

LOGÍSTICA FARMACÊUTICA E O TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS

Gabriele Carlos Cardoso¹

Profa. Me. Denise Milão²

RESUMO

Logística é um conjunto de procedimentos realizados junto à cadeia de suprimentos com objetivo de planejar, controlar e estruturar o fluxo de armazenamento de recursos e serviços. As etapas de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos são responsáveis por garantir a qualidade dos medicamentos entregues ao cliente final. Medicamentos termolábeis exigem um processo de armazenagem e transporte específico, pois são fármacos sensíveis à ação da temperatura, sendo assim o transporte deste tipo de medicamento é uma etapa crucial, pois é responsável por garantir que o produto chegue até o consumidor final na condição ideal de consumo, sem alteração em sua fórmula e tendo o efeito proposto pelo fabricante. O objetivo deste artigo é apresentar as boas práticas de transporte de medicamentos termolábeis e demonstrar dados sobre a estabilidade destes após a ruptura da cadeia de frio. O trabalho foi realizado através de buscas bibliográficas em revistas e periódicos científicos nacionais e internacionais, em livros e na legislação sanitária brasileira e internacional disponibilizados no Portal de Periódicos Capes e na Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). O processo de transporte de medicamentos termolábeis é muito complexo, observou-se que para manter a qualidade destes produtos as empresas envolvidas nesta etapa devem seguir as boas práticas de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos. Devido ao constante crescimento da produção de produtos termossensíveis mostrou-se necessário qualificar ainda mais o processo de transporte, pois a sua conservação inadequada é o principal fator de risco a qualidade do produto.

Palavras-chave: Medicamento Termolábil. Transporte de Medicamentos. Logística Farmacêutica. Estabilidade.

¹ Acadêmica da Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
Email: gabyccardoso@hotmail.com. Telefone: (51) 9366.4974.

² Coordenadora de Curso da Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Email: dmilao@puhrs.br.

PHARMACEUTICAL LOGISTICS AND TRANSPORT THERMOLABILE DRUGS

ABSTRACT

Logistics is a set of procedures performed by the supply chain in order to plan, control and structure the storage flow of resources and services. Storage, distribution and transportation of drugs are responsible for the quality insurance of the drugs delivered to the client. Thermolabile drugs require specific storage and transportation process, as these drugs are sensitive to the effects of temperature. Therefore, transportation of this kind of drug is a crucial step, because it is responsible for ensuring that the product reaches the end consumer in perfect condition of consumption, without any change in its formula, and having the effect proposed by the manufacturer. This paper aims to present the good practices of transportation for thermolabile drugs, and to demonstrate the data on their stability after breaking the cold chain. The study was carried out through literature searches in magazines and national and international scientific journals, books and on the Brazilian and international health surveillance legislations available at the CAPES Journal Portal, and in the Library of the Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul (PUCRS). Thermolabile drug transport process is very complex. It was noted that, to keep these products' quality, the companies involved in this step must follow the best practices of storage, distribution and transportation of drugs. As the production of thermal sensitive product has been growing continuously, the qualification of the transportation process shows to be even more required, because its inappropriate preservation is the primary risk factor for the product quality.

Key-words: Thermolabile drug. Drug transportation. Pharmaceutical Logistics. Stability.

1 INTRODUÇÃO

Logística pode ser definida como um conjunto de procedimentos realizados junto à cadeia de suprimentos com objetivo de planejar, controlar e estruturar o fluxo de armazenamento de recursos e serviços. Ainda é responsável pelas informações dos produtos, desde o ponto de origem até seu consumo, a fim de atender os requisitos dos clientes (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

Podemos ainda, definir logística como o gerenciamento de fluxos e operações, a qual utiliza acessos e recursos para transformar estes em valor, através de planejamento para atender devidamente aos clientes envolvidos neste processo (FREITAG, 2007).

Logística farmacêutica engloba dezenas de atividades importantes, dentre elas os processos de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos, sendo estes responsáveis por garantir a qualidade do medicamento que será dispensado ao cliente final.

De acordo com a Portaria nº 802 de 1998, a cadeia de produtos farmacêuticos contempla as etapas de produção, distribuição, transporte e dispensação, no qual as empresas que atuam nestes seguimentos são responsáveis pela qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos objetos de suas atividades específicas.

O processo de armazenagem é definido pela estocagem de medicamentos, de acordo com suas características e sua natureza de conservação. Para o correto armazenamento, os medicamentos devem ser estocados, sob condições apropriadas, com o objetivo de manter sua identidade e integridade (GODOY, 2012).

Segundo a Resolução do MERCOSUL nº 49 de 2002, para garantir a qualidade do produto farmacêutico, o armazenamento deve ser realizado em condições adequadas de temperatura, umidade e iluminação, conforme orientações do fabricante.

Medicamentos termolábeis exigem um processo de armazenagem específico, pois são fármacos sensíveis a ação da temperatura. Desta maneira para que ocorra o armazenamento correto de medicamentos e produtos termolábeis, os mesmos devem ser armazenados em equipamentos refrigerados, com o controle de temperatura contínua, através da utilização de termômetros de máxima e mínima, devidamente calibrados e qualificados (MERCOSUL, 2002).

O processo de distribuição de medicamentos engloba a movimentação dos produtos, onde, distribuição é qualquer atividade de posse, abastecimento, armazenamento e expedição de produtos farmacêuticos excluídos o fornecimento ao público (MERCOSUL, 2002).

A atividade de distribuição é de interesse público, pois a mesma é responsável por abastecer o mercado e ainda manter as características e qualidades dos produtos até o consumidor final (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

Neste contexto, a etapa de transporte de medicamentos é um grande desafio para o setor logístico, pois é necessário garantir que estes produtos serão transportados de forma adequada, preservando suas características durante todo o período de transporte. Na visão da European Commission (2013), o distribuidor deve assegurar que o medicamento será transportado de forma correta, respeitando as condições de temperatura ideais, mantidas dentro dos limites aceitáveis durante todo processo. De acordo com a Lei 6.360 de 1976, artigo 61, devem-se utilizar veículos capazes de assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos durante o transporte e ainda manter as condições de higiene destes veículos.

