

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ADRIELLE DA SILVA FACHINI

**MEDICAMENTOS MAGISTRAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA ERROS
INATOS DO METABOLISMO**

Brasília

2019

ADRIELLE DA SILVA FACHINI

**MEDICAMENTOS MAGISTRAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA ERROS
INATOS DO METABOLISMO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em farmácia.

Orientador: Rafael Santos Santana

Brasília

2019

ADRIELLE DA SILVA FACHINI

**MEDICAMENTOS MAGISTRAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA ERROS
INATOS DO METABOLISMO**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso
Universidade de Brasília

Profa. Dra. Helaine Carneiro Capucho
Universidade de Brasília

2019
Brasília

RESUMO

Os erros inatos do metabolismo são doenças consideradas raras e este fato tem impacto na obtenção de dados na literatura com alto nível de evidência científica, um obstáculo para profissionais de saúde que devem realizar um diagnóstico com agilidade a fim de determinar um tratamento e evitar complicações para o paciente. A manipulação de medicamentos trata-se de uma forma de produção capaz de individualizar o tratamento de um paciente, especialmente, para pacientes pediátricos que enfrentam dificuldades na obtenção de apresentações comercialmente disponíveis em formas líquidas. Além disso, essa produção pode contribuir para o uso racional de medicamentos e ampliação do acesso. **Objetivos:** Analisar a possibilidade de produção de apresentações magistrais atuando como alternativas terapêuticas para erros inatos do metabolismo (EIM). **Métodos:** Foi realizada uma revisão na literatura para elencar medicamentos com indicação para EIM. A partir disso foram sugeridas apresentações ajustadas para uma produção magistral e analisou-se a possibilidade dessa produção através da busca de formulações para esses medicamentos na literatura. Foi estimado um impacto orçamentário através de dados da Secretaria de Saúde do DF, com informações sobre uma estimativa de demanda mensal de dispensações e o custo de produção de frascos de solução oral, cápsulas e sachês. **Resultados:** Foram elencados 31 medicamentos, dos quais para maioria dos foram encontradas na literatura formulações magistrais nas formas farmacêuticas líquidas. O impacto orçamentário anual de todos os medicamentos ficou em R\$ 504.864,78 para atendimento de ao menos um frasco para 475 dispensações. **Conclusão:** Uma possível incorporação de um serviço de manipulação de medicamentos para EIM no SUS atenderia a uma demanda significativa e contribuiria para trazer notoriedade a essas condições.

Palavras-chave: erros inatos do metabolismo; tratamento; manipulação magistral.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

EIM Erros Inatos do Metabolismo

Phe Fenilalanina

REME- DF Relação de Medicamentos Essenciais do Distrito Federal

RENAME Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SES-DF Secretaria de Saúde do Distrito Federal

DIASF Diretoria de Assistência Farmacêutica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras no Brasil	14
Figura 2 Fluxograma do processo de revisão de literatura	24

LISTA DE TABELAS

1	Elenco de princípios ativos/fármacos com indicação para EIM	25
2	Posologias identificadas para o elenco de medicamentos	27
3	Apresentações propostas para a manipulação magistral do elenco de medicamentos	28
4	Relação de medicamentos para EIM no âmbito do Distrito Federal	50
5	Cotação dos princípios ativos	53
6	Estimativa anual da produção magistral dos medicamentos elencados pela SES-DF	54

