

# **Análise da qualidade microbiológica do cloridrato de clindamicina comercializada nas farmácias de manipulação da cidade de caruaru**

Karla Patrícia Bezerra Araújo Costa<sup>1\*</sup>, Rebeca Emmanuely da Silva<sup>1</sup> & Risonildo Pereira Cordeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Associação Caruaruense de Ensino Superior- ASCES; <sup>2</sup> Docente do curso de farmácia da Associação Caruaruense de Ensino Superior- ASCES

\*Autora correspondente:

Karla Patrícia Bezerra Araújo Costa - Associação Caruaruense de Ensino Superior- ASCES- Rua Amsterdam, 710, ap202 B, 55016660, Universitário Caruaru-PE  
Cel.: (81) 9722-2122 - Email: patriciabaraujocosta@gmail.com

## **RESUMO**

O estudo objetivou analisar a qualidade de amostras do Cloridrato de Clindamicina (CC) em cápsulas, quanto aos parâmetros de eficácia e características físico-químicas, comercializadas pelas farmácias de manipulação da cidade de Caruaru. Trata-se de um estudo analítico observacional descritivo para obtenção de medidas qualitativas das cápsulas de CC. O método empregado foi a difusão em ágar, placas com aplicação do agente antibacteriano, estudado com o intuito de traçar uma curva, demonstrando a relação entre o diâmetro dos halos de inibição e a potência do CC. Selecionou-se amostras distintas de cada estabelecimento. Dentre os fármacos, apenas um obteve o melhor potencial inibitório (3,25mm), comparados ao padrão, (3,5mm) os halos estudados evidenciaram uma qualidade inferior quanto aos produtos manipulados, devido à discreta atividade antimicrobiana do medicamento. Sugere-se à continuidade do estudo, referente a outros antibióticos para que se propicie o melhor acompanhamento de qualidade dos produtos elaborados pelas farmácias de manipulação.

Palavras-Chave: Clindamicina, Medicamentos Falsificados, Antibacterianos

## **ABSTRACT**

The present study aim to analyze the quality of samples of Clindamycin Hydrochloride (CC) capsules, according to efficiency parameters and physicochemical properties, marketed by manipulation pharmacies located in Caruaru city. Configured as an analytic descriptive observational study to obtainment of qualitative measures of CC capsules. The chosen method was the agar diffusion, plates with application of anti-bacterial agent studied with the purpose to set a curve showing the connection between halo diameters of inhibition and the potency of CC. It was selected distinct samples of each establishment. Among the drugs, only one granted the best inhibitory potencial (3,25mm), compared to standard, (3,5mm) the studied halos indicated an inferior quality referred to manipulated products, due the lower anti-bacterial activity of the drug. As a suggestion, further studies must answer questions related to others antibiotics to provide the better escort of quality products elaborate by manipulation pharmacies.

Palavra-Chave: Clindamycin, Counterfeit Durgs, Anti-Bacterial Agen

## 1- INTRODUÇÃO

Ao longo do século XX os medicamentos têm sido poderosas ferramentas na redução da morbidade, entretanto os custos direcionados à saúde podem aumentar quando os mesmos forem utilizados inadequadamente assim como levar à ocorrência de reações adversas; portanto investimentos na qualidade da prescrição e dispensação de medicamentos deve ser de extrema importância para que se possa combater estes riscos. (Leite *et al.*, 2008).

As infecções são as principais causadoras do grande número de doenças que acometem negativamente a saúde dos seres humanos e a maioria destas doenças são causadas por bactérias, mas sabe-se que infecções relacionadas a estes micro-organismos podem ser prevenidas, controladas e tratadas por meio de um grupo de compostos conhecidos como antibióticos, cuja ação é antibacteriana. (Guimarães, Momesso & Pupo 2010).

Os antibióticos estão em segundo lugar entre os fármacos mais utilizados pela população, seu uso indiscriminado pode levar ao aumento da resistência bacteriana por esse motivo deve haver um controle nas quantidades administradas aos pacientes devido a uma questão social e econômica, dentro deste contexto deve-se apresentar uma preocupação em relação às quantidades de princípio ativo presentes nestes medicamentos, o que exige métodos analíticos rápidos, simples, baratos e confiáveis que assegurem sua confiabilidade (Paula *et al.*, 2010).

O mecanismo de desenvolvimento de fármacos relacionados a ação antimicrobiana refere-se a um notável progresso da medicina moderna, possibilitando tanto o tratamento como cura de doenças que anteriormente eram classificadas como letais. A capacidade específica e seletiva desses fármacos para com o grupo alvo, sendo estes as bactérias, o que proporciona maior efetividade. A atividade antimicrobiana tanto pode inibir o crescimento como também inativar a ação do microorganismo, ou até mesmo levar o agente infeccioso à morte. (Katzung, 2006; Murray, 2000).

A clindamicina é uma lincosamida, inibidora da síntese protéica bacteriana, é um antibiótico de amplo espectro com atividade contra os aeróbios gram positivos e uma gama de bactérias anaeróbicas, possui melhor atividade e maior absorção por via oral. É o fármaco de escolha para o tratamento de infecções periféricas causadas por *Bacillus fragilis* e outras bactérias penicilina resistentes, é uma alternativa para pacientes alérgicos a penicilina, e a mesma também pode ser usada no tratamento de infecções de pele e tecidos moles, causadas por espécies de estafilococos, Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que este fármaco alcança uma concentração elevada no ponto de infecção, reduz a patogenicidade das bactérias e reforça as atividades de fagocitose dos linfócitos imunitários do hospedeiro. (Crotty, 2012 Patrick, 2005; Fiebelkorn *et al.*, 2003).

. Considera-se que a qualidade dos princípios ativos é o tópico potencialmente mais relevante, pois é sabido que, medicamentos “falsificados” podem não enquadrar o princípio ativo na quantidade prevista, ter expirado o prazo de validade, conterem ingredientes perigosos, não serem medicamentos aprovados pelas agências de medicamentos ocidentais, serem fabricados sem cumprir os padrões de segurança, não serem seguros quando associados a outras medicações ou não serem etiquetados, armazenados, embalados ou enviados corretamente, acarretando prejuízos a saúde do consumidor. (Virella, 2008).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, relata que houve um aumento significativo nas ocorrências de apreensões de medicamentos falsificados no Brasil na última década. O ato de falsificação de medicamentos assim como a importação irregular e a venda em local não autorizado é considerado além de infração sanitária um crime contra a saúde pública, citados na Lei nº 9.677/98, e sujeitos à multa e pena de reclusão. (Ames & Souza, 2012).

É fato que o mercado de falsificações de medicamentos vem se agravando com o decorrer dos anos. Estes medicamentos falsificados podem acentuar ainda mais as patologias apresentadas pelo consumidor, podendo estes conter a quantidade de princípio ativo abaixo da quantidade necessária para que haja a eficácia no tratamento ou até mesmo doses maiores gerando um efeito tóxico. Um mercado que cresce cada vez mais é preocupante, pois inúmeras patologias deixam de ser tratadas e curadas, considerando também que medicamentos produzidos ilegalmente sem controle de qualidade e testes de bioequivalência/biodisponibilidade; podem causar resistência de alguns microorganismos dificultando o tratamento. (Silva, 2009).

Partindo do reconhecimento de que a luta contra a falsificação é uma compromisso que precisa ser compartilhado, a fim de tentar que haja uma diminuição e até mesmo abolição desta prática, foram discutidas pelos representantes de instituições civis e entidades do governo ligados à área da Saúde, estratégias que envolvem o fortalecimento da inspeção, o controle da cadeia de medicamentos, a criação de um sistema de informação e o aprimoramento da comunicação e divulgação de informações para o Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (Anvisa, 2004).

A utilização de matérias-primas e material de embalagem de má qualidade ou incompatíveis, a adoção de processos de fabricação impróprios, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado além de outras condições que afetem a estabilidade de um fármaco são fatores que alteram a qualidade do mesmo, com isso a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia destes deve cumprir a regulamentação sanitária promovendo as atividades de inspeção e fiscalização (Köhler, *et. al* , 2009).

A Farmacopéia Brasileira recomenda os ensaios microbiológicos por difusão em ágar e turbidimetria como adequados para a avaliação da atividade antimicrobiana quantitativa de antibióticos, está entre os métodos mais usados nos laboratórios de controle de qualidade

microbiológico, considerando os parâmetros: o meio de cultura, o inóculo do microrganismo, a difusão do fármaco, as condições de incubação e os critérios de leitura são fundamentais para a confiabilidade do método (Vital *et al.*, 2004).

Diante do exposto, este trabalho teve como finalidade determinar a qualidade de amostras do cloridrato de clindamicina, em cápsulas, comercializadas pelas farmácias de manipulação da cidade de Caruaru quanto aos parâmetros de potência e características físico-químicas

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Desenhos do estudo**

Foi um estudo analítico observacional descritivo, para obtenção de medidas qualitativas das cápsulas de Cloridrato de Clindamicina manipuladas na cidade de Caruaru. Como vantagens do estudo, temos a objetividade na coleta dos dados, e fácil execução.

### **4.2 Amostra**

Foram 3 amostras de Cloridrato de Clindamicina em cápsulas, sendo obtida cada amostra em diferentes farmácias de manipulação. Estas representam 100% das farmácias que manipulam e comercializam o antibiótico na cidade de Caruaru. Dentro do universo em que serão uma amostra de cada farmácia e o padrão.

### **4.3 Análises dos parâmetros de solubilidade e peso médio do Cloridrato de Clindamicina**

Para análise da solubilidade, foi realizada considerando o principio de solubilidade por fases, onde o procedimento consiste na adição de porções crescentes de amostra a volumes constantes de solventes no qual a substância analisada demonstra apenas ligeira solubilidade,

visando à obtenção da solução saturada dessa substância. Depois de promovido o equilíbrio do sistema, por agitação prolongada sob a temperatura constante, determina-se o conteúdo total de soluto na solução sobrenadante que nessa etapa geralmente é utilizada a técnica gravimétrica, e então se traça o diagrama de solubilidade por fases, plotando a composição da solução em miligramas de soluto por gramas de solvente, pela composição do sistema, em miligramas de amostra adicionada por gramas de solvente.(F.Bras V., 2010)

Foram pesadas, individualmente as cápsulas, e removido o conteúdo de cada uma, adequadamente limpa e pesada novamente. Determinado o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, foi definido o peso médio do conteúdo. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados que é de: menos de 300 mg  $\pm$  com limite de variação de 10,0%, mais de 300 mg  $\pm$  com limite de variação de 7,5%, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.(F. Bras V., 2010)

#### **4.4 Ensaio Microbiológico do Cloridrato de Clindamicina**

O método analítico biológico empregado é a difusão em ágar. Foram estudadas, placas com aplicação dos antimicrobianos com o objetivo de traçar uma curva que demonstrasse a relação entre o diâmetro dos halos de inibição e a potência do Cloridrato de Clindamicina. Para o Cloridrato de Clindamicina utiliza-se o meio de cultura Caldo Caseína-Soja e o microrganismo-teste *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Para a solução padrão é preparada 6,0 g de peptona seca dissolvida, 4,0 g de caseína de digestão pancreática. 3,0 g de extrato de levedura, 1,0 g de dextrose e 15,0 g de ágar em água purificada suficiente para perfazer 1000 mL. O pH, após esterilização, será de 8,0. (F. Bras V., 2010)



Foi adicionado do inóculo um valor de 100 mL de meio de cultura. Uma camada base por meio da adição de 21 ml de ágar fundido nas placas de Petri as quais serão, especialmente selecionadas, tinha um fundo plano, possuía dimensões de 20 x 100 mm e tampa de material apropriado. Foram distribuídos o ágar uniformemente nas placas, colocadas em superfície nivelada para que a camada de meio tenha profundidade uniforme. Após o endurecimento do ágar, as placas foram tampadas. Para preparar a camada inoculada. (F. Bras V., 2010)

O volume de inóculo foi de 1,5 mL/mL, o meio de cultura foi fundido e resfriado entre 46 °C e 48 °C. Espalhado uniformemente a camada, e tampada as placas para permitir o seu endurecimento sobre superfície plana. Após o endurecimento do meio, colocou-se seis cilindros de aço inoxidável, com diâmetro externo de 8 mm  $\pm$  0,1 mm, diâmetro interno de 6 mm  $\pm$  0,1 mm e comprimento de 10 mm  $\pm$  0,1 mm, sobre a superfície do ágar inoculado, de maneira que formem entre si ângulo de 60° e com raio de 2,8 cm. A temperatura de incubação será de 36 a 38 °C. (F. Bras V., 2010)

Para a curva padrão, utilizou-se um total de 12 placas, 3 para cada uma das soluções do padrão, exceto para a concentração média da curva que é incluída em todas as placas. Em cada conjunto de 3 placas, foi posto 3 cilindros para a concentração média e alternar 3 cilindros para a concentração baixa e assim sucessivamente com as demais soluções do padrão. Dessa maneira, obtém-se 36 halos de inibição para a concentração e 9 halos de inibição para cada uma das outras quatro concentrações da curva. Para cada amostra, foi empregada 3 placas, onde foram colocados 3 cilindros para a concentração média do padrão e 3 com a solução da amostra preparada na mesma concentração do padrão.(F. Bras V., 2010)

Aplicando-se 0,2 mL das soluções nos moldes de aço inoxidável por meio de pipeta ou outro instrumento calibrado. Incubada as placas na temperatura indicada, cuja variação não exceda  $\pm$  0,5

°C, durante um período de 16 a 18 horas. Em seguida, mediu-se o diâmetro dos halos de inibição empregando dispositivo adequado para medida, como paquímetro, com precisão de até 0,1 mm. (F. Bras V., 2010)

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras estudadas foram de três farmácias distintas, sendo representativas dentro do universo de 100% das Clindamicinas comercializadas na Cidade de Caruaru. Estas se apresentaram em escassez, uma vez que vem sendo diminuída a comercialização da forma farmacêutica cápsula, devido ao seu baixo índice terapêutico.

No entanto, depois da Resolução RDC nº 354/03 voltaram a ser manipuladas, desde que as farmácias cumpram requisitos mínimos da Anvisa. As exigências são válidas para todas as formas farmacêuticas das substâncias. (Anvisa,2003

Tabela 1: Características Organolépticas

|                 | Padrão  | Amostra<br>1 | Amostra<br>2 | Amostra<br>3 |
|-----------------|---------|--------------|--------------|--------------|
| Cor             | Branca  | Branca       | Branca       | Branca       |
| Estado físico   | Pó      | Pó           | Pó           | Pó           |
| Solúvel em água | Sim     | Sim          | Sim          | Sim          |
| Concentração    | 300mg   | 300mg        | 300mg        | 300mg        |
| Aspecto         | Cápsula | Cápsula      | Cápsula      | Cápsula      |
| Odor            | Inodoro | Inodoro      | Inodoro      | Inodoro      |
| Peso Médio*     | -       | 0,466        | 0,573        | 0,3324       |

\*O peso médio foi determinado pela média de cinco cápsulas

Conforme a tabela 1, todas as amostras de clindamicina possuem coloração branca, quanto ao aspecto físico são todas em pó e solúveis em água, porém duas amostras formaram um pequeno corpo de fundo o que não confere uma solubilidade tão adequada, possuem concentração de 300mg e aspecto em forma de cápsula, exceto a amostra padrão que está em pó e quanto ao odor, são todos inodoros.

De acordo com os compêndios oficiais essas substâncias apresentam-se correlacionadas com a amostra. O Cloridrato de Clindamicina é um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro. É facilmente solúvel em água, etanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico. Possui faixa de fusão entre 167°C a 172°C. (F.Bras.V 2010).

Tabela 2: Representação do tamanho dos halos formados em mm.

|           | 2mg/ml | 1mg/ml | 0,5mg/ml | 0,25mg/ml |
|-----------|--------|--------|----------|-----------|
| Padrão    | 3,5    | 2,5    | 2,05     | 1,0       |
| Amostra 1 | 2,8    | 2,3    | 0        | 0         |
| Amostra 2 | 2,75   | 2,1    | 0        | 0         |
| Amostra 3 | 3,25   | 2,4    | 2,0      | 1,0       |

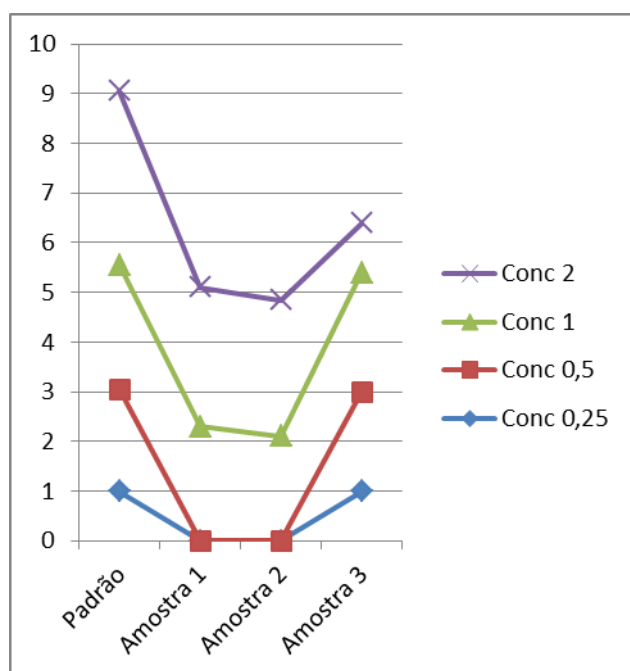
A tabela 2 representa a comparação do tamanho dos halos de inibição das amostras, sendo feito a analogia entre as três amostras que representa farmácias de manipulação distintas e a amostra padrão. O mesmo mostra uma maior inibição da bactéria por parte da amostra padrão. É notável que

os maiores halos de inibição foram proporcionais às concentrações sendo a amostra padrão com concentração de 2mg/ml a de maior formação de halo.

De acordo com a tabela 2, as inibições do *Staphylococcus aureus* através das concentrações inibitórias mínimas de 2mg/ml, 1mg/ml, 0,5mg/ml e 0,25mg/ml foram proporcionais às concentrações mostrando um halo maior de inibição para a concentração de 2mg/ml sendo a amostra padrão a que mais inibiu a bactéria. Dentre as três amostras a de número 3 foi a que teve maior potencial inibitório, comparado ao padrão.

Quando observamos a atividade dos produtos manipulados em relação ao padrão evidenciase uma elevada discrepância quanto ao potencial de ação, uma vez que os produtos Amostra 1 e Amostra 2 apresentaram potenciais 90% menores que o padrão tendo não expressado atividade frente ao microrganismo, o que denuncia baixa qualidade no processo de produção e dos próprios princípios ativos. Apenas a amostra A3 apresentou equivalência ao padrão, com o potencial inibitória de 95%

Gráfico 1: Potencial inibitório das amostras e do padrão



Para se obter concentrações terapêuticas com a capacidade de matar ou inibir o crescimento bacteriano é necessário que a potência do antimicrobiano esteja adequada nas preparações farmacêuticas que serão administradas ao paciente, cuja infecção se deseja combater. Nesse aspecto, é crescente a preocupação com a qualidade dos medicamentos, em especial a questão dos genéricos, a bioequivalência e a estabilidade das formulações (Esmerino, 2004).

No início da década de 1930, foi implantado a antimicrobianoterapia, com o emprego da sulfanilamida que aparentemente ditava o fim das doenças infecciosas, porém , no final desta mesma década foram surgindo as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes à este quimioterápico. A partir de então, o *S. aureus* vem ganhando esta “batalha”, visto que a cada novo antibiótico introduzido no tratamento das patologias novas cepas resistentes têm surgido. (Santos *et al.*, 2007).

Desde que os antibióticos começaram a ser utilizados com o objetivo de conter as infecções causadas por microorganismos patogênicos desenvolveu-se juntamente a resistência por parte das bactérias a estes. Na atualidade isto vem sendo enfatizado de acordo com o decréscimo da eficácia de drogas outrora muito potentes, com o reaparecimento de microrganismos resistentes a todos os fármacos disponíveis. Com o objetivo de revolucionar o tratamento de doenças infecciosas e com isto permitir a melhoria geral da saúde da população, a utilização dos antibióticos e outros antimicrobianos vem sendo estudados para garantir uma melhoria na eficácia deste tratamento. Organização mundial da saúde (OMS, 2001).

É importante lembrar que um antibiótico pode apresentar-se sensível no teste *in vitro*, mas nem sempre terá boa eficácia *in vivo*. Tendo em vista estas consequências, a realização dos testes de sensibilidade *in vitro*, permite detectar cepas de estafilococos sensíveis e sugerir a utilização da

penicilina no tratamento in vivo, ao invés, de um medicamento de última geração. (Freitas *et al.*, 2005).

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados das amostras de medicamentos analisados, conclui-se que o melhor resultado devido ao halo de inibição, foi a do padrão seguido de uma das farmácias pesquisadas, cujas concentrações inibitórias foram bastante similares ao padrão, porém as demais farmácias também obtiveram resultados frente a inibição do agente inoculado. Evidenciou-se também uma baixa qualidade nos produtos manipulados decorrente de inadequações do processo de produção, o que culminou em valores destoantes.

Diante do apresentado, recomenda-se a continuidade de novos estudos frente a outros antibióticos para que se possa propiciar o melhor acompanhamento da qualidade dos produtos elaborados pelas farmácias de manipulação.

## 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ames J & Souza DZ. Falsificação de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2012;46(1):154-9

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientações de procedimentos relativos ao controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n °20, de 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fórum discute estratégias de combate à falsificação de medicamentos. *Rev. Saúde pública* , 2004.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il.

Croty MFC, *Clindamicina na Prevenção de Infecção Sediada no Sistema Estomatognático em Pacientes Alérgicos a Penicilina*. 2012. São Paulo. 19 p. Monografia (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais). Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Denobile M & Nascimento ES. Validação de método para determinação de resíduos dos antibióticos oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina, em leite, por cromatografia líquida de alta eficiência. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 40, n. 2, 2004.

Esmerino LA, Pereira AV, Adamowicz T, Borges DM, Talacimon EA, Schelesky ME. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobiano. *UEPG Ci. Biol. Saúde*, Ponta Grossa v. 10, n. 1, p. 53-60, 2004.

Fiebelkorn KR, Crawford SA, Mcelmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2003.

Freitas MFL, Pinheiro Júnior JW, Stamford TLM, Rabelo SS de A. Silva DR, Silveira Filho VM, Santos FGB, Sena MJ, Mota RA. Perfil de sensibilidade antimicrobiana in vitro de staphylococcus coagulase positivos isolados de leite de vacas com mastite no agreste do estado de pernambuco. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo: 2005. p.171-177

GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. *Mcgraw-hill Interamericana* Rio de Janeiro:2007.

Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Ribeirão Preto:2010

Ivana AM, Noronha AB, Hofmeister MGS. Prevenção e Combate à falsificação e fraude de medicamentos: uma responsabilidade compartilhada. Brasília:2005.

Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 9. ed. Guanabara Koogan, 991 p. Rio de Janeiro:2006

Köhler LF, Nascimento HD, Schwengber ELL, Bandeira ZMP, Pazin GV, Silvia Machado RP. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Rev. Bras. Farm.*, 90(4): 309-315 Ribeirão Preto, 2009.

Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Revista de Ciência & Saúde Coletiva*. Santa Catarina: 2008.

Luiza VL, Castro CGSO & Nunes JM. Aquisição de medicamentos no setor público:o binômio qualidade – custo. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro:1999.

Murray PR. Microbiologia Médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 604p 2000.

Nunes EB & Araújo ME. Relatório da Avaliação do Controle Interno da Qualidade - CQI dos Laboratórios de Microbiologia da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde – Rede RM. ANVISA, 2004.

Organização mundial da saúde (OMS). Pautas para la formulación de medidas para Combatir los medicamentos Falsificados. 2011

Paula CER , Almeida VGK & Cassella RJ. Determinação espectrofométrica de cefalexina em formulações farmacêuticas explorando a sua reação de transferência de carga com a quinalizarina. *Rev. Quim.nova*, V.33, n 4,914-919, 2010.

Santos AL, Santos DO, Freitas CC, Ferreira BLF, Ilídio F, Rodrigues CRR, Castr HC. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med Lab* .Rio de Janeiro: 2007

Silva KER, Alves LDS, Soares MFR, Passos RCS, Faria AR, Rolim Neto PJ1. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev. CiêncFarmBásicaApl*, 2009.

Vieira FGD, Crubellate JM, Silva IG, Rezende Silva W. Cultura do silêncio x cultura da omissão: empresa privada e estado frente à falsificação de remédios no Brasil. *RAE-eletrônica*, v. 1, n. 1, 2002.

Virella D. Falsificação de medicamentos. Uma realidade à qual é preciso dar atenção. *Acta Pediátrica Portuguesa Sociedade Portuguesa de Pediatria*:39(1):46-50. 2008

Vital TM, Reis C, Zapata MTAG, Cunha LC. Estudo comparativo de duas técnicas farmacopéicas de avaliação da atividade antimicrobiana dos fármacos: nistatina, eritromicina, neomicina e gentamicina. *Rev. Brasileira de ciências farmacêuticas*, Goiás, V.40, n.2, 2004.

Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? *Rev. Uso racional de medicamentos*. Brasília. v. 1, n. 4, p. 0791-1810, 2004.