Em relação ao transporte de medicamentos em território nacional, devem-se atender as especificações da Portaria nº 1052 de 1998, a qual intitula os documentos necessários para uma empresa realizar o transporte de medicamentos e produtos farmoquímicos.

O transporte de medicamentos deve ser realizado conforme as boas práticas de transporte de produtos farmacêuticos e ainda os produtos que requerem temperaturas específicas para armazenamento, devem ser transportados respeitando as mesmas (MERCOSUL, 2002).

A temperatura de armazenamento e o transporte são os fatores mais influentes na manutenção da qualidade dos medicamentos na cadeia de suprimentos, sendo estes responsáveis por alterações e deteriorações destes produtos quando não controlados (GODOY, 2012).

Conforme a Health Products Regulatory Authority (HPRA, 2011), quando exposto por um breve período a condições de temperatura desapropriadas os medicamentos termolábeis podem sofrer alterações irreversíveis levando a perda de eficácia. Dessa forma é necessário oferecer as condições adequadas de transporte a estes produtos durante toda cadeia de frio. Onde, cadeia de frio é uma série de operações responsáveis por manter a temperatura de medicamentos termolábeis entre 2 e 8 °C durante os processos de distribuição e transporte (SILVA et al., 2012; ENCINA, 2012). A cadeia de frio, também pode abranger o transporte e o armazenamento das substâncias ativas utilizadas na fabricação do medicamento termolábil (TAYLOR, 2001).

Logo, considerando a relevância do tema abordado, o presente trabalho visa apresentar as boas práticas de transporte de medicamentos termolábeis e demonstrar dados sobre a

estabilidade destes após a ruptura da cadeia de frio.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BOAS PRÁTICAS DE ARMAZENAGEM DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS

De acordo com World Health Organization (WHO, 2010), as boas práticas de armazenagem de medicamentos é a parte da garantia da qualidade que garante a qualidade dos produtos farmacêuticos, através de um controle adequado ao longo do processo de armazenamento.

As boas práticas de armazenagem de medicamentos termolábeis têm como objetivo manter a integridade e eficácia destes produtos, buscando diminuir ao máximo os fatores que possam incidir sobre a qualidade destes, durante todo período de armazenamento (MERCOSUL, 2002).

A área de armazenagem deve ser projetada para garantir as boas condições de armazenamento, estes ambientes devem ser limpos, secos e mantidos dentro dos limites aceitáveis de temperatura. Os medicamentos devem ser guardados longe do chão, com o auxílio de paletes em bom estado de conservação, devem ser organizados com o espaçamento adequado, para permitir a limpeza e inspeção (WHO, 2010).

O armazenamento de produtos é a prática de estocagem em ambientes apropriados, de acordo com as características e condições específicas de conservação (GODOY, 2012). Para isto, primeiramente é necessário verificar as condições de armazenamento requeridas por cada medicamento, sendo necessário fornecer as condições recomenda pelo fabricante, baseadas em estudos de estabilidade de cada produto (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

No caso de medicamentos termossensíveis, o armazenamento deve ser feito em equipamentos refrigerados, como câmaras frias, sendo estes monitorados continuamente por termômetros de temperatura máxima e mínima (MERCOSUL, 2002).

De acordo com Carvalho Junior e Macedo (2012), o local de armazenamento destes produtos deverá ter a temperatura controlada, verificada e registrada diariamente, ao menos duas vezes por dia, todos os dias da semana. WHO (2010) recomenda que os registros de temperatura sejam arquivados pelo menos durante o período de validade do produto e ainda que estes estejam disponíveis para possível avaliação.

Deve ser realizado um mapeamento de temperatura, nos equipamentos frigoríficos destinados ao armazenamento de medicamentos termolábeis, para assegurar que este local está apto a permanecer dentro dos limites de temperatura recomendada durante todo ano

(HPRA, 2011). O mapeamento de temperatura deve mostrar a uniformidade de temperatura no ambiente de armazenamento (WHO, 2010). Este procedimento deve ser realizado durante as diferentes estações do ano, buscando determinar a distribuição de temperatura sob condições extremas (HPRA, 2011). Após a realização do mapeamento, devem-se distribuir os termômetros onde a temperatura está propensa a maior flutuação (WHO, 2010).

Conforme a Resolução do MERCOSUL nº 49 de 2002 os produtos devem estar dispostos dentro dos equipamentos refrigerados de forma a permitir a livre circulação de ar frio entre as diversas embalagens contidas neste local e recomenda-se programar todas as entradas e saídas destes produtos dos equipamentos frigoríficos, buscando diminuir ao máximo as variações internas de temperatura.

2.2 BOAS PRÁTICAS DE TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS

O transporte de medicamentos é uma etapa crucial para que os mesmos cheguem até o consumidor final na condição ideal de consumo, sem alteração em sua fórmula e tendo o efeito proposto pelo fabricante.

Boas Práticas de Transporte são parte da garantia da qualidade a qual atesta que o processo de transporte seja realizado dentro dos padrões de qualidade apropriados para o desenvolvimento de todas as etapas do transporte de medicamentos (GODOY, 2012). Para isto a transportadora deve dispor de uma infraestrutura física adequada, pessoal devidamente capacitado e toda documentação sanitária exigida pelos órgãos reguladores (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

De acordo com a Portaria nº 1052 de 1998, para uma empresa exercer a atividade de transporte de medicamentos é necessário dispor, dentre outros documentos, de Manual de Boas Práticas de Transporte, segundo as diretrizes de Boas Práticas de Transporte do Ministério da Saúde; comprovar que os veículos utilizados estão aptos a transportar produtos farmacêuticos; comprovar a assistência técnica de um farmacêutico; possuir Autorização de Funcionamento (AFE), Autorização Especial (AE) para o transporte de medicamentos controlados e Licença Sanitária emitida pela vigilância sanitária estadual e/ou municipal.

