

Monitoramento da qualidade de contraceptivos hormonais distribuídos pela SES-São Paulo, no período de 2007 a 2010

Monitoring the quality of hormonal contraceptives distributed by the State Secretary of Health of São Paulo during the period comprised between 2007 to 2010

Blanca E. O. Markman; Fernanda F. Farias; Maria R. W. Koschtschak; Roberta F. Magnelli; Elizabeth M. Wu

Seção de Antibióticos do Serviço de Medicamentos. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

No âmbito da assistência farmacêutica está a distribuição e a verificação da qualidade dos medicamentos. Segundo reporta a literatura, o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking latino-americano no uso de pílulas, no qual o acesso aos contraceptivos foi significativo com a instituição do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (Paism). Em 2007, a Secretária de Estado da Saúde de São Paulo implantou o Programa de Monitoramento da Qualidade de Contraceptivos, que avalia os medicamentos adquiridos e distribuídos Secretaria de Saúde. Este estudo visa demonstrar, por meio dos resultados obtidos, a qualidade desses contraceptivos. Os ensaios realizados seguiram os compêndios oficiais e as especificações dos fabricantes. Foram coletados dados de 154 amostras de contraceptivos, das quais 71% apresentaram resultados satisfatórios e 29% insatisfatórios. Esses achados desencadearam ações dos órgãos reguladores em tempo oportuno, como interdição cautelar e recolhimento dos lotes nos âmbitos estadual e nacional, quando pertinente, evidenciando a contribuição do monitoramento para a garantia de eficácia e segurança no uso desses medicamentos. Os desvios de qualidade inicialmente encontrados foram superados em análises de lotes posteriores. O monitoramento contínuo da qualidade serve de parâmetro para a aquisição de novos lotes. Tais achados também subsidiam a Agência Nacional de Vigilância Sanitária no saneamento do mercado farmacêutico brasileiro, a fim de evitar riscos sanitários, promovendo uma ação política e social de apoio ao controle voluntário da reprodução.

PALAVRA-CHAVES: Anticoncepcionais. Desvios de qualidade. Formas farmacêuticas.

ABSTRACT

The distribution and quality assurance of medicines are under Pharmaceutical Care responsibility. The prevalence of oral contraceptives in Brazil is the third highest in Latin America, where access to contraceptives have increased significantly since the establishment of the Program of Assistance Health Care for Women². In 2007 the State Secretary of Health Department implemented the Quality Monitoring of Contraceptives purchased and distributed by this Department. This study aims to demonstrate, through the results achieved, the quality of these contraceptives. The tests performed followed the official codes and manufacturers' specifications. 154 samples of contraceptives were analyzed, showing, 71% of samples as satisfactory and 29% as unsatisfactory. The quality deviations found initially were overcome in subsequent batch analysis. Continuous monitoring of quality is necessary in the acquisition of new lots. These results subsidize the National Agency of Sanitary Surveillance in the sanitation of the Brazilian pharmaceutical market in order to prevent health hazards, promoting a political and social support action on the voluntary regulation of reproduction.

KEYWORDS: Contraceptives. Quality monitoring. Dosage forms.

INTRODUÇÃO

A distribuição de medicamentos, assim como a verificação de qualidade, é uma das atividades da assistência farmacêutica (AF). A Política Nacional de Medicamentos (PNM), aprovada em 1998, traz como diretrizes a adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename); a regulação sanitária de medicamentos; a reorientação da assistência farmacêutica com descentralização da gestão; a promoção do uso racional de medicamentos; o desenvolvimento científico e tecnológico; a promoção da produção de medicamentos; a garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos; e o desenvolvimento e capacitação de recursos humanos envolvidos com a AF.^{1,2}

Os métodos contraceptivos são definidos como o uso de medicamentos ou recursos que impedem a gravidez, classificados como naturais ou comportamentais, hormonais, intrauterinos, de barreira ou definitivos.³ Os contraceptivos hormonais constam da Rename e os de uso oral são os mais utilizados e possuem uma ampla variação (monofásica, bifásica, trifásica, minipílulas, mensal e pós-coito), enquanto os anticoncepcionais hormonais injetáveis podem ser de uso mensal ou trimestral.³

De acordo com dados do Comitê Científico do Centro Latinoamericano Salud y Mujer (Celsam), os países que mais fazem uso de pílulas na América Latina são Uruguai, seguido do Chile e do Brasil.