LISTA DE QUADROS

1	Formulação magistral de Ácido Fólico 5mg/mL	31
2	Formulação magistral de Ácido Folínico 10mg/mL	31
3	Formulação magistral de Atorvastatina 10mg/mL	32
4	Formulação magistral de Benzoato de Sódio 250mg/mL	33
5	Formulação magistral de Betaína 3g	33
6	Formulação magistral de Colesevelam 3,5g	34
7	Formulação magistral de Colestipol 5g	34
8	Formulação magistral de Colestiramina 4g	35
9	Formulação magistral de Fenilalanina 100mg	36
10	Formulação magistral de Fenilbutirato de Sódio 450mg/mL	36
11	Formulação magistral de Glicina 250mg	37
12	Formulação magistral de Glutamina 5g ou 250mg/mL	37
13	Formulação magistral de L-Arginina 625mg/mL	38
14	Formulação magistral de L-Carnitina 125mg/mL	39
15	Formulação magistral de L-Citrulina 500mg	39
16	Formulação magistral de Lisina 250mg	40
17	Formulação magistral de L-Isoleucina 250mg	40
18	Formulação magistral de L-Valina 250mg	41
19	Formulação magistral de N-Carbamil Glutamato 125mg/mL	41
20	Formulação magistral de Piridoxal Fosfato 50mg/mL	42
21	Formulação magistral de Piridoxina 50mg/mL	43
22	Formulação magistral de Pravastatina 10mg/mL	43
23	Formulação magistral de Riboflavina 100mg/mL	44
24	Formulação magistral de Rosuvastatina 20mg/mL	45
25	Formulação magistral de Sapropterina 50mg/mL	46
26	Formulação magistral de Sinvastatina 20mg/mL	46
27	Formulação magistral de Tiamina 200mg/mL	47
28	Formulação magistral de Ubiquinona (Coenzima Q ₁₀) 25mg/mL	48
29	Formulação magistral de Vitamina E 500mg	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. Doenças Raras	7
1.2. Erros Inatos do Metabolismo	7
1.1.2. Classificação Clínica	8
1.1.3. Diagnóstico	9
1.1.4. Tratamento	9
1.1.5. Epidemiologia e Legislações Brasileiras	12
1.3. Manipulação de medicamentos	14
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo Geral	18
2.2. Objetivos Específicos	18
3. MÉTODOS	19
3.1. Identificação do elenco de medicamentos para EIM	19
3.2. Definição da apresentação magistral padrão	20
3.3. Análise da possibilidade de produção magistral	21
3.4. Estimativa de demanda e orçamento desses medicamentos para o Distrito Federal	22
4. RESULTADOS	23
4.1. Revisão da literatura	23
4.2. Relação de medicamentos com indicação terapêutica para EIM	24
4.3. Posologia para o elenco de medicamentos	25
4.4. Apresentações propostas para manipulação magistral	27
4.5. Formulações magistrais para os medicamentos elencados	29
4.6. Análise dos medicamentos elencados pela SES-DF para erros inatos do metabolismo	49
4.7. Estimativa de impacto orçamentário da produção magistral dos medicamentos elencados pela SES-DF	50
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	60
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças Raras

De maneira geral, as doenças raras se enquadram em um grande grupo com uma diversidade de manifestações capazes de causar impacto na vida dos pacientes e das suas famílias, além do sistema de saúde. A raridade de um distúrbio advém da sua individualidade, pois quando distúrbios individuais são analisados em conjunto apresentam uma prevalência de cerca de 6-8%, o que representa um número de quase 8000 doenças raras, dentro do qual há doenças extremamente raras e outras com prevalência maior (Kvarnung e Nordgren, 2017).

As manifestações clínicas das doenças raras se caracterizam pela falta de especificidade, fato que pode ser gerador de confusão, visto que os sinais e sintomas são diversos e variam na intensidade e no período de vida que aparecem, algo entre o pré-natal e o final da vida adulta. Com relação ao diagnóstico, houve evolução, principalmente, com o uso de novas tecnologias, por exemplo o rastreamento genômico, que é útil ao considerar que várias dessas doenças são de ordem genética. O diagnóstico bem definido é crucial para determinação do tratamento, análise do prognóstico e aconselhamento genético (Kvarnung e Nordgren, 2017). No entanto, limitações como o alto custo desses processos e poucas opções de tratamento dificultam tanto o acesso quanto a produção de pesquisas e envolvimento da indústria farmacêutica (Pogue *et al.*, 2018).

Dentro da classificação de doenças raras podem ser encontrados os EIM, os quais são considerados raros devido a sua prevalência, quando cada doença é analisada de forma individual, pois quando analisado em conjunto os EIM possuem uma prevalência de 1:1000 casos, sendo aproximadamente um número de 500 doenças (Alfadhel *et al.*, 2013; El-Hattab, 2015).

1.2. Erros Inatos do Metabolismo

EIM são desordens bioquímicas hereditárias, nas quais um defeito que pode ocorrer tanto em enzimas quanto em cofatores ou transportadores é responsável por alterar o metabolismo normal de uma via (Gambello e Li, 2018). Esse defeito é caracterizado pela ausência ou diminuição da atividade de metabolização, o que, por consequência, leva ao acúmulo do substrato a níveis tóxicos e diminuição do produto (Camp *et al.*, 2012; Gambello e Li, 2018).

Cerca de 25% dos portadores de EIM apresentam manifestações no período inicial de vida. Os recém-nascidos são, normalmente, assintomáticos ao nascimento, mas os sinais característicos tais como letargia, má alimentação, dificuldade de respiração, convulsões surgem logo após dando indícios não específicos, que podem ser confundidos, por exemplo, com a sepse (El-Hattab, 2015).

O longo prazo de definição do diagnóstico e subsequente terapia tem relação direta com o aparecimento de danos irreversíveis, sobretudo no sistema nervoso, visto que quando há rapidez nesse processo, há um prognóstico favorável e prevenção de novos casos (Jardim e Ashton-Prolla, 1996). Portanto, é recomendável manter um alto índice de suspeita, a partir dos primeiros sinais, mesmo que inespecíficos, a fim de evitar a demora no diagnóstico e manejo (El-Hattab, 2015).