Na visão de Carvalho Junior e Macedo (2012), para uma transportadora estar habilitada e cumprir as boas práticas de transporte, ela deve obedecer às recomendações do fabricante, como temperatura e empilhamento, pois ele é o único que conhece a estabilidade do produto diante de possíveis intercorrências durante o transporte. A empresa também deve dispor de Manual de Boas Práticas que contém as atividades relacionadas aos produtos e Procedimento

Operacional Padrão.

Os veículos e equipamentos utilizados para o transporte de medicamentos devem ser adequados para esta finalidade e devem evitar a exposição dos produtos a condições que poderiam afetar sua estabilidade e integridade. Os veículos devem permitir fácil limpeza e manutenção, devem-se manter livres de insetos e roedores e garantir que estes veículos estão sendo higienizados regularmente (WHO, 2011).

Diante do cumprimento destas recomendações, o transporte de medicamentos deve garantir que os produtos sejam transportados adequadamente, garantindo que cheguem ao destino final nas condições especificadas.

Para isto, conforme publicação Conselho Regional de Farmácia de Goiás (2009), deve-se evitar exposição dos produtos ao calor excessivo (acima de 30 °C), usar veículos fechados, nunca expor os produtos diretamente ao sol ou à chuva, não transportar os produtos com gelo seco, não deixar o veículo estacionado ao sol e descarregar primeiro os produtos termolábeis, para estocá-los imediatamente no refrigerador.

O transporte de medicamentos termolábeis deve respeitar as condições de armazenamento requeridas e fornecer o ambiente necessário para transportar os produtos com qualidade. A temperatura durante o período de transporte deve ser monitorada e registrada, sendo que estes registros devem ser armazenados durante o período do prazo de validade do produto, e os equipamentos de monitoramento devem ser calibrados com regularidade (WHO, 2010).

De acordo com a European Commission (2013), para o transporte destes produtos deve utilizar embalagens térmicas ou então veículos refrigerados, para garantir as condições ideais de transporte.

Para o transporte de pequenos volumes a HPRA (2011), recomenda a utilização de recipientes térmicos e embalagens de gelo, desde que o produto não entre em contato direto com o elemento refrigerante. Carvalho Junior e Macedo (2012) recomenda que os veículos que transportem medicamentos termolábeis devem possuir revestimento isotérmico superfície lisa e lavável e ser qualificado para comprovar que os elementos de refrigeração são adequados.

2.3 QUALIFICAÇÃO DE EMBALAGENS TÉRMICAS

Para garantir o ideal transporte de medicamentos termolábeis, primeiramente é necessário certificar-se que o mesmo está sendo transportado em embalagens térmicas adequadas, para isto realiza-se o processo de qualificação e validação de embalagens térmicas

(DI MAIO; SILVA, 2014).

A qualificação de embalagens térmicas se trata de um conjunto de procedimentos realizados com o objetivo de comprovar e registrar que um sistema isotérmico passivo funciona de forma adequada, de modo a atingir os resultados esperados (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012). Como parte deste processo, podemos citar a qualificação operacional e a qualificação de desempenho, como as principais etapas no processo de validação de embalagens térmicas.

A qualificação operacional determina, sob condições extremas, que uma embalagem experimental atua conforme o previsto, dentro de parâmetros como massa térmica, cubagem da caixa térmica, tempo e temperatura (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

Qualificação de desempenho comprova que uma embalagem térmica foi projetada de acordo com os critérios e requisitos das boas práticas de transporte. Caracteriza-se pelo envio de produtos termolábeis, através de rotas conhecidas, para determinar se a embalagem está sendo efetiva e reprodutiva para o transporte destes produtos. Este tipo de teste deve ser realizado duas vezes ao ano, no inverno e no verão, em triplicata, avaliando-se os registros de temperatura durante todo período de transporte (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

Segundo Health Products and Food Branch Inspectorate (HPFBI, 2011), a quantidade de material refrigerante deve ser proporcional à quantidade de produto a ser transportado, o período de transporte e ainda a temperatura a qual deve ficar submetido. Deve-se levar em consideração a disposição do elemento refrigerante dentro da embalagem, o material de barreira adequado, para evitar o contato direto com o produto, realizando assim a distribuição e controle de temperatura corretos (Figura 1).

Neste mesmo contexto, o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (2013), relata que o tipo de gelo, a embalagem térmica e seu espaço interno influenciam diretamente nas condições de conservação, pois esses fármacos possuem limites de temperatura de exposição recomendados para que se garanta a manutenção de suas propriedades farmacológicas e, logo, a eficácia de seu uso.

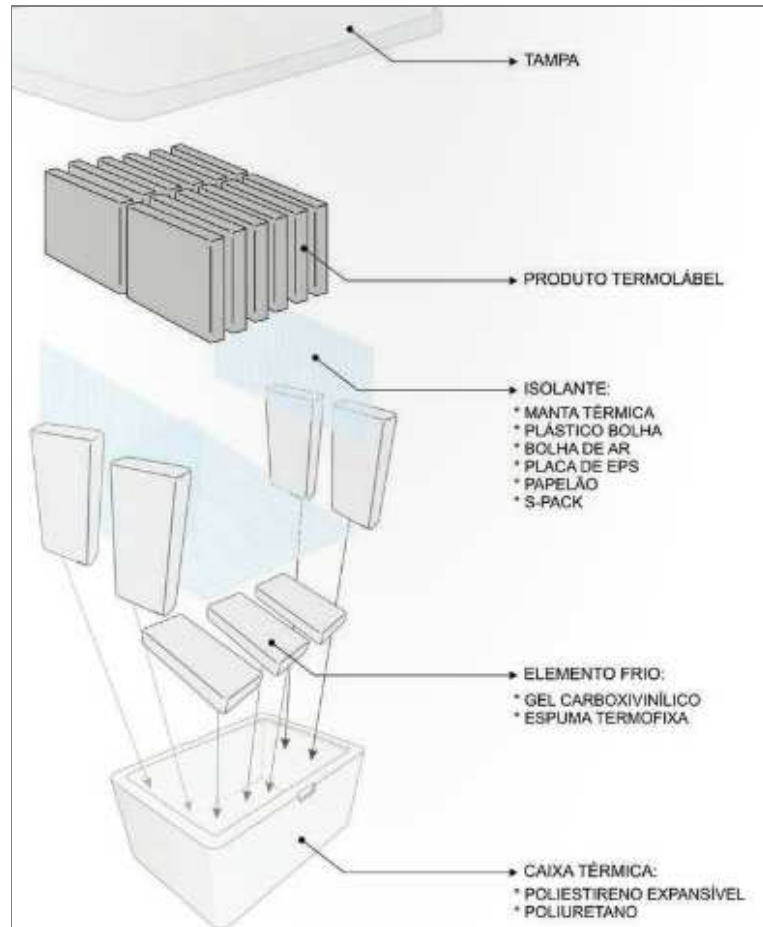


Figura 1 - Modelo de embalagem para o transporte de produtos termolábeis

Fonte: Junior e Macedo (2012).

2.4 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS

A estabilidade de um medicamento é a sua capacidade de se manter dentro de condições já determinadas por um período, assegurando sua identidade, potência, pureza e eficácia (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012). Também pode ser definido como o tempo durante o qual a medicamento ou a matéria prima isolada, mantém dentro dos limites especificados, as mesmas condições e características que possuía quando foi fabricado (SILVA et al., 2009).

Conforme a Resolução nº 01 de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de fatores intrínsecos, como as propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos.

Medicamentos termolábeis requerem condições especiais de armazenamento e

transporte, para que possa garantir sua estabilidade durante toda cadeia de frio. Porém, durante o processo de armazenamento e transporte podem ocorrer diversas situações que podem comprometer a qualidade destes medicamentos, como falta de energia, transporte inadequado ou erro nas condições de armazenamento (SILVA et al., 2012).

Quando expostos a condições adversas a recomendadas pelo fabricante, estes medicamentos podem sofrer a diminuição de sua potência, redução de seu prazo de validade e ainda alterações na sua toxicidade (VENDRELL et al., 2004). Devido a estes fatores é necessário dar uma atenção especial às condições de conservação destes medicamentos termossensíveis, pois em virtude da ação do calor, da temperatura e da umidade, a composição destes produtos pode ser afetada, podendo alterar a ação farmacológica dos mesmos (SILVA et al. 2012).

Cohen et al. (2007) realizou levantamento de dados sobre a estabilidade dos medicamentos termolábeis encontrados no serviço de farmácia do Maimonides Medical Center (MMC), Brooklyn, Nova York, quando expostos a temperatura ambiente de 20 à 25 °C. Para realizar este levantamento, durante os meses de maio e junho de 2006, foram revisadas as informações de armazenamento e estabilidade de todos os medicamentos a serem armazenados sob temperatura de 2 à 8 °C, disponibilizados no serviço de farmácia. Informações sobre a estabilidade destes produtos foram adquiridas a partir das informações contidas nos laudos técnicos (bulas) e por meio de contato telefônico com o fabricante (Tabela 1).

Tabela 1 - Estabilidade de medicamentos termolábeis em temperatura ambiente (20 à 25 °C) no serviço de farmácia do Maimonides Medical Center

Princípio Ativo	Nome Comercial / Laboratório*	Estabilidade	Fonte
70% de suspensão de insulina aspártico protamina e 30% injeção de insulina aspártico caneta	Novolog Mix 70/30 pen fill cartridge ® (Novo Nordisk)	14 dias	Bula
70% de suspensão de insulina aspártico protamina e 30% injeção de insulina aspártico frasco injetável	Novolog Mix 70/30 vial ® (Novo Nordisk)	28 dias	Bula
Abciximab 2mg/mL injetável	Reopro ® (Centocor B.V. [Lilly])	8 dias	Fabricante
Acetato de glatirâmero injetável	Copaxone ® (Teva Neuroscience)	7 dias	Bula
Ácido hialurônico	Healon ® (AMO Advanced Medical Optics)	14 dias	Fabricante
Alfapeginterferona 2a seringa preenchida	Pegasys prefilled syringe ® (Roche)	6 dias	Fabricante
Alfapeginterferona 2a solução injetável	Pegasys vial ® (Roche)	14 dias	Fabricante

Princípio Ativo	Nome Comercial / Laboratório*	Estabilidade	Fonte
Alprostadil injetável	Prostin VR Pediatric ® (Silcor)	34 dias à 20 °C 26 dias à 30 °C	Fabricante
Alteplase - Ativador de plasminogênio tecidual recombinante	Cathflo Activase ® (Genentech)	4 meses	Fabricante
Becaplermina 0,01%	Regranex topical gel ® (Ortho-McNeil- Janssen)	6 dias	Fabricante
Besilato de atracúrio injetável	Tracrium ® (Catalytica Pharmaceuticals)	14 dias	Bula
Besilato de cisatracúrio injetável	Nimbex ® (Abbott)	21 dias	Bula
Brometo de pancurônio injetável	Pavulon ® (Gensia/Sicor)	6 meses	Bula
Brometo de rocuroônio	Zemuron ® (Organon USA)	60 dias	Bula
Calcitocina injetável	Miacalcin ® (Novartis)	14 dias	Fabricante
Calcitocina Spray Nasal	Miacalcin ® (Novartis)	35 dias	Bula
Calcitonina de salmão Intranasal	Fortical ® (Upsher-Smith)	7 dias	Fabricante
Cândida albicans antígeno teste de pele	Candin ® (Allermed Laboratories)	7 dias	Fabricante
Dacarbazina injetável	DTIC-Dome ® (Ben Venue Laboratories)	3 meses	Fabricante
Daptomicina injetável	Cubicin ® (Cubist Pharmaceuticals)	12 meses	Fabricante
Darbepoetina alfa	Aranesp ® (Amgen)	7 dias	Fabricante
Digoxina imunológica (ovinos)	Digibind ® (GlaxoSmithKline)	30 dias	Bula
Dornase alfa	Pulmozyme ® (Genentech)	24 horas	Bula
Eptifibatide 2mg/mL	Integrilin ® (Schering)	60 dias	Bula
Eritromicina suspensão oral	EES ® (Abbott)	14 dias	Bula
Eritropoetina alfa dose única	Procrit ® (Ortho Biotech)	14 dias	Fabricante
Eritropoetina alfa multidoses	Procrit® (Ortho Biotech)	7 dias	Fabricante
Estrogênio conjugado injetável	Premarin IV ® (Wyeth)	7 dias	Fabricante
Etanercepte pó	Enbrel ® (Immunex Corporation [Amgen and Wyeth Pharmaceuticals])	7 dias	Fabricante