Estima-se que existem mais de 100 milhões de mulheres no mundo que utilizam contraceptivos orais como uma forma de planejamento familiar.⁴

Diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de avaliar a relação do uso de anticoncepcionais, sejam orais ou injetáveis, com a incidência de câncer de mama.⁵ Os resultados não foram consensuais a respeito, sendo o mais aconselhável os exames periódicos de prevenção, com a realização de testes genéticos para indivíduos que suspeitam de alterações nos genes ou possuam familiares próximos com tal neoplasia maligna.⁶ Existem evidências de que anticoncepcionais podem alterar a libido da paciente que o utiliza. Além disso, eles também podem estar relacionados a problemas circulatórios, como é o caso de portadoras de cardiopatia que, ao utilizarem contraceptivo hormonal, apresentaram aumento do risco de evento cardiovascular,⁷ assim como foi observado leve aumento da pressão arterial em mulheres que utilizavam anticoncepcionais que continham estrógeno.⁸ No entanto, alguns anticoncepcionais podem apresentar benefícios sobre outros, devendo sempre a escolha do método ser personalizada em função do perfil de condições de saúde, momento de vida e preferências da mulher. Para tanto, recomenda-se a realização de consulta com médico ou profissional de saúde habilitado.⁹

No Brasil, o acesso e o uso dos contraceptivos apresentaram números significativos, em 1983, com a instituição do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (Paism) pelo Ministério da Saúde. Desde então o uso vem se ampliando, tornando-se pioneiro no cenário mundial ao propor o atendimento integral à saúde reprodutiva

das mulheres. O Paism constituiu-se também na primeira vez em que o Estado brasileiro implantou um programa que inclui planejamento familiar dentre suas ações, ou seja, contemplava o controle da reprodução.¹⁰ Com a Constituinte de 1988, a responsabilidade pela promoção do acesso ao planejamento familiar foi atribuída às funções do Estado.¹¹

Com o aumento da demanda dos contraceptivos no Paism surgiu a necessidade de um programa mais específico para monitorar a qualidade dos contraceptivos distribuídos. Assim, em 2007 a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) implantou o Programa de Monitoramento da Qualidade de Contraceptivos adquiridos e distribuídos pela SES-SP. Os contraceptivos hormonais são encaminhados à Fundação para o Remédio Popular (Furp/SES-SP), onde são armazenados em condições ideais de temperatura e umidade. As amostras são coletadas pelos serviços de vigilância sanitária em triplicata para análise fiscal, conforme define o Código Sanitário. Compete à autoridade sanitária realizar de forma programada a colheita de amostra. Para efeito de análise fiscal, essa amostra deve ser realizada mediante a lavratura do termo de colheita, dividida em três invólucros, invioláveis e conservados adequadamente, de forma a assegurar a sua autenticidade e características originais, nas suas diferentes apresentações farmacêuticas, sejam medicamentos genéricos, similares ou de referência, e encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD/SES-SP).

Embora não exista até o momento método anticoncepcional ideal, absolutamente eficaz e desprovido de riscos ou efeitos indesejáveis, a verificação da

qualidade dos contraceptivos adquiridos para distribuição e dispensação é um dos requisitos fundamentais na garantia da eficácia terapêutica e segurança de uso, sendo de extrema importância para diminuir a possibilidade de riscos de gravidez.⁹

Neste estudo foram avaliados os resultados das análises dos medicamentos (contraceptivos injetáveis e de uso oral) que fazem parte do Paism, sendo eles: acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, enantato de noretisterona + valerato de estradiol, levonorgestrel + etinilestradiol e levonorgestrel.

OBJETIVO

Este estudo, no âmbito da AF, visa avaliar a qualidade dos contraceptivos adquiridos pela SES-SP e distribuídos pelo Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher, subsidiando as ações sanitárias dos órgãos reguladores, quando da constatação de desvios de qualidade, evidenciando a importância do monitoramento da qualidade na contribuição com a eficácia e segurança de uso.

MATERIAIS E MÉTODOS

São descritos os resultados de 154 amostras de anticoncepcionais hormonais colhidas pelos serviços de vigilância sanitária em triplicata para análises físicas e encaminhadas à Seção de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz para verificação da qualidade, no período de 2007 a 2010. Essas amostras estão representadas pelas seguintes apresentações farmacêuticas: 102 amostras de uso oral, das quais 99 constituídas de comprimidos e 3 de drágeas; e 52 amostras de uso injetável, sendo 9 suspensões injetáveis, 42 soluções injetáveis

e 1 suspensão aquosa injetável.