1.1.2. *Classificação Clínica*

A publicação das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS, advinda da Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014, traz uma classificação dos EIM em três grupos, os quais serão apresentados na íntegra abaixo:

“EIM Grupo I: comprometimento do metabolismo intermediário caracterizado por quadro clínico de intoxicação aguda e crônica, relacionado diretamente com ingestão alimentar de proteína ou açúcar, incluindo defeito no metabolismo dos aminoácidos, dos ácidos orgânicos, do ciclo da ureia e intolerância aos açúcares;

EIM Grupo II: deficiência na produção ou utilização de energia, incluindo doenças de depósito do glicogênio, doenças mitocondriais de cadeia respiratória, defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos e hiperlactemias congênitas;

EIM Grupo III: deficiência na síntese ou catabolismo de moléculas complexas, caracterizado por sinais e sintomas permanentes e progressivos sem relação com ingestão alimentar; incluindo doenças de depósito lisossômico e dos peroxissomos, dos lipídeos, dos ácidos biliares, das vitaminas, do transporte de metais entre outras.” (BRASIL, 2014).

1.1.3. *Diagnóstico*

A triagem neonatal que existe em muitos países possibilita a detecção precoce de algumas doenças, incluindo EIM em uma fase assintomática, como exemplo mundial pode ser citada a fenilcetonúria (Ezgu, 2016). A triagem neonatal permite intervenção médica de imediato a fim de modificar o curso natural da doença, visto que quanto mais o corpo sofre ação do metabólito tóxico mais o sistema nervoso é passível de sofrer danos (Schwartz, *et al.*, 2008). Nos anos 2000, foi incorporado a esse processo o uso da espectrometria de massa para detecção e quantificação de até mesmo uma pequena quantidade de metabólito (Vernon, 2015).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído em 2001 pela Portaria nº 822 e de acordo com a sua fase IV que é a mais recente, pode detectar fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita, até então um número pequeno de doenças (BRASIL, 2001; BRASIL, 2012).

A triagem neonatal não permite um diagnóstico definitivo, pois trata-se de apenas uma fase que detecta um possível EIM, portanto precisa de confirmação, que é realizada com o uso de testes enzimáticos ou moleculares (Ezgu, 2016) e também dos testes bioquímicos que podem, ao menos, ajudar a encontrar a via bioquímica corrompida através de valores anormais dos substratos e produtos. Eventualmente, a abordagem de diagnóstico a ser seguida é apenas acompanhar o curso clínico da doença do paciente,

principalmente nos casos em que os testes supracitados não são capazes de excluir nem indicar um distúrbio (Vernon, 2015).

1.1.4. Tratamento

Uma revisão realizada por Gambello e Li (2018) apresenta, basicamente, três estratégias possíveis para restaurar o desequilíbrio entre substrato e produto, que são i) restrição dietética; ii) terapia de redução do substrato; iii) remoção de toxinas. Do mesmo modo, porém mais detalhado, Ezgu (2016) apresenta as seguintes terapias: i) redução do substrato por restrição dietética ou inibição do substrato; ii) substituição do produto deficiente; iii) indução da enzima residual por substituição do cofator ou uso de chaperona; iv) substituição da enzima ausente por terapia de substituição enzimática ou transplante de órgão/celular; v) remoção do substrato tóxico por diálise/hemofiltração ou terapia medicamentosa; vi) terapias em investigação, além do aconselhamento genético.

Dentre essas abordagens, uma recebe destaque, que é a restrição dietética. Por exemplo, a fenilcetonúria é uma doença hereditária proveniente de um EIM, no qual há ausência ou deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase que é responsável pela transformação de fenilalanina (Phe) em tirosina. Assim, os níveis de Phe tornam-se elevados, o que pode levar a retardos mentais e danos neurológicos. Por isso indica-se manejo terapêutico de restrição dietética de proteínas que contêm altos níveis de Phe, a fim de alcançar níveis sanguíneos adequados ao crescimento normal, mas sem a sua retirada completa, visto que é um aminoácido essencial (Poustie e Wildgoose, 2010).

A definição da dieta a ser seguida é individualizada para cada paciente, pois sabe-se que existe um espectro de tolerância ao metabólito que causa toxicidade. Ou seja, diferentes pessoas podem ter diferentes níveis de acometimento para um mesmo distúrbio, assim a clínica e o desenvolvimento desses pacientes podem não ser iguais. É preciso que haja acompanhamento rotineiro, pois podem ser necessárias adequações com frequência, para não ocorrer deficiências nem sobrecargas (Boyer *et al.*, 2015). Além disso, é comum ocorrerem problemas de adesão à dieta, que podem causar descompensação. Para evitar

isso é necessário educar e orientar a família e os cuidadores e o próprio paciente quanto a importância da dieta (MacDonald *et al.*, 2012).

Apesar de EIM serem doenças crônicas, ocorrem períodos agudos, que representam emergência médica, pois, comumente, acometem crianças nos estágios iniciais de manifestações das doenças. Há, portanto, uma “corrida contra o tempo” para evitar sequelas graves, inclusive a morte (Bravo e Castro, 2014).

De acordo com Gupta e Kabra (2011), existem três passos para o manejo agudo de um EIM que são: 1) suspeita, que advém da análise de algumas situações incomuns que merecem atenção; 2) avaliação e 3) manejo de emergência, ambos avaliam a história, exame físico, terapia inicial do paciente e investigações da triagem. Nos protocolos de manejo agudo dos hospitais com abordagem geral para EIM, devem-se indicar um tratamento empírico antes mesmo do diagnóstico definitivo, para evitar ou reduzir sequelas e depois pode-se continuar com um manejo específico ao EIM referente (Bravo e Castro, 2014; Gupta e Kabra, 2011).

A principal dificuldade encontrada pelos pesquisadores de doenças raras encontra-se na própria denominação dessa classificação. O nível da evidência científica para essas condições é baixo, para muitos EIM não existem ensaios clínicos randomizados que auxiliem tanto na produção de revisões sistemáticas quanto no embasamento da utilização de determinadas abordagens terapêuticas na prática clínica diária. Portanto, muitas vezes, não há um consenso entre os especialistas do que deve ser feito (Alfadhel *et al.*, 2013; Schwartz, *et al.*, 2008). Além do mais, existe uma questão ética forte referente ao uso de placebo em tais pacientes e a dificuldade de investimento das empresas farmacêuticas (Schwartz, *et al.*, 2008).

Os avanços obtidos a partir do conhecimento da fisiopatologia molecular de vários EIM contribuíram para o desenvolvimento de abordagens de manejo inovadoras que advêm, principalmente, da biotecnologia, como a produção de enzimas que estão deficientes nos pacientes (Schwartz, *et al.*, 2008). Além dessa, podem ser citadas o uso de chaperonas para tentar estimular uma atividade residual da enzima afetada, a terapia

gênica e a terapia celular ou até mesmo o uso de terapia conjugadas, porém a grande problemática referente a essas técnicas modernas deve-se ao alto custo, o que impossibilita acesso abrangente (Gambello e Li, 2018; Schwartz, *et al.*, 2008)

A terapia gênica, na teoria, poderia ser a responsável pela cura definitiva de um EIM, pois substituiria o gene mutado causador da doença. No entanto ainda está em fase de estudos pré-clínicos com algumas limitações, sobretudo a dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica, além dos efeitos adversos da dificuldade de alcançar o alvo e questões éticas (Gambello e Li, 2018).

Devido à ordem genética dos EIM, o aconselhamento genético aparece como uma forma de informar sobre a probabilidade de novos casos e, portanto, torna-se essencial para as famílias e pacientes ao avaliar o risco de ocorrência/recorrência de uma doença genética e se há hereditariedade. Deve ser realizado por profissionais capacitados por pós graduação em genética humana e/ou médico geneticista que apresentarão informações a fim de que a família tome uma decisão por si só e receba suporte após esse processo (BRASIL, 2014).

1.1.5. *Epidemiologia e Legislações Brasileiras*

O Brasil tem uma área territorial de 8,5 milhões de km² com uma população estimada de mais de 208 milhões de pessoas (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/IBGE, 2018) que conta com uma evidente desigualdade social observada no sistema de saúde brasileiro, no qual a grande maioria é usuária do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2014, através da Portaria nº 199, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras com a aprovação de Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e a instituição dos incentivos financeiros de custeio, apresentando-se como uma esperança para esses pacientes e suas famílias que dependem do sistema público de saúde (BRASIL, 2014).

Para fins de organização do cuidado das pessoas com doenças raras, a política supracitada compreende dois eixos, dos quais os EIM fazem parte como um grupo do “Eixo I: composto pelas doenças raras de origem genética” juntamente com anomalias congênitas ou de manifestação tarde e deficiência intelectual, os quais podem ser encontrados no Capítulo V, Art. 12 (BRASIL, 2014).

Com relação ao registro de medicamentos para doenças raras pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), existe uma legislação recente a RDC nº 205/2017 que permite um tempo para concessão mais curto, pois “estabelece um procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras”, assim é possível que haja flexibilizações, excluindo a exigência da fase 3 dos estudos clínicos (BRASIL, 2017).

O diagnóstico pré-natal é limitado no país, visto que pode-se interromper a gravidez apenas em casos de anencefalia. E uma informação a mais a ser destacada é que os médicos especialistas em genética de doenças raras são poucos e concentram-se em centros de referência, como exemplo o Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), o que limita o acesso (Giugliani *et al.*, 2016).

No Brasil existe um sistema que fornece informações acerca de doenças metabólicas chamado SIEM que conta com uma equipe técnica plantonista para responder solicitações de profissionais de saúde do país inteiro. Deste sistema surgiu a Rede Brasil de EIM que recebe associados que tratam ou suspeitam de pacientes em condições de doenças metabólicas, permitindo uma investigação ampliada (Giugliani *et al.*, 2016). E segundo o site da Rede EIM Brasil (2019), existe pelo menos um participante em 23 estados brasileiros.

Esses exemplos de como um centro de referência pode contribuir com a divulgação de informações epidemiológicas, pesquisas, participação em protocolos internacionais e destaque para o país no que diz respeito a EIM. De acordo com o PORTAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019) existem oito estabelecimentos habilitados e

especializados para o atendimento de doenças raras, o qual é feito na atenção básica, mas caso seja preciso ocorre o encaminhamento para unidades especializadas de média ou alta complexidade; um desses centros é o Hospital de Apoio de Brasília - DF (**Figura 1**).

Segundo uma revisão realizada por Waters *et al.* (2018), a prevalência mundial de EIM foi de 50,9 casos em 100.000 de nascidos vivos e sugere-se que mais de 70.000 novos casos sejam diagnosticados por ano. Enquanto, a mortalidade mundial atribuída a EIM foi de 3,2 por 100.000 nascidos vivos, o número é considerado subestimado para o Brasil, visto que os artigos obtidos retrataram países de alta renda. E ainda a pesquisa sugere que ocorram mais de 23.000 mortes por ano atribuídas a EIM, o que representaria cerca de 0,4% de todas as mortes de criança no mundo (Waters *et al.*, 2018).

Figura 1 - Estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras no Brasil

UF	MUNICÍPIO	CNES	ESTABELECIMENTO
DF	DISTRITO FEDERAL	2649527	HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA
GO	ANÁPOLIS	2437163	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS -APAE DE ANÁPOLIS
PE	RECIFE	2711303	ASSOCIAÇÃO DE ASSISTÊNCIA À CRIANÇA DEFICIENTE - AACD/PE
PR	CURITIBA	15563	HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE DE CURITIBA
RJ	RIO DE JANEIRO	2708353	IFF
RS	PORTO ALEGRE	2237601	HC POA
SP	SANTO ANDRÉ	2789582	AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADE DA FUABC/FACULDADE DE MEDICINA ABC/SANTO ANDRÉ
BA	SALVADOR	4529	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS EXCEPCIONAIS - APAE

Fonte: Portal do Ministério da Saúde (<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>)

Dados na mesma temática foram obtidos no Brasil, referentes ao período de 2002-2014, através da pesquisa realizada por Bitencourt *et al.* (2019), a qual relata que 199 crianças com menos de 1 ano foram à óbito atribuído a EIM, representando uma taxa de

mortalidade infantil atribuível à EIM de 0,67 por 10.000 nascidos vivos. Esses dados são provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde.

Em 2018, foi instituído um grupo de trabalho para regulação do acesso no SUS a medicamentos manipulados para condições negligenciadas via Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica - CESAF, através da Portaria nº 29/2018. No parágrafo segundo dessa portaria ficou estabelecido em seu § 2º a “definição de elenco inicial com prioridades de medicamentos e formulações, levando em consideração as doenças e condições negligenciadas ou com alternativas terapêuticas indisponíveis no país” (BRASIL, 2018). Isto entra em concordância com a temática central deste trabalho, pois no que se refere ao tratamento para EIM, em muitos casos, uma determinada terapia não está disponível na formulação adequada no país, sobretudo para crianças, através de apresentações farmacêuticas líquidas.

1.3. Manipulação de medicamentos

As farmácias magistrais são representativas dentro do mercado brasileiro de medicamentos, mesmo após apresentarem uma queda com o surgimento das indústrias farmacêuticas nos anos 50 (Bonfilio *et al.*, 2010). Possuem uma regulamentação específica publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que é a RDC nº 67/2007 que “dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias” com a apresentação dos requisitos mínimos exigidos para exercer a manipulação destas preparações, visando atender um padrão de qualidade (BRASIL, 2007).

É obrigatório às farmácias magistrais a realização de testes de controle de qualidade de uma amostra dos seus produtos manipulados, incluindo matérias primas, como testes físico-químicos e microbiológicos, sendo um serviço que pode ser terceirizado (BRASIL, 2007). Esta afirmativa está inclusa na RDC nº 67/2007 e, portanto, demonstra que não faltam determinações a ser cumpridas para a manipulação de um produto seguro, eficaz e de qualidade.

Uma colocação feita por Bonfilio *et al.* (2010, p. 660) demonstra como a manipulação de medicamentos está relacionada com a ampliação do acesso:

O papel da farmácia de manipulação, porém, não é produzir cópias dos produtos industrializados. A farmácia magistral, como em muitos países, deve assumir um papel complementar às indústrias, manipulando medicamentos que não são industrializados, em concentrações ou formas farmacêuticas adequadas ao paciente cujo estado clínico exige medicação que foge à padronização.

Diversos medicamentos são considerados 'off-label' para o público pediátrico, ou seja, há uma extrapolação das informações de pesquisa e autorização que foram realizadas somente para adultos. Isso retrata a escassez de formulações comercializadas que estejam disponíveis na dosagem requerida para o uso em determinada idade, por isso os prescritores indicam medicamentos 'off-label' ou adaptam formulações existentes, mas que são inadequadas para a idade (Richey *et al.*, 2017). Maneiras a mais de lidar com essa dificuldade de apresentações para o público pediátrico ocorrem através de consensos de especialistas, bem como com o uso da manipulação magistral (Costa, *et al.*, 2009).

Os medicamentos possuem diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas quando administrados em crianças, observações que devem ser levadas em consideração no momento da definição do esquema terapêutico, pois os efeitos desejados devem ser alcançados, mas sem problemas de toxicidade. Por outro lado, quando há apresentações farmacêuticas adequadas para crianças, há uma facilidade de administração e adesão, por exemplo, as preparações líquidas são convenientes para crianças, pois podem ter características organolépticas satisfatórias, são passíveis de ajuste de dose. No entanto, com relação a manipulação magistral destas apresentações medicamentosas ainda faltam estudos de padronização que assegurem estabilidade, qualidade, segurança e eficácia (Costa *et al.*, 2009).

Ao se apropriar de todas as informações apresentadas até o momento, pode-se concluir que EIM são doenças raras que, em sua maioria, não apresentam manifestações

clínicas específicas. Porém, a rapidez de definição do diagnóstico, determina o curso da doença em relação às possíveis complicações e até mesmo a morte, além do mais é importante para estabelecer o melhor manejo terapêutico.

Diante disso, o objetivo desse trabalho é analisar uma alternativa terapêutica tendo a farmácia magistral como provedora da ampliação do acesso a pacientes portadores de EIM, levando em consideração o papel dessa de fornecer formulações e formas farmacêuticas adequadas para aqueles que não podem ser contemplados com as apresentações padrão já existentes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar a possibilidade do uso e propor uma lista de apresentações magistrais como alternativas terapêuticas para garantia do acesso ao tratamento e uso racional de medicamentos aos usuários portadores de EIM.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar as necessidades de medicamentos dos pacientes com EIM para propor um elenco padrão;

- Sugerir as apresentações ajustadas mais coerentes para manipulação do elenco de medicamentos;

- Determinar e analisar a possibilidade de produção magistral das apresentações propostas;

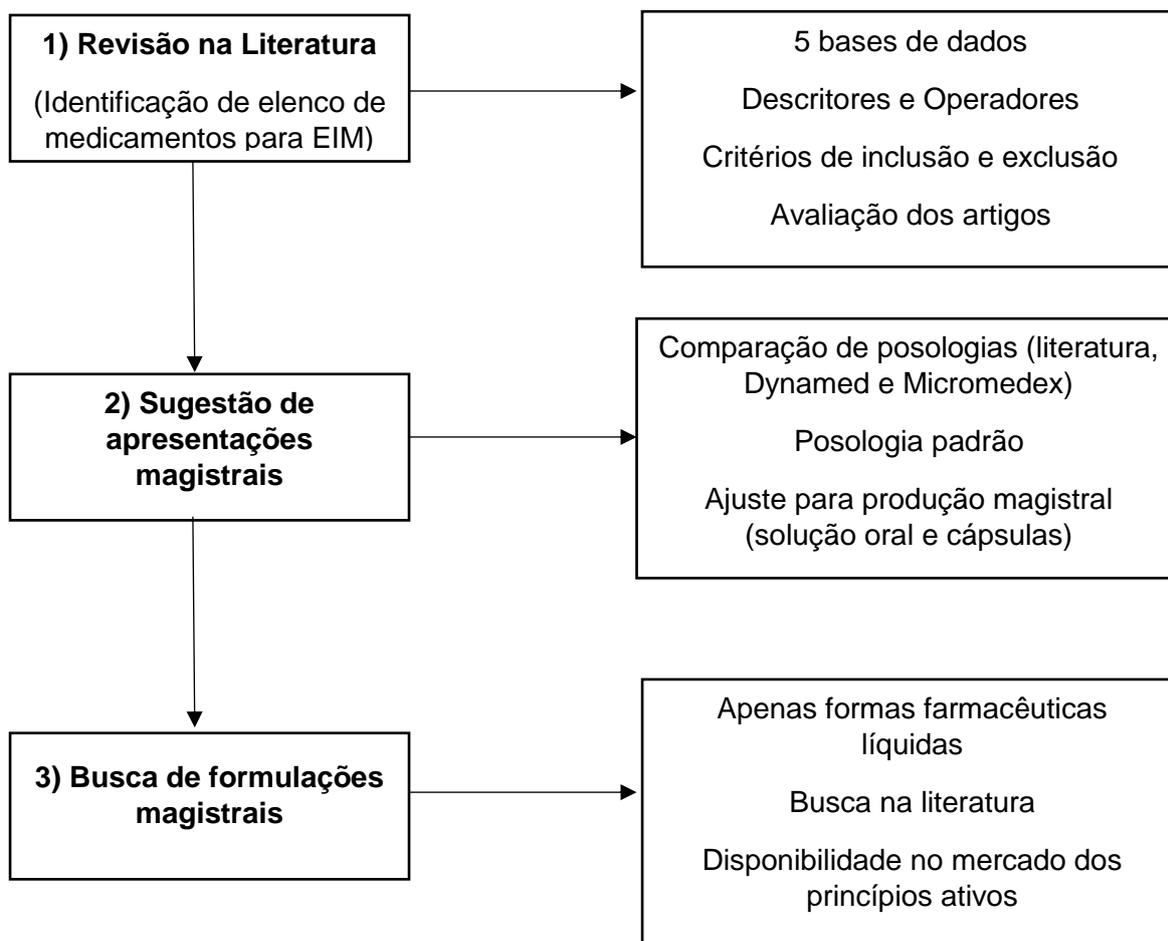
- Analisar e correlacionar dados da Secretaria de Saúde do Distrito Federal referentes a um potencial serviço de manipulação de medicamentos para tratamento de EIM com os resultados desse trabalho;

- Apresentar uma estimativa de impacto orçamentário para esse serviço.

3. MÉTODOS

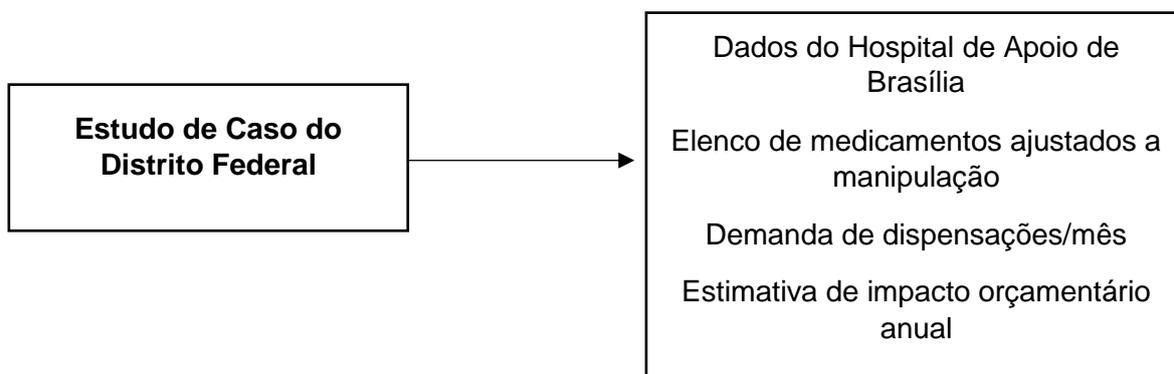
Esse trabalho foi realizado em três fases, a serem detalhadas: (i) identificação das necessidades de medicamentos para o tratamento de EIM; (ii) sugestão de apresentações ajustadas para produção magistral dos medicamentos identificados na fase anterior e (iii) análise da possibilidade de produção magistral das apresentações sugeridas.

O fluxograma a seguir, demonstra como foi feito o estudo:



Na sequência, a partir de dados obtidos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal que forneceram informações sobre as necessidades medicamentosas para tratamento de pacientes com EIM na prática clínica local realizou-se uma análise da potencial aplicação de um serviço de manipulação de medicamentos destinado a esses usuários fazendo comparações com os resultados obtidos desse trabalho. E por fim, apresentou-se um

possível custo anual da produção de todos os medicamentos para atender a demanda mensal de dispensações.



3.1. Identificação do elenco de medicamentos para EIM

Foi realizada uma revisão na literatura através da qual foi possível selecionar artigos de revisão sistemática, pois já possuem informações consolidadas ou quase consolidadas sobre os medicamentos com uso clínico para tratamento de doenças de EIM. Assim, a partir da extração dos dados foi criada uma tabela contendo o elenco de medicamentos identificados nesta busca.

Foi adotada a estratégia de busca detalhada abaixo:

a) Os artigos de revisão sistemática foram obtidos no mês de janeiro/2019 das seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - MEDLINE/PubMed*, *SciELO - Scientific Electronic Library Online*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS*, *The Cochrane Library* e *Saúde Baseada em Evidências - Portal SBE*. Depois foi realizada a avaliação dos artigos obtidos e, por fim, dos artigos em conformidade com a temática central do estudo foram extraídos os dados.

b) Foram usados operadores e descritores, esses últimos obtidos tanto do *Medical Subject Headings – MeSH* quanto do *Descritores em Ciências da Saúde - DeCS*, a serem citados:

("Metabolism, Inborn Errors") AND ("diet therapy") AND/OR ("therapy") AND/OR ("drug therapy").

("Errores Innatos del Metabolismo) AND ("terapia") AND/OR ("dietoterapia") AND/OR ("tratamiento farmacológico");

("Erros Inatos do Metabolismo") AND ("tratamento farmacológico") AND/OR ("dietoterapia") AND/OR ("terapia").

c) Os critérios de inclusão foram estudos que indicassem "nutracêuticos/medicamentos" para o tratamento de EIM.

d) Os critérios de exclusão foram estudos com mais de 10 anos de publicação e que não abordassem o tema.

e) A avaliação com fins de verificar a adequação foi feita, sequencialmente, pelos (i) títulos; (ii) resumos e, por último, os (iii) textos completos. Além disso, foi feita uma inclusão de bibliografia a partir dos artigos selecionados.

f) Os dados obtidos foram organizados usando a ferramenta Excel®.

3.2. Definição da apresentação magistral padrão

Após a extração dos dados referente aos medicamentos com indicação para EIM, foi criada a tabela do elenco padrão contendo os seguintes dados: (i) medicamento, (ii) doença a qual o este último é indicado e (iii) os artigos nos quais foram identificadas tais informações.

Com o uso das bases *Dynamed*® e *Micromedex*® foi realizada uma busca de posologias referentes ao uso dos medicamentos elencados na fase anterior, tanto para uso pediátrico quanto para uso adulto. Em seguida, foi realizada uma comparação das posologias do *Dynamed*, do *Micromedex* e dos resultados da revisão literária desse estudo, a fim de estabelecer uma posologia padrão.

A proposta de apresentações foi feita a partir da posologia padrão e ajustada para manipulação magistral. Portanto, com a definição de formas farmacêuticas coerentes, no caso, solução oral para uso pediátrico e cápsula para uso adulto.

3.3. Análise da possibilidade de produção magistral

Durante o mês de maio/2019, foi realizada uma busca na literatura para investigação acerca da existência de formulações magistrais para os medicamentos

elencados em apresentações farmacêuticas propostas apenas o público pediátrico, pois tratou-se de uma forma de delimitar o trabalho e entrar em concordância com a notória prevalência de formas farmacêuticas líquidas apresentadas nos dados obtidos da Secretaria de Saúde do DF. Essa pesquisa retornou resultados que se tornaram um norte para a composição de referências e auxiliaram na proposição das subseqüentes formulações farmacêuticas que são resultados desse trabalho.

Somado a busca na literatura, foi utilizado o site “*Stabilis®*” que corresponde a uma fonte internacional de dados que provém informações acerca de estabilidades e compatibilidades de medicamentos injetáveis, mas onde também existem informações sobre estabilidade de preparações farmacêuticas, como soluções orais. O livro “Formulário Médico-Farmacêutico” de José Antônio Batistuzzo também foi utilizado para consulta de informações que pudessem ser incluídas na análise das formulações magistrais. Além disso, com a finalidade de contribuir para obtenção de dados acerca dos princípios ativos e dos excipientes foram utilizados os livros: (i) “Handbook of Pharmaceutical Excipients” de Raymond Rowe, Paul Sheskey e Marian Quinn e (ii) “Martindale: The Complete Drug Reference” da Editora Pharmaceutical Press.

Em seguida, foi verificada a disponibilidade no mercado brasileiro dos princípios ativos que compunham as formulações encontradas com o uso (i) do site da “*Associação Brasileira dos Distribuidores e Importadores de Insumos Farmacêuticos – ABRIFