IAL from 2016 to 2017. In order to answer the technical complaints regarding the presence of lumps in the powder and in the suspension, it was considered relevant for the research the aspect tests, determination of weight, pH and reproduction of use. The batches presented results in conformity with the pharmacopoeial specification for weight determination and pH tests. However these same batches, but one, presented non-compliance for appearance and reproduction of use. The non-compliance was demonstrated by the presence of lumps and by the total volume aspirated below the specified. Thus, in 22 of the 43 bottles analyzed, it was not possible to extract the three doses referring to the complete treatment of the drug, compromising its efficacy. Inappropriate antimicrobial treatment may cause bacterial resistance development and worsen the patient's state of health. These results demonstrate the importance of sanitary surveillance activities for monitoring the quality of medicines distributed in the public health system, ensuring that the population receives reliable products.

**KEYWORDS:** Antimicrobial. Quality control. Health Surveillance.

**INTRODUÇÃO**

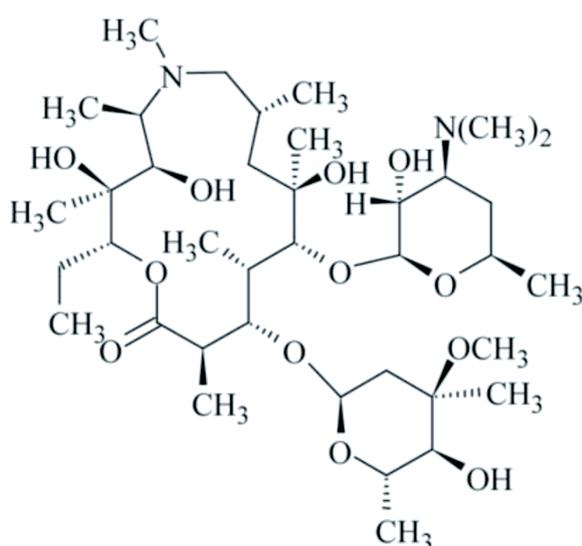
O Núcleo de Ensaio Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) do Instituto Adolfo Lutz (IAL), Laboratório Central de Saúde Pública do estado de São Paulo, recebe amostras de medicamentos colhidas pela Vigilância Sanitária para serem avaliadas quanto ao cumprimento dos requisitos de qualidade, conforme a Lei Nº 6.360 de 23 de setembro de 1976.<sup>1</sup> Essas amostras podem ser advindas de

programas para monitoramento da qualidade, ou devido a denúncias ou queixas de pacientes e profissionais da saúde. Além das análises fiscais, o NFQM realiza também análises de orientação em amostras oriundas de processos judiciais. Em ambas as solicitações de análise, fiscal ou orientação, o NFQM sempre prioriza os ensaios físicos e químicos relevantes para responder às queixas técnicas.

O medicamento objeto deste estudo é um pó para suspensão oral 200 mg/5 mL, constituído da mistura de azitromicina com agentes aromatizantes, suspensores, tampões e edulcorantes.

A azitromicina  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$  (Figura 1) é um antimicrobiano de amplo espectro pertencente à classe dos azalídeos, derivados da classe dos macrolídeos. Por rearranjo estrutural da molécula de eritromicina foi possível a produção de azitromicina, com a inserção de um átomo de nitrogênio ligado a um grupo metil na 9ª posição do anel macrolídeo.<sup>2</sup>

Essas modificações resultaram em uma molécula com melhores características farmacológicas, originando um antimicrobiano com espectro de atividade contra organismos gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma hominis* e com elevada penetração no tecido respiratório. Além disso, a reorganização estrutural colaborou para o tempo de meia-vida mais prolongado, melhor estabilidade em meio ácido e melhor difusão tecidual.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Estrutura molecular da azitromicina

A azitromicina possui grande variedade de indicações, como no tratamento de infecções do trato respiratório inferior e superior, incluindo sinusite, faringite ou amigdalite, infecções da pele e tecidos moles, otite média e aguda, além de agir em infecções provenientes de doenças sexualmente transmissíveis. Seu mecanismo de ação inclui a inibição da síntese proteica bacteriana mediante sua ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, o que impede a tradução do RNA mensageiro e consequentemente a síntese proteica.<sup>4</sup>

A azitromicina administrada oralmente é amplamente distribuída pelo organismo com biodisponibilidade de 37%, e picos de concentração após duas a três horas. Sua farmacocinética permite que o intervalo de dose seja diário e o tratamento de apenas três dias. No entanto, sua biodisponibilidade pode ser reduzida em até 50%, se administrada concomitantemente com refeições e antiácidos.<sup>3</sup>

Para que o efeito do antimicrobiano seja eficiente, deve ser considerado o hospedeiro e agente patogênico. O uso racional desta classe de medicamentos está baseada no conhecimento dos conceitos de colonização, contaminação e infecção, noções de microbiologia clínica, coleta de culturas, microbiota habitual do corpo humano, mecanismos de ação, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais dos antimicrobianos.<sup>5</sup>

A posologia inadequada também pode afetar o tratamento. Baixas doses, intervalos irregulares ou administração de medicamentos com desvios de qualidade podem afetar a resposta ao tratamento e induzir maior risco de resistência pela pressão seletiva a outras bactérias não envolvidas na infecção.<sup>5</sup>

Atualmente a azitromicina como produto acabado encontra-se no mercado brasileiro nas formas farmacêuticas de suspensão oral, pó para suspensão oral, comprimido revestido, cápsulas, pó liofilizado para solução injetável, sendo comercializado na rede privada ou distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS),<sup>6</sup> com exigência da retenção de receita médica.

A introdução da azitromicina no SUS tem devida importância pelo curto período de tratamento, fazendo com que a sua aderência seja maior, reduzindo custos de desperdícios para o sistema. Este medicamento pertence ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica do SUS tanto na apresentação de comprimido 500mg quanto pó para suspensão oral 40mg/ml (ou 200mg/5mL). Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013 que torna os Estados, o Distrito Federal e os Municípios responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos.<sup>7</sup>

Segundo a Farmacopeia Brasileira,<sup>8</sup> a azitromicina como matéria-prima se constitui de pó cristalino branco, pouco solúvel em água, solúvel em clorofórmio, facilmente solúvel em etanol e metanol, pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e ligeiramente solúvel em soluções ácidas.

A suspensão oral é uma forma farmacêutica que possui elevada importância na terapêutica, pois permite que fármacos hidrofóbicos, como a azitromicina, sejam administrados sob a forma líquida. Diferentemente das formas farmacêuticas sólidas, as líquidas são de fácil

deglutição, sendo preferíveis para pacientes idosos e pediátricos.<sup>9</sup> Como excipientes da formulação são utilizados edulcorantes que corrigem o sabor desagradável do fármaco, facilitando a adesão ao tratamento.<sup>10</sup>

Os pós para soluções e suspensões orais são preparações multidoses, constituídas por partículas de diferentes granulometrias. Em sua fabricação os componentes da mistura em pó são passados através de peneira para remover grumos e agregados de partículas. Aqueles que contenham distribuição estreita de tamanho de partícula são transferidos para um misturador e segue-se ao processo produtivo.<sup>11</sup>

Em períodos distintos entre março de 2016 a janeiro 2017, cinco (05) lotes diferentes de azitromicina, na forma de pó para suspensão oral, foram coletadas pela Vigilância Sanitária e enviadas ao NFQM com queixas técnicas relacionadas à presença de grumos tanto no pó quanto na suspensão.

O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar criticamente os resultados dos ensaios analíticos definidos para responder à solicitação da vigilância sanitária.

## METODOLOGIA

Cinco lotes distintos do produto azitromicina 200 mg/5 mL, pó para suspensão oral, do mesmo fabricante, distribuídos pela rede pública, foram colhidos em processos de análises fiscais, para responder às queixas técnicas enunciadas por profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) relativas à presença de grumos dificultando a administração oral das doses. As coletas foram realizadas em períodos distintos entre março de 2016 e janeiro de 2017, quatro em triplicata e uma em

amostra única (Tabela 1). Esta última atendeu a lei federal nº 6437/ 1977 (art 27, parágrafo 1º) que define que a análise fiscal em amostra única deve ser feita na presença do detentor ou do representante legal da empresa, e do perito indicado por ela.<sup>12</sup>

Foram selecionados e priorizados em função da queixa técnica os ensaios de aspecto, determinação de peso, pH e reprodução de uso, como objetivo da investigação.

A análise do aspecto foi realizada por inspeção visual avaliando-se os conteúdos de cada frasco do lote comparando-os com as características do medicamento descritas pelo fabricante em bula do profissional de saúde. Considerando a forma farmacêutica pó para suspensão oral, procedeu-se o ensaio em duas etapas: antes da reconstituição e após a reconstituição.

Para a reconstituição do produto seguiu-se a orientação da bula: agitar vigorosamente o frasco fechado para desprender o pó do fundo do frasco; adicionar água filtrada até a marca indicada no frasco, uma única vez; colocar a tampa interna no frasco; e, agitar vigorosamente durante um minuto, para

obtenção de uma suspensão homogênea. Segundo a bula, as características do medicamento antes da reconstituição são: pó branco a esbranquiçado; odor de tutti frutti. E após reconstituição: suspensão viscosa de cor levemente creme.

Para o ensaio de determinação de peso, utilizou-se a metodologia conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010.<sup>8</sup> Pesou-se em balança Mettler Toledo modelo AL204 e registrou-se a massa dos frascos lacrados e identificados, retirou-se o conteúdo de cada um deles, lavou-se com água e secou-se em estufa a 60°C. Pesou-se novamente, quando secos, e registrou-se a massa dos frascos vazios. A diferença de peso refere-se ao conteúdo individual de cada frasco. Realizou-se, então, o cálculo do peso médio para cada lote recebido. A especificação para a determinação de peso de pós para reconstituição (uso oral) é de  $\pm 10,0\%$  em relação ao peso médio determinado, podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite de variação, em relação ao peso médio, porém, nenhuma unidade pode apresentar peso acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

**Tabela 1.** Número de unidades amostrais de azitromicina 200 mg/5mL, pó para suspensão, e ensaios realizados para avaliação de cada lote, ESP, 2016-2017.

Lote	Recebimento no IAL	Quantidade recebida	Ensaio realizado	Unidades para Reprodução de uso
1	mar/16	15 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V12, A11, E11
2	mar/16	15 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V13, A13, E13
3	jan/17	12 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V10, A10, E10
4	nov/17	10 frascos por lacre	Descrição, Aspecto, Variação de Peso, pH, Reprodução de Uso	V8, A8, E8
5	abr/16	26 frascos lacre único	Descrição, Aspecto	NA

Legenda: na coluna Unidades para Reprodução de uso, V: volume total aspirado, A: aspiração, E: expiração, NA: não aplicável

Para a verificação do pH do produto já reconstituído, utilizou-se a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010. Foi utilizado o pHmetro Quimis, modelo Q-400M1. A variação de pH permitida é de 8,5 a 11,0.<sup>8</sup>

O ensaio de reprodução de uso representa o modo de preparo do medicamento para administração pelo profissional de saúde e/ou utilização pelo paciente. A referência desse ensaio foi a bula do medicamento, no item “Posologia e modo de usar” para o preparo da suspensão. Este ensaio (volume total aspirado corresponde às doses, aspiração e expiração) não está descrito em compêndio oficial e utilizou-se a bula como referência por corresponder ao procedimento descrito para orientar o consumidor a usar o medicamento corretamente, de modo a garantir a sua administração oral adequada e a ação farmacológica esperada. O ensaio foi realizado estritamente de acordo com os dizeres da bula e por analistas distintos para respeitar a diversidade do usuário do medicamento.

A apresentação do medicamento em estudo é frasco contendo 600 mg de azitromicina na

forma farmacêutica de pó para a preparação de 15 mL de suspensão, portanto cada dose de 5mL deverá conter 200 mg do fármaco. Para a verificação da reprodução das três doses de 5 mL, procedeu-se o ensaio em três etapas: volume total aspirado correspondente a três doses (soma de três doses medidas individualmente), aspiração e expiração do conteúdo de cada dose. Para todos estes testes foi utilizada a seringa dosadora que é distribuída juntamente com o medicamento.

## RESULTADOS

Considerando a especificação do produto de pó branco a esbranquiçado, dos cinco lotes avaliados quanto ao aspecto, antes da reconstituição, foi observada uma mistura de pó fino branco e grumos de cor creme, para os conteúdos de todos os frascos analisados individualmente (Figura 2-A). Alguns apresentaram grumos maiores que outros, mas em todos os frascos foi possível observar claramente a diversidade de granulometria entre os pós, sendo que os grumos de cor creme sempre se apresentaram em quantidade inferior ao pó branco.



**Figura 2.** A- Aspecto do pó antes da reconstituição. B-Aspecto da suspensão

Considerando a especificação do produto de suspensão viscosa de cor levemente creme, após a reconstituição da suspensão, o medicamento se apresentou como uma suspensão viscosa, não homogênea, de cor creme, para os conteúdos de todos os frascos analisados de todos os lotes (Figura 2-B).

O ensaio de pH foi realizado em quatro lotes, excluindo-se a amostra fiscal única, para a qual foram avaliados somente os ensaios de descrição da amostra e aspecto. Os resultados apresentados para o ensaio de pH dos lotes nº 1, 2, 3 e 4 foram respectivamente: 8,92; 10,24; 9,86 e 9,57 todos dentro do critério de aceitação de 8,5 a 11,0, conforme Farmacopeia Brasileira 5ed.

Os resultados do ensaio de determinação de peso podem ser vistos na Tabela 2. Estes se apresentaram conforme especificação de variação máxima de  $\pm 10,0\%$  do peso médio determinado. Em produtos acondicionados em recipientes para doses múltiplas, este ensaio permite verificar a homogeneidade no envase.

No ensaio de reprodução de uso foi utilizada a seringa dosadora fornecida junto com o medicamento para verificar aspiração, expiração e o volume total aspirado correspondente às três doses (Figura 3).

No primeiro lote, dentre os 12 frascos analisados, um formou grumos a ponto de impedir a aspiração do medicamento e consequente medição de seu volume; para os demais, a aspiração e expiração foram regulares. O volume total aspirado para sete unidades foi abaixo do volume total indicado de 15 mL, para a obtenção das três doses. Este lote apresentou resultado insatisfatório para este ensaio.

No lote nº 2 foram avaliados 13 frascos, dentre eles três frascos continham volume total aspirado abaixo do especificado em bula. Foi observada aspiração irregular para dez unidades e na expiração observou-se irregularidade em cinco frascos. Essa irregularidade está relacionada à presença dos grumos que obstruíram a seringa, sendo necessária a aplicação de força para executar a aspiração e a expiração. A amostra também apresentou resultado insatisfatório para este ensaio.

Para o lote nº 3 foram submetidos ao ensaio de reprodução de uso 10 frascos. Os resultados para o volume total aspirado permaneceram dentro da especificação de 15 mL e verificou-se regularidade na aspiração e expiração de todos os frascos-amostra apresentando resultado satisfatório para este ensaio.

**Tabela 2.** Resultado do ensaio de determinação de peso

Determinação de peso					
Lote	Peso médio(g)	Variação máxima (%)	Variação mínima (%)	Número de replicatas	Resultado
1	15,56	+2,21	-2,76	10	Satisfatório
2	15,41	+4,31	-1,67	10	Satisfatório
3	15,31	+3,05	-2,92	10	Satisfatório
4	15,63	+4,06	-2,27	10	Satisfatório

No lote nº 4 foram avaliados oito frascos, os quais apresentaram aspiração e expiração regular para todas as unidades. Entretanto, para determinação de volume, um frasco estava abaixo da especificação de 15 mL, considerando-se a amostra insatisfatória para o ensaio.

Após a análise desses produtos verificou-se que não foi possível extrair as três doses (referente ao tratamento completo) para 22 frascos, dentre 43 analisados, quer por obstrução da seringa dosadora em razão dos grumos, quer por volume total inferior ao especificado. Apenas o lote nº 3 se mostrou satisfatório para as três etapas do ensaio de reprodução de uso.

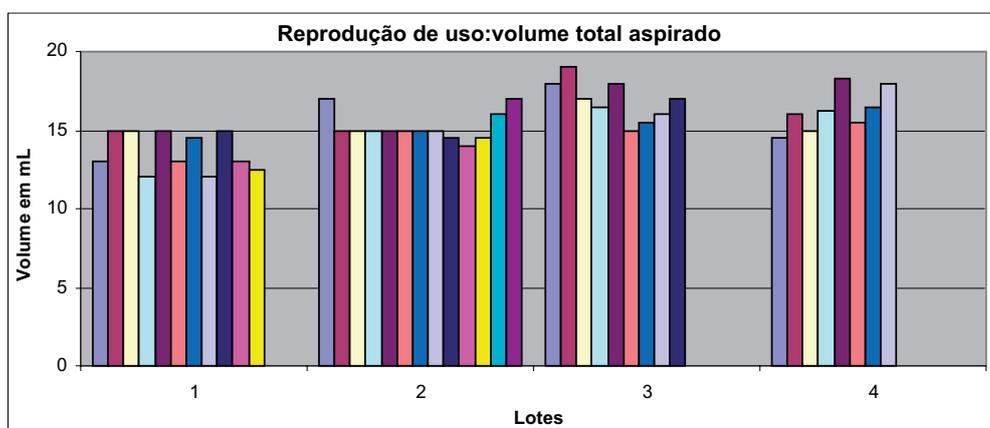
## DISCUSSÃO

A Vigilância Sanitária usualmente tem dificuldade de coletar os lotes com o mesmo número de unidades amostrais. Muitas vezes, o número de unidades do produto, disponível nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), ou outro local de coleta que demandou a queixa técnica, não é suficiente para que seja dividido em três lacres diferentes (amostra em triplicata), o que justifica a necessidade da coleta em amostra única. Além disso, a

quantidade de unidades amostrais pelo seu quantitativo reduzido pode impossibilitar a execução de um número maior de ensaios físicos e químicos, ressaltando a importância da condução daqueles que são específicos para responder à queixa técnica.

As suspensões são formulações já bastante conceituadas e possuem características bem definidas. Nas suspensões, o fármaco suspenso não deve sedimentar-se rapidamente, mantendo estabilidade do sistema com pequena ou nula separação de camadas. Entretanto, pode ocorrer sedimentação rápida, mas com fácil ressuspensão quando submetido a agitação. Portanto, não ocorre compactação.<sup>13</sup>

Além disso, a suspensão não deve ser muito viscosa, para que não dificulte sua saída do recipiente. As partículas dispersas devem ser pequenas e uniformes em tamanho. Deve ser química, biológica e fisicamente estável durante a sua vida útil. Considera-se também como requisito importante cor, odor, sabor e aspecto, cujas características propiciam aceitabilidade pelos pacientes. Portanto, a suspensão deve permitir ao consumidor o uso de doses uniformes, iguais e terapeuticamente ativas, com propriedades organolépticas agradáveis.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Azitromicina 200 mg/5ml, pó para suspensão – volume total aspirado por frasco e lote obtidos no ensaio de reprodução de uso.

O aspecto é o quesito evidente para o paciente avaliar a qualidade do produto, e alterado pode levar à rejeição na utilização do medicamento.<sup>14</sup> A não adesão ao tratamento pode acarretar diversos problemas de saúde pública como resistência bacteriana devido ao tratamento inadequado com doses subterapêuticas; a não homogeneidade do produto pode acarretar falha terapêutica com a administração de doses diferentes; poderá haver desperdício de dinheiro público com estoque de medicamentos não aceitos pelos usuários e a ser recolhido pelo SUS; além de gastos públicos com internações e outros procedimentos para o restabelecimento da saúde.<sup>15</sup>

Uma vez que o aspecto da suspensão de azitromicina não corresponde ao de sua especificação para o uso pretendido de administração por via oral, outras investigações, como exames microbiológicos, são consideradas secundárias, pois já houve comprometimento de sua função primária.

Para que uma infecção seja devidamente combatida, é necessária a escolha correta do antimicrobiano e que sejam respeitados a dose, o intervalo de dose e o período de tratamento. É necessário também que todas as características físico-químicas do antimicrobiano nas diversas preparações farmacêuticas estejam dentro de parâmetros especificados por compêndios oficiais.<sup>16</sup>

Em análises do NFQM, Markman et al.<sup>17</sup> verificaram a estabilidade e o desempenho *in vitro* de suspensões extemporâneas de amoxicilina de medicamentos genéricos, similares e referência. Foi evidenciado nesse estudo que um dos sete medicamentos testados apresentou falhas na performance

da suspensão devido a possíveis problemas farmacotécnicos da formulação.

Em outro estudo, de 2018, foi demonstrada a detecção de desvios graves de qualidade em medicamentos decorrentes de erros farmacotécnicos, além da ausência de ensaios mínimos de controle de qualidade nos produtos.<sup>18</sup>

Estudos como estes expõem os problemas de qualidade encontrados em medicamentos. Um antimicrobiano não conforme, compromete a eficácia do tratamento farmacológico, possibilita o desenvolvimento de resistência bacteriana pela redução da dose administrada em níveis subterapêuticos, além de acarretar prejuízo aos pacientes e à Saúde Pública.

No caso das amostras analisadas, no ensaio de reprodução de uso é possível observar que os critérios de qualidade não foram atendidos, já que em três lotes analisados o usuário teria dificuldades de utilizar o medicamento, seja por não conseguir aspirar ou expirar o medicamento, ou pela terceira dose não atingir o volume necessário de 5mL. Além disso, os cinco lotes do produto foram considerados insatisfatórios pelo aspecto antes e após reconstituição por não serem as que o próprio fabricante descreve em bula.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, (OMS) o uso excessivo e inadequado de antibióticos é a principal causa de resistência antimicrobiana. Em um relatório de janeiro de 2019 o Global Antimicrobial Surveillance System (*GLASS*) confirma uma ocorrência generalizada de resistência aos antibióticos entre 500 mil pessoas com suspeita de infecção bacteriana em 22 países.<sup>19</sup> Preocupada com este problema

de Saúde Pública mundial, a OMS lançou em junho de 2019 uma campanha chamada *Aware*, que classifica os antibióticos em três grupos e especifica quais antibióticos devem ser usados para as infecções mais comuns e graves; quais devem estar disponíveis em todos os momentos no sistema de saúde; e aqueles que devem ser usados com parcimônia ou preservados e usados apenas como último recurso.<sup>20</sup>

Sendo assim, este estudo reforça a necessidade do monitoramento da qualidade dos medicamentos distribuídos na rede pública, atividade conjunta do IAL e órgãos de Vigilância Sanitária, em sua esfera municipal, estadual e federal, visando o recolhimento dos medicamentos que não atendam aos critérios de qualidade e evitando que estes cheguem aos pacientes.

## CONCLUSÃO

As ações de vigilância sanitária são essenciais para o monitoramento da qualidade dos medicamentos consumidos pela população. Neste contexto, o NFQM exerce um papel fundamental por meio da realização de análises fiscais, fornecendo subsídios para a tomada de decisão dos órgãos reguladores, garantindo que a população receba medicamentos de qualidade.

A boa qualidade do medicamento oferecido à população contribui para reduzir complicações em Saúde Pública, seja pelo uso adequado e/ou eficácia dos medicamentos. O cumprimento dos requisitos de qualidade, tais como aspecto, doses e concentração, é essencial para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, problema mundialmente preocupante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lei N 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União (Brasília). 1976 Set 24.
2. Breier AR, Garcia CV, Oppe TP, Steppe M, Schapoval EES. Microbiological assay for azithromycin in pharmaceutical Formulations. J. Pharm. Biomed. Anal. 2002; 29(5):957-61.
3. Marcolino FMADA, Ferracini NW, Gobbato LH, Rios Hernandez MA. Estudo comparativo e aberto sobre a eficácia e a tolerabilidade da azitromicina\*vs amoxicilina em rinossinusites agudas em adultos. RBM rev. bras. med. 1999; 56(4):294-8.
4. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím. Nova. 2010; 33(3):667-79.
5. Mota LM, Vilar FC, Dias LB, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2010; 43(2):164-72.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. Brasília (DF). Bulário Eletrônico. Azitromicina. 2013. [acesso em 22 maio 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
7. Portaria N 1555 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União (Brasília). 2013 jul 31.

8. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. v.2, Brasília: Anvisa, 2010.
9. Ansel, HC, Popovich NG, Alen Jr LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. Premier; 2000.
10. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia Farmacêutica. 5. ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
11. World Health Organization-WHO [projeto de discussão na internet]. International Pharmacopeia Monograph on Liquid Preparations for oral use. 2007 [acesso em 10 jun 2018]. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS07\\_191\\_rev1monoOralliquidsOct07.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS07_191_rev1monoOralliquidsOct07.pdf)
12. Lei N 6.437 de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União (Brasília). 1997 Ago 24.
13. Sakuda TM. Influência de agentes suspensores e edulcorantes na suspensão de estearato de ertromicina [dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 1985.
14. Yano HM, Markman BEO, Eserian JK, Lombardo M, Trujillo LM, Martins VAP. Alterações no aspecto e odor de medicamentos: indicativos de desvio de qualidade. Bol Inst Adolfo Lutz. 2014; 24(1):13-5.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. Brasília (DF). Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2016. [acesso em 20 abril 2018]. Disponível em: [http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/manuais/Diretriz\\_para\\_o\\_Uso\\_Racional\\_de\\_ATB.pdf](http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/manuais/Diretriz_para_o_Uso_Racional_de_ATB.pdf)
16. Esmerino LA, Pereira AV, Adamowicz T, Borges DM, Talacimon EA, Schelesky ME. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde. 2004; 10(1): 53-60.
17. Markman BEO, Graco FM, Meihuey EW, Martins VAP, Rosa PCP. Verificação da estabilidade e do desempenho *in vitro* de suspensões extemporâneas de amoxicilina de medicamentos genéricos, similares e referência. BEPA. 2017;14(161):1-15.
18. Farias FF, Yano HM, Yudice EDC, Guilherme MP, Martins VAP, Trujillo LM et al. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia. 2018;6(3):22-7.
19. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS [boletim na internet]. Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo. [acesso em 17 out. 2019]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5592:novos-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5592:novos-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812)
20. Organização das Nações Unidas – ONU Brasil [boletim na internet]. OMS lança estratégia para combater resistência de bactérias a antibióticos. [acesso em 20 out. 2019]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-lanca-estrategia-para-combater-resistencia-de-bacterias-a-antibioticos/>

---

**Correspondência/Correspondence to:**  
Fernanda Fernandes Farias  
E-MAIL: [farmaferranda@gmail.com](mailto:farmaferranda@gmail.com)