Os métodos de análise empregados nos ensaios foram realizados conforme descritos para:

- Ensaios de análises de rótulo conforme a legislação vigente (Resolução RDC 333, 19 de novembro de 2003).¹²
- Ensaios gerais: peso médio, variação de peso e uniformidade de conteúdo, desenvolvidos segundo descrito na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, de 1988.¹³
- Ensaio de volume médio para injetáveis, realizado de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, de 1988.¹³
- Ensaio de dissolução e aspecto de acordo com o método registrado pelo fabricante na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa/MS).
- Determinação do teor e identificação do princípio ativo, ensaio-limite, por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme descrito nos compêndios oficiais ou pelo método do fabricante. Foram realizadas adequações e otimizações de algumas metodologias, quando os resultados dos cromatogramas obtidos não atendiam aos parâmetros estabelecidos nos testes de adequação de sistema cromatográfico de cada método.

Com os resultados das análises realizadas, foram elaborados gráficos que ilustram a proporção encontrada nas diferentes formas farmacêuticas de uso oral e injetável; frequência dos fármacos analisados e distribuídos pelo programa; porcentagem de análises satisfatórias e insatisfatórias;

frequência de ensaios físico-químicos insatisfatórios; e porcentagem das inconformidades das formas farmacêuticas injetáveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram recebidas pela Seção de Antibióticos do IAL 162 amostras, encaminhadas pelos serviços de vigilância sanitária provenientes do Programa de Monitoramento da Qualidade de Contraceptivos. No entanto, 8 foram canceladas ou devolvidas por motivos técnicos, resultando em 154 amostras analisadas, as quais estão distribuídas nas diferentes formas farmacêuticas, conforme Figura 1. Nela observa-se que o programa adquire maior quantidade de anticoncepcional oral, por ser de fácil administração, favorecendo a adesão das mulheres ao tratamento.

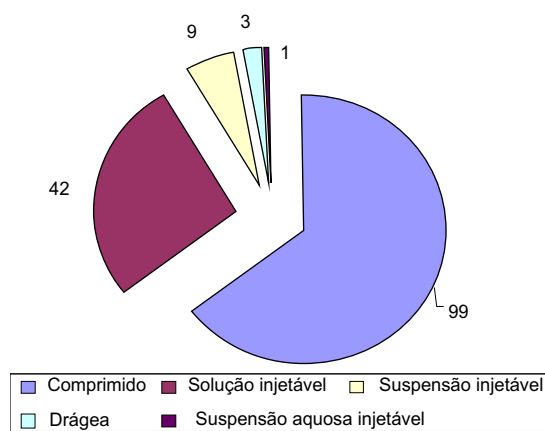


Figura 1. Apresentações farmacêuticas de anticoncepcionais analisados e distribuídos no Paism pela SES-SP, no período de 2007 a 2010.

Na Figura 2 estão representadas as classes de fármacos anticoncepcionais adquiridas pela SES-SP e encaminhadas para análise. As amostras mais frequentemente analisadas foram as constituídas de fármacos na forma associada, que

possuem na formulação hormônios sintéticos progestagênicos e estrogênicos, como são os casos dolevonorgestrel + etinilestradiol (89), na forma de comprimidos, e do enantato de noretisterona + valerato de estradiol (37). Em seguida estão os fármacos que contêm apenas progesterona: noretisterona (9), acetato de medroxiprogesterona (17), na forma injetável, e por duas amostras de contraceptivos de emergência, as chamadas “pílulas do dia seguinte”, constituídas de levonorgestrel.