Princípio Ativo	Nome Comercial / Laboratório*	Estabilidade	Fonte
Exenatida	Byetta ® (Amylin Pharmaceuticals [Lilly])	Estabilidade de 6 dias, caso exposto de forma contínua a temperatura ambiente	Fabricante
Extrato concentrado de Alérgeno	NAa ® (Greer)	28 dias	Fabricante
Famotidina	Pepcid ® (Bedford)	3 meses	Fabricante
Filgrastim frascos e seringas pré-cheias	Neupogen ® (Amgen)	7 dias	Fabricante
Fosfato de etopósido injetável	Vepesid ® (Gensia/Sicor)	24 meses	Bula
Fosfenitoína de sódio injetável	Cerebyx® (Pfizer)	48 horas	Bula
Hepatite B Imunoglobulina (humana)	Hyperhep B S/D ® (Bayer)	7 dias sob exposição contínua	Fabricante
Hipromelose solução oftálmica	Alcaine ® (Alcon Research Ltd.)	30 dias	Fabricante
Imunoglobulina (humana)	Gamastan S/D ® (Bayer)	7 dias sob exposição contínua	Fabricante
Insulina aspart injetável	Novolog ® (Novo Nordisk)	28 dias	Bula
Insulina glargina frasco ou cartucho	Lantus vial or cartridge ® (Sanofi-Aventis)	28 dias	Bula
Insulina Humana (DNA recombinante)	Novolin R vial ® (Novo Nordisk)	30 dias	Bula
Insulina humana ação lenta (derivada de DNA recombinante) suspensão	Humulin L ® (Lilly)	28 dias	Bula
Insulina humana NPH (derivada de DNA recombinante) suspensão injetável	Novolin N vial ® (Novo Nordisk)	30 dias	Bula
Insulina humana ultralenta (DNA recombinante) suspensão injetável	Humulin U ® (Lilly)	28 dias	Bula
Insulina lispro (derivada de ADN* recombinante)	Humalog vial ® (Lilly)	28 dias	Bula
Interferon beta-1a injeção intramuscular	Avonex ® (Biogen Idec)	30 dias	Bula
Interferon beta-1a injeção subcutânea	Rebif ® (Serono)	30 dias	Bula
Latanoprost 0,005% solução oftálmica	Xalatan ® (Pharmacia and Upjohn)	6 semanas	Bula
Lopinavir/ritonavir cápsulas	Kaletra capsules ® (Abbott)	60 dias	Bula
Lopinavir/ritonavir solução oral	Kaletra solution ® (Abbott)	60 dias	Bula

Princípio Ativo	Nome Comercial / Laboratório*	Estabilidade	Fonte
Maleato de metilergometrina injetável	Methergine ® (Novartis)	14 dias	Fabricante
Melfalana 2 mg comprimido	Alkeran ® (GlaxoSmithKline)	7 dias	Bula
Octreotida suspensão injetável	Sandostatin ® (Novartis)	14 dias	Bula
Palivizumab pó para reconstituição	Synagis ® (MedImmune)	14 dias sob exposição contínua	Fabricante
Penicilina G benzatina procaína suspensão injetável	Bicillin CR ® (Wyeth)	7 dias à 25 °C 1 dia à 40 °C	Fabricante
Penicilina G benzatina suspensão injetável	Bicillin LA ® (Monarch Pharmaceuticals)	7 dias à 25 °C 1 dia à 40 °C	Fabricante
Quinupristina / Dalfopristina injetável	Synercid ® (DSM Pharmaceuticals)	7 dias	Fabricante
Rho D imunoglobulina humana	Hyperrho SD ® (Bayer)	7 dias sob exposição contínua	Fabricante
Ritonavir cápsulas	Norvir ® (Abbott)	30 dias	Bula
Saquinavir cápsulas gelatinosas	Fortovase ® (Roche)	90 dias	Bula
Seringa pré-cheia Etanercepte	Enbrel ® (Immunex Corporation [Amgen and Wyeth Pharmaceuticals])	4 dias	Fabricante
Solução de imunoglobulina antirrábica humana	Hyperab S/D ® (Talecris)	7 dias sob exposição contínua	Fabricante
Sulfato de neomicina–Sulfato de polimixina B solução para irrigação	Neosporin G.U. Irrigant Sterile ® (Monarch Pharmaceuticals)	6 meses se não diluído	Fabricante
Suxametônio	Anectine ® (GlaxoSmithKline)	14 dias	Bula
Tétano imunoglobulina	Hypertet S/D ® (Talecris)	7 dias sob exposição contínua	Fabricante
Tipranavir cápsulas	Aptivus capsules ® (Boehringer-Ingelheim)	60 dias caso aberto	Bula
Tobramicina solução inalatória	Tobi ® (Chiron)	28 dias	Bula
Toxina botulínica tipo-A 100 UI	Botox ® (Allergan)	5 dias	Fabricante
Trifluoridina solução oftálmica	Viroptic ® (Monarch Pharmaceuticals)	14 dias	Fabricante
Vacina antirrábica	RabAvert ® (Chiron)	Perda de 6,2% após 12 meses	Fabricante
Vacina contra hepatite A (inativado)	Havrix ® (GlaxoSmithKline)	72 horas	Fabricante