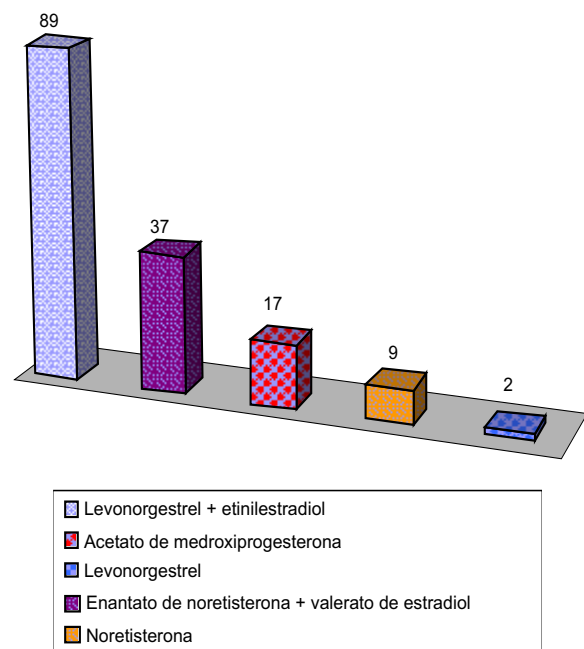


Figura 2. Frequência de fármacos anticoncepcionais analisados e distribuídos pelo Paism, no período de 2007 a 2010.

Conforme apresentado na Figura 3, das 154 amostras analisadas 71% deram resultados satisfatórios para todos os ensaios e 29%, resultados insatisfatórios. Entre esses últimos, 1% pertencia às análises de rotulagem e 28% às análises físico-químicas.

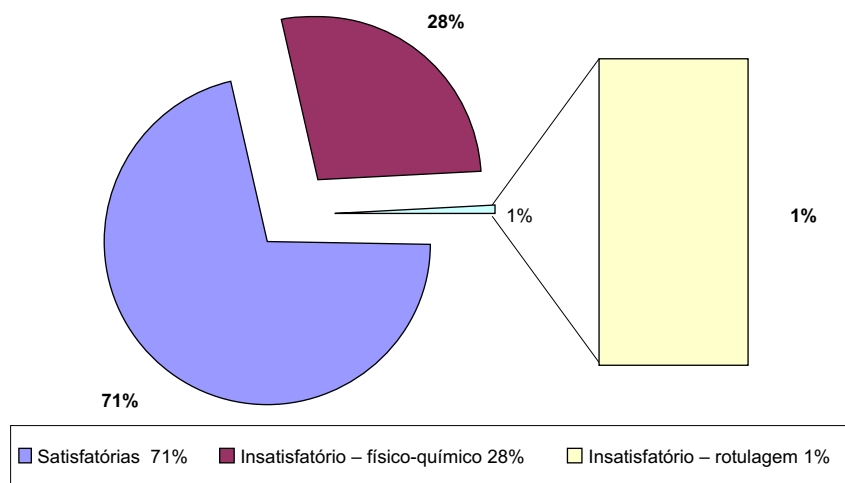


Figura 3. Porcentagem de fármacos anticoncepcionais analisados com resultados satisfatórios e insatisfatórios e, destes, a porcentagem dos ensaios físico-químicos e de rotulagem no Paism, no período de 2007 a 2010.

Todas as amostras consideradas insatisfatórias no ensaio de análise de rotulagem eram de suspensões injetáveis de acetato de medroxiprogesterona. O motivo para sua reprovação é o desacordo com o Regulamento Técnico sobre Rotulagem de Medicamentos, Resolução RDC nº 333, uma vez que a embalagem primária não continha a denominação genérica da substância ativa nem o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).¹²

Entre todas as apresentações farmacêuticas dos anticoncepcionais hormonais analisados no período de 2007 a 2010, os desvios de qualidade encontrados com maior frequência foram para os anticoncepcionais de uso injetável, apresentando as irregularidades nos ensaios de volume, seguido do aspecto. Para os anticoncepcionais de uso oral os resultados insatisfatórios foram para os ensaios de dissolução e de teor, ilustrados na Figura 4.

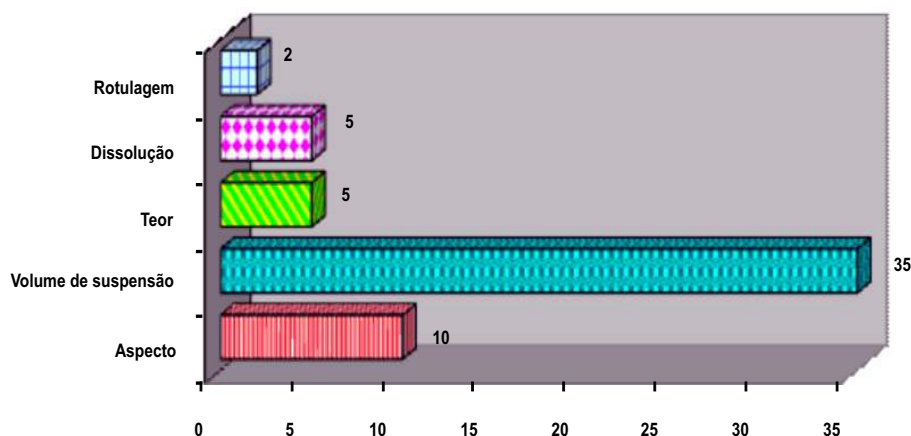


Figura 4. Frequência dos tipos de ensaios físico-químicos com resultados insatisfatórios nos anticoncepcionais analisados, no período de 2007 a 2010.

Os fármacos que apresentaram resultados insatisfatórios para aspecto foram suspensões injetáveis de acetato de medroxiprogesterona e comprimidos de noretisterona. O aspecto heterogêneo de suspensões injetáveis pode estar relacionado a uma formulação inadequada devido à falta de qualidade dos excipientes ou falhas na farmacotécnica do produto. Como consequência, ocasionaram presença de grumos que mesmo após agitação não solubilizavam, levando a problemas na aspiração e extrusão do contraceptivo na aplicação. Nessas condições, quando possível a aplicação, pode provocar necrose muscular, além do comprometimento na dose terapêutica do fármaco, com consequente prejuízo da atividade anticoncepcional.¹⁵

Os resultados insatisfatórios dos ensaios de volume¹⁶ aconteceram nas formulações injetáveis de suspensões de acetato de medroxiprogesterona e soluções de enantato de noretisterona + valerato de estradiol. Os volumes determinados eram inferiores ao estabelecido na especificação do fabricante, implicando a administração de subdoses terapêuticas do fármaco, podendo comprometer a atividade anticoncepcional para o tempo previamente estipulado.¹⁷

No ensaio de volume, 35 amostras apresentaram desvio de qualidade. No caso das suspensões injetáveis o problema do volume está relacionado ao aspecto heterogêneo das suspensões. No caso das soluções injetáveis da associação de enantato de noretisterona + valerato de estradiol, o problema detectado está relacionado ao fato de o volume determinado ser menor do que a especificação. Segundo os compêndios oficiais, para um volume declarado de 1 ml na ampola o

volume a ser determinado deve estar entre 1,15 ml e 1,18 ml, de maneira que seja garantida a aplicação correta da dose terapêutica. Algumas dessas amostras de acetato de medroxiprogesterona também apresentaram resultado de teor inferior à especificação, provavelmente pela falta de uniformidade da suspensão, ocasionando variabilidade na tomada de ensaio quando realizada a determinação do teor.¹⁵

Os parâmetros que apresentaram resultados não conformes na forma farmacêutica de comprimidos foram os de aspecto e de dissolução. Assim, os comprimidos de noretisterona com laudo insatisfatório para aspecto apresentavam coloração rosa, com pequenas pontuações mais escuras na sua superfície. Isso indica problemas na farmacotécnica do produto, possivelmente por má distribuição do corante, uma reação de aglutinação deste com o princípio ativo ou, ainda, falta de homogeneidade na mistura entre os excipientes e o princípio ativo.¹⁸ Para o registro de um medicamento na Avisa/MS existem vários requisitos, entre eles a especificação e o método de análise, sendo este último não indicativo de estabilidade do fármaco, ou seja, não é possível analisar uma suposta degradação do fármaco. Dessa maneira, a determinação dos ensaios de teor e identificação do fármaco nesses comprimidos teve resultados satisfatórios.¹⁴

O ensaio de dissolução determina a porcentagem do princípio ativo liberado no meio de dissolução em função do tempo, quando o mesmo é submetido a condições experimentais específicas. É uma ferramenta muito importante na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento quanto no

controle de qualidade do produto acabado de formas farmacêuticas sólidas. Os resultados insatisfatórios no ensaio de dissolução encontrados para os comprimidos de levonorgestrel + etinilestradiol indicam a falta de qualidade do produto, devido a fatores envolvidos no processo produtivo. Isso pode acarretar problemas em relação à biodisponibilidade, por afetar muitas vezes a velocidade de dissolução do fármaco, comprometendo a magnitude de sua absorção, de modo a causar um efeito direto sobre a atividade farmacológica e riscos sanitários na ação contraceptiva.^{19,20}

Neste estudo, apesar das formas farmacêuticas de uso oral serem mais frequentes na distribuição e nas análises (99 amostras), observou-se que as irregularidades representaram apenas 10% do total das amostras analisadas. Por outro lado, das 52 amostras injetáveis analisadas, 55% apresentaram não conformidades nos ensaios realizados, sendo que em algumas delas foi encontrado mais de um ensaio com resultado insatisfatório. O número e o tipo de ensaios insatisfatórios em porcentagem das formas farmacêuticas injetáveis podem ser visualizados na Figura 5.

Diante dos resultados insatisfatórios dos anticoncepcionais adquiridos e distribuídos

pela SES-SP, esses medicamentos foram interditados cautelarmente pelos serviços de vigilância sanitária. Análises de contraprova foram requisitadas pelos fabricantes, conforme o parágrafo 1º do Artigo 27 da lei federal 6.437/77. Após confirmação da inconformidade mediante a execução das análises de contraprova, ações sanitárias foram tomadas pelos órgãos reguladores, como o Centro de Vigilância Sanitária (CVS/CCD/SES-SP), os serviços de vigilância sanitária locais e a Agência de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Anvisa/MS), que promoveram o recolhimento desses lotes nos territórios sob sua respectiva responsabilidade.

A aquisição de fármacos para os diversos programas que atendem aos órgãos públicos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) é realizada por meio de licitação pública, na qual podem concorrer todos os fabricantes, mesmo os que tiveram lotes de contraceptivos recolhidos pela Anvisa, mas que passaram por novas inspeções e promoveram correções na formulação desses produtos. O monitoramento contínuo desenvolvido pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo permitiu identificar a melhoria da qualidade de contraceptivos produzidos e adquiridos após interdições anteriores.

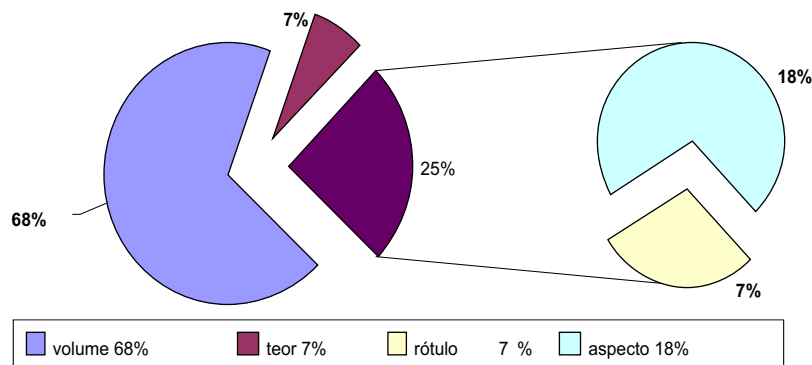


Figura 5. Porcentagem das inconformidades das formas farmacêuticas injetáveis detectadas em 52 amostras analisadas.

Nossos resultados não puderam ser confrontados com outros trabalhos semelhantes, pois não foram encontrados na literatura estudos relativos à avaliação da qualidade de anticoncepcionais hormonais procedentes do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher. De tal forma que este trabalho pode se tornar uma das primeiras referências em monitoramento de programas relacionados à saúde da mulher.

A contribuição laboratorial por meio das ações de verificação da qualidade dos anticoncepcionais proporcionou informações para que essas formulações fossem aprimoradas, bem como viabilizou a adequação de embalagens primárias nas suspensões injetáveis que apresentavam problemas, fato constatado nas análises de novos lotes do mesmo produto.

A implantação do Programa de Monitoramento da Qualidade de Contraceptivos visa garantir a qualidade dos contraceptivos e das demandas emergentes, como a pílula do dia seguinte,²² que são distribuídos por meio do Paism, com vistas à promoção da melhoria das condições de vida e saúde das mulheres mediante a garantia de direitos legalmente constituídos, estimulando ainda a implantação e implementação da assistência em planejamento familiar. Dessa maneira, as mulheres podem ter uma vida sexual segura e

satisfatória, tendo a capacidade de reproduzir e a liberdade de decidir quando e quantas vezes devem fazê-lo.²³

CONCLUSÕES

Ao se avaliar os resultados analíticos dos medicamentos contraceptivos adquiridos e distribuídos pela SES-SP, verificou-se que foi significativa a porcentagem de desvios de qualidade encontrados (um total 28% dos contraceptivos analisados), o que poderia significar riscos sanitários ao planejamento familiar, caso não fossem identificados e corrigidos. Também foi constatado que em determinados medicamentos os desvios de qualidade foram superados em análises de lotes posteriores. No entanto, como a aquisição é contínua, estes podem ser de novos fabricantes ou dos fabricantes cujos produtos já apresentaram desvios de qualidade, fatos que exigem contínuo monitoramento da qualidade, antes da sua distribuição.

Os resultados de não conformidade encontrados nesses medicamentos também subsidiam os órgãos reguladores, como a Anvisa, no sentido de promover o saneamento do mercado farmacêutico brasileiro, a fim de evitar riscos sanitários, como a gravidez indesejada, promovendo uma ação política e social no controle da reprodução.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos [portaria na internet]. [acesso em 19 maio 2011]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria_3916_98.pdf.
2. Oliveira LCF, Assis AMM, Barboni RA. Assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da política nacional de medicamentos à atenção básica à saúde. *Rev Ciência & Saúde Coletiva* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 02 dez 2010]; 15(3): 3561-3567. Disponível em: http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=2552.
3. Hayashi AML, Nogueira VO. Escolha de métodos contraceptivos de um grupo de planejamento familiar em uma UBS de Guarulhos. *Rev Saúde Coletiva*. 2007;4(16):120-3.
4. Peyman N, Hidarnia A, Ghofranipour F, Kazemnezhad A, Oakley D, Khodae G. et al. Self-efficacy: does it predict the effectiveness of contraceptive use in iranian women? *La Revue de Sante de la Mediterranee orientale*. 2009;15(5):1254-61.
5. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Barros AJD. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(1):32-8.
6. Maluf MFM, Mori LJ, Barros ACSD. Planejamento familiar em mulheres de alto risco de câncer de mama. *Rev Bras Cancerologia*. 2008;54(4):359-65.
7. Ávila WS, Grinberg M, Melo NR, Aristodemo PJ, Pileggi F. Uso de contraceptivos em portadoras de cardiopatia. *Arq Bras. Cardiol.*, 1996;66(4):205-211.
8. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;15(10):1063-8.
9. Santos Júnior JD, Miranda CAT. Métodos contraceptivos. In: Ministério da Saúde. *Saúde do adolescente: competências e habilidades*. Brasília: MS; 2008. p.231-41. (Série B. Textos Básicos da Saúde).
10. Osis MJMD. Paism: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil. *Cad Saúde Pública*. [periódico na internet]. 1998 [acesso em 14 out 2010];14(1):25-32. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=s0102311x1998000500011&script=sci_arttext&tlng=ptpt.
11. Figueiredo, R. Contracepção de emergência no Brasil: necessidade, acesso e política nacional. *Rev de Saúde Sexual e Reprodutiva*. 2004;13:15-30.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 333, de 19 de novembro de 2003. Dispões sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. *Diário Oficial da União*. 21 dez 2003;Seção 1:94-107.
13. Ministério da Saúde. Farmacopéia Brasileira. Uniformidade de doses unitárias. Parte II. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
14. The Pharmaceutical Codex. *Principles and Practice of Pharmaceutics*. 12. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1994, p. 2-12.

15. Hilinski EG, Markman BEO; Koschtschak MRW, WU EM. Avaliação da qualidade de anticoncepcionais injetáveis. Bol Inst Adolfo Lutz. 2007;17(1/2):60-1.
16. United States Pharmacopeia 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Conventions; 2008. p. 2871-2.
17. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 29 ed. London: The Pharmaceutical Press; 1989;1557-8.
18. Marikh K, Berthiaux H, Gatumel C, Mizonov V, Barantseva E. Influence of stirrer type on mixture homogeneity in continuous powder mixing: a model case and a pharmaceutical case. Chem Engineering Research and Design. 2008;86(9):1027-37.
19. Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 2003.
20. Pereira AS, Bicalho B, Lilla S, Nucci G. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. Quím Nova. 2005;28:107-111.
21. Brasil. Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura as infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 ago 1977; Seção 1:11145.
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher – plano de ação 2004-2007. Brasília(DF); 2004.
23. Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento; 1994, Cairo, Egito. Relatório Nacional. Brasília: CNPD; FNUAP [s.d].
23. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 national survey of family growth. Family Planning Perspectives. 1999; 31(2):64-72.

Recebido em: 03/01/2011
Aprovado em: 05/05/2011

Correspondência/correspondence to:
Blanca E. O. Markman
Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3068-2928
E-mail: bortegamarkman@gmail.com