Princípio Ativo	Nome Comercial / Laboratório*	Estabilidade	Fonte
Vacina contra hepatite A (inativado)	Vaqta ® (Merck)	12 meses à 37 °C	Fabricante
Vacina contra hepatite B (recomiante)	Engerix-B ® (GlaxoSmithKline)	72 horas	Fabricante
Vacina contra vírus influenza	Fluarix ® (GlaxoSmithKline)	72 horas	Fabricante
Vacina para difteria, tétano e tosse convulsiva (acelular)	Infanrix ® (GlaxoSmithKline)	72 horas	Fabricante
Vacina para difteria, tétano, tosse convulsiva (acelular), hepatite B e poliovírus inativado)	Pediarix ® (GlaxoSmithKline)	24 horas	Fabricante
Vacina pneumocócica 13-valente conjugada	Prevnar ® (Wyeth)	7 dias	Fabricante
Vinorelbina injetável	Navelbine ® (Pierre Fabre Pharmaceuticals)	72 horas	Bula
Vitamina A	Aquasol-A parenteral ® (Aai Pharma/Mayne)	4 semanas	Fabricante

*Os nomes comerciais dos medicamentos permaneceram em inglês, por serem medicamentos disponibilizados nos EUA.

Fonte: Cohen et al. (2007).

3 METODOLOGIA

Os dados coletados para o presente trabalho foram obtidos através de buscas bibliográficas em revistas e periódicos científicos nacionais e internacionais, em livros e na legislação sanitária brasileira e internacional disponibilizados no Portal de Periódicos Capes e na Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). O Google acadêmico também foi utilizado para a consulta de teses e dissertações do assunto de interesse. Para a presente pesquisa foram utilizados os seguintes termos para a obtenção das referências utilizadas: logística farmacêutica, medicamento termolábil, transporte de medicamentos, estabilidade de medicamentos termolábeis, e seus respectivos termos em inglês e espanhol. A pesquisa bibliográfica se limitou as línguas inglesa, portuguesa e espanhola, no qual os artigos analisados foram escolhidos por apresentarem coerência ao tema.

4 DISCUSSÃO

O levantamento realizado por Cohen et al. (2007), mostra como a estabilidade de medicamentos termolábeis é reduzida quando estes ficam expostos temperatura ambiente. Através destes dados, verifica-se como é importante o correto armazenamento e transporte de

produtos termossensíveis, pois caso ocorra algum desvio na temperatura durante este processo, a qualidade do produto pode ser afetada, diminuindo sua vida útil.

Além do dano causado ao medicamento, o acondicionamento impróprio de produtos termolábeis pode ocasionar efeitos adversos em pacientes que fazem uso desta medicação. Segundo Santell J. P. e Cousins D. (2006 apud COHEN et al., 2007)³, o sistema de notificação de erros de medicação MEDMARX da Farmacopeia Americana, recebeu quase 1000 notificações que envolvam erros associados com medicamentos termolábeis, isto na maioria das vezes, devido a equipe de enfermagem não ter conhecimento de que determinado medicamento necessitava de refrigeração, levando a administração de medicamentos armazenados de forma inadequada.

Conforme Centers for Disease Control and Prevention (apud COHEN et al., 2007)⁴, o armazenamento incorreto de vacinas, tem levado a diversos relatos de efeitos adversos destes produtos. Um paciente relatou sentir tontura, coração acelerado e fisgadas da cabeça aos pés, após receber a dose da vacina pneumocócica polissacarídica armazenada incorretamente. Em outro relato, o paciente desenvolveu eritemas no antebraço e vesículas dolorosas, após receber a dose de uma vacina contra varicela mal refrigerada. Estes relatos comprovam que o inadequado armazenamento de produtos termossensíveis compromete sua eficácia, causando dano ao paciente que faz uso do mesmo.

Estima-se que na próxima década, medicamentos biológicos devem responder a maior parte da produção farmacêutica, chegando a 50% dos fármacos mais vendidos no mundo (GODOY, 2012). Devido a este crescente aumento na produção de termolábeis, é necessário qualificar ainda mais o processo de transporte, pois a sua conservação inadequada, sendo estes expostos a condições extremas de temperatura e umidade é o principal fator de risco a qualidade do produto (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012).

Para cumprir com os requisitos necessários em manter a qualidade dos medicamentos termolábeis e assim evitar danos à saúde dos pacientes, as empresas envolvidas em todas as etapas da cadeia de frio devem seguir as boas práticas de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos. Para isto, as mesmas devem cumprir com as normas estipuladas pelos órgãos sanitários, atendendo as orientações das legislações sanitárias vigentes.

O transporte de medicamentos termolábeis é um processo muito complexo, onde as distribuidoras podem encontrar muitas dificuldades em garantir que o mesmo se desenvolva

³ Santell JP, Cousins D. Refrigerated medications at risk for errors. www.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8_1144.htm (accessed 2006 Aug 10).p.1711.

⁴ Centers for Disease Control and Prevention. VAERS public data. <http://vaers.hhs.gov/scripts/data.cfm> (accessed 2007 May 22). p.1711.

com a qualidade necessária. Isto em parte, se deve a legislação sanitária de transporte de medicamentos ser muito antiga, pouco abrangente, não oferecendo todas as informações necessárias para o correto transporte de produtos termossensíveis.

Outro fator que dificulta o transporte com qualidade de medicamentos termolábeis é o fato das estradas nacionais estarem em estado crítico. Segundo pesquisa realizada pela Confederação Nacional do Transporte (CNT) em 2014, apenas 10,01% das rodovias estão em estado ótimo, 27,8% em bom estado, 38,2% em estado regular, 17,0% em estado ruim e 6,9% em péssimo estado. A idade média dos caminhões e a sua conservação também prejudica o transporte destes produtos, segundo dados da CNT, caminhões de empresas têm idade média de 8,5 anos, enquanto os de autônomos têm, em média, 21 anos (CNT, 2014).

A falta de veículos adequados e de rodovias em bom estado de conservação prejudica o processo de logística e a qualidade dos produtos transportados no Brasil, pois é um país com grande dimensão de território e o meio de transporte mais utilizado é o rodoviário, chegando a 59% (CARVALHO JUNIOR; MACEDO, 2012). Por estes fatores, os cuidados relacionados ao armazenamento e o transporte adequado de medicamentos termossensíveis devem ser redobrados, visto que o impacto do transporte inadequado não é somente neste tipo de produto e sim pode prejudicar a qualidade de todas as formas farmacêuticas quando mal acondicionadas.

Cabe aos transportadores seguirem as normas estabelecidas pela ANVISA para o transporte adequado de medicamento termolábeis e aos distribuidores inspecionar as transportadoras através de inspeções baseadas nas legislações vigentes.

Para verificar se as transportadoras estão seguindo as boas práticas de distribuição e transporte, a Resolução nº 329 de 1999, instituiu o roteiro de inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e produtos farmacêuticos. Nele é possível verificar se o produto está sendo transportado ao abrigo da luz, umidade e de outros fatores ambientais que possam afetar sua eficácia e segurança. Também deve ser observado se a temperatura está sendo monitorada de forma contínua e se está sendo registrada, pois é através deste dado que se pode garantir que os medicamentos foram e estão sendo transportados dentro da faixa de temperatura especificada pelo fabricante.

Ressaltamos que é de extrema importância que as embalagens térmicas utilizadas no transporte de medicamentos termossensíveis sejam validadas, pois este processo garante que a qualidade e a estabilidade dos medicamentos estarão mantidas, evitando possíveis danos à saúde dos pacientes que farão seu uso.

É necessário acompanhar a temperatura dos caminhões durante o transporte, pois no

Brasil a maior parte do ano a temperatura ambiente esta elevada e o trajeto a ser percorrido pelos caminhões são longos podendo influenciar na estabilidade destes medicamentos, prejudicando sua qualidade. Para isto, é preciso que novos métodos de monitoramento de temperatura sejam desenvolvidos, com a eficiência necessária e com um custo aceitável, pois assim os transportadores poderiam qualificar ainda mais seu trabalho.

Os medicamentos termolábeis exigem cuidados maiores a respeito de seu armazenamento e transporte, pois são fármacos mais sensíveis a ação do meio externo. Desta forma existe a necessidade de serem realizados estudos de estabilidade dos medicamentos termossensíveis comercializados no Brasil, pois estes dados são de extrema importância para avaliar as condições de armazenamento destes produtos, visto que a produção deste tipo de forma farmacêutica cresce constantemente.

Ainda, considerando que a legislação sanitária brasileira sobre o transporte de medicamentos é desatualizada e que não existe nenhuma legislação específica para medicamentos termolábeis, verifica-se a necessidade de que novas normas sobre o assunto sejam publicadas, a fim de dar o suporte necessário para as empresas que atuam nesta área do setor farmacêutico.

Sugere-se que sejam publicados guias e orientações, conforme os já publicados por outros países mais desenvolvidos, como Estados Unidos e Canadá. A Farmacopéia Americana publicou um guia com orientações sobre as boas práticas de armazenamento e distribuição de medicamentos, onde explica de forma clara e objetiva a forma adequada de realizar este processo (USP, 2005).

O órgão Canadense que regula os medicamentos comercializados no país publicou diretrizes para controle de temperatura de medicamentos durante os processos de armazenamento e transporte (HPFBI, 2011). WHO (2010) publicou um guia sobre boas práticas de distribuição de produtos farmacêuticos, explicando todo processo de distribuição de medicamentos, incluindo produtos termossensíveis. Mostra-se necessário que publicações como as citadas anteriormente sejam publicadas no Brasil, pois demonstram de forma clara e objetiva como deve ser realizada a distribuição e transporte de medicamentos, auxiliando as empresas na execução destes processos, favorecendo a qualidade final dos produtos.

5 CONCLUSÃO

Devido ao constante crescimento do mercado de medicamentos termolábeis, as grandes distâncias a serem percorridas sob regiões de clima inconstante e as carências do transporte de

medicamentos no Brasil, se torna evidente a importância de se aprimorar os processos relacionados a logística farmacêutica e o transporte de medicamentos termossensíveis.

Contudo se mostra necessário realizar mais trabalhos sobre o assunto, pois é uma área em expansão no mercado farmacêutico, com grandes desafios a serem superados para aprimorar ainda mais a prática de transporte de medicamentos, bem como aumentar os conhecimentos sobre a estabilidade dos fármacos termossensíveis comercializados no Brasil, quando expostos a temperaturas superiores à 25 °C.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei nº 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 República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 set. 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em: 08 set. 2015.

BRASIL. **Portaria nº 1052, de 29 de dezembro de 1998.** Aprova a relação de documentos necessários para habilitar a empresa a exercer a atividade de transporte de produtos farmacêuticos e farmoquímicos, sujeitos à vigilância sanitária. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 31 dez. 1998. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1998/prt1052_29_12_1998.html>. Acesso em: 08 set. 2015.

BRASIL. **Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998.** Institui o Sistema do Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 09 out. 1998. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1998/prt0802_08_10_1998_rep.html>. Acesso em: 08 set. 2015.

BRASIL. **Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005.** Guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 01 ago. 2005. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=01/08/2005&jornal=1010&pagina=1&totalArquivos=72>>. Acesso em: 31 out. 2015.

BRASIL. **Resolução nº 329, de 22 de julho de 1999.** Institui roteiro de inspeção para transportadora de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0329_22_07_1999.html>. Acesso em: 08 set. 2015.

CARVALHO JUNIOR, Saulo de; MACEDO, Sonja Helena Madeira. **Logística Farmacêutica Geral:** da teoria à prática. São Paulo: CONTENTO, 2012.

COHEN, Victor et al. **Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration.**

American Journal of Health-System Pharmacy. v. 64, n. 16, p. 1711-1715. 08/2007.
Disponível em: <<http://www.ajhp.org/content/64/16/1711.long>>. Acesso em: 30 out. 2015.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO TRANSPORTE. **Pesquisa CNT de rodovias 2014:** relatório gerencial. Brasília: CNT: SEST: SENAT, 2014. Disponível em:
<<http://pesquisarodovias.cnt.org.br/Paginas/relGeral.aspx>>. Acesso em: 30 out. 2015.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO TRANSPORTE. **Plano CNT de transporte e logística 2014.** Brasília: CNT, 2014. Disponível em: <<http://www.cnt.org.br/Paginas/Plano-CNT-de-Log%C3%ADstica.aspx>>. Acesso em: 31 out. 2015.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE GOIÁS. **Manual de Boas práticas de armazenamento, distribuição e transporte de medicamentos.** Goiás, 2009. Disponível em: <<http://www.crfgo.org.br/wp-content/uploads/2013/03/manual2009.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2015.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Distribuição e Transporte.** São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2013. 39p. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/publicacoes-2/cartilhas-por-area.html?download=4:cartilha-da-comissao-de-distribuicao-e-transporte>>. Acesso em: 30 out. 2015.

DI MAIO, Claudia Aparecida; SILVA, Jose Luís Gomes da. **Armazenagem e distribuição de medicamentos na cadeia fria.** Latin American Journal of Business Management, vol. 5, no. 2, p. 115–133, 2014. Disponível em:
<<http://www.lajbm.net/index.php/journal/article/view/209/114>>. Acesso em: 31 out. 2015.

ENCINA, Gabriella dos Santos Lima. **Avaliação da qualidade no transporte de medicamentos no Brasil.** [TCC - Especialização]. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, 2012. Disponível em:
<<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11128>>. Acesso em: 31 out. 2015.

EUROPEAN COMMISSION. **On Good Distribution Practice of medicinal products for human use.** Official Journal of the European Union. 23.11.2013. Disponível em:
<http://www.girp.eu/sites/default/files/documents/european_good_distribution_practice_guidelines_5_november_2013.pdf>. Acesso em: 30 out. 2015.

FREITAG, B. B. **Logística de medicamentos:** Análise na Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis. 2007. 120f. Trabalho de Conclusão de Estágio (Graduação em Administração). Curso de Administração, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/130626>>. Acesso em: 30 out. 2015.

GODOY, Gustavo Franco de. **Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte de Medicamentos.** 2. ed. São Paulo: CONTENTO, 2012.

HPFBI. HEALTH PRODUCTS AND FOOD BRANCH INSPECTORATE. **Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation.** Canadá, 2011. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069-eng.php>>. Acesso em: 31 out. 2015.

HPRA. HEALTH PRODUCTS REGULATORY AUTHORITY. **Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature conditions for Medicinal Products and Active Substances**. IA-G0011, 2011. Disponível em:

<<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/ia-g0011-guide-to-control-and-monitoring-of-storage-and-transportation-conditions-v1.pdf?sfvrsn=16>>.

Acesso em: 31 out. 2015.

MERCOSUL. GMC. **Resolução n° 49, de 28 de novembro de 2002**. Aprova o regulamento técnico Mercosul sobre as boas práticas de distribuição de produtos farmacêuticos. Disponível em: <<http://www.mercosur.int/innovaportal/v/3082/3/innova.front/resoluc%C3%B5es-2002>>.

Acesso em: 08 set. 2015.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM NETO, P.J. **Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica**. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2009; 30 (2): 129-135.

Disponível em: <[http://serv-](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798)

[bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798)>. Acesso em: 30 out. 2015.

SILVA, C.; FERREIRA, S.; MONTEIRO, C.; CARVALHO, A.; CARINHA, P. H.

Medicamentos Termolábeis: Estabilidade Após Ruptura Da Cadeia De Frio. In: A. Cruz, A. Cunha, A. I. Oliveira, Â. Jesus, C. Pinho, M. Santos, P. Correia, R. F. Oliveira (Org), Livro De Actas Do VIII Colóquio De Farmácia (pp. 50-64). Presented at the VIII Colóquio de Farmácia, Vila Nova de Gaia: Área Técnico – Científica de Farmácia - Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto. 2012. Disponível em:

<http://recipp.ipp.pt/bitstream/10400.22/1380/1/L_AgostinhoCruz_2012.pdf#page=50>

Acesso em: 31 out. 2015.

TAYLOR, J. **Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products**. The Pharmaceutical Journal, 267. 2001. Disponível em:

<<http://www.tutelamedical.com/wp-content/uploads/2014/09/Temperature-Monitoring-and-Transporting-Medicinal-Products.pdf>> Acesso em: 31 out. 2015.

USP. UNITED STATES PHARMACOPEIA. **Good Storage and Shipping Practices**.

Chapter, USP 28, Suppl. 2, 2005. Disponível em:

<http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1079.html>. Acesso em: 31 out. 2015.

VENDRELL, .C.M. et al. **Posible validez de medicamentos termolábiles fuera de las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante**. Farm Hosp. 2004; 28 (6): 440-444. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-posible-validez-medicamentos-termolabiles-fuera-13118713>>. Acesso em: 30 out. 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Annex 9: **Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products**. WHO Technical Report Series. 2011; 961:324-72. Disponível em:

<http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex9.pdf>.

Acesso em: 31 out. 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Good distribution practices for pharmaceutical products**. Technical Report Series, n.957, annex 5, p.253-264. Geneva, Switzerland, 2010. Disponível em:
<http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodDistributionPracticesTRS957Annex5.pdf>. Acesso em: 31 out. 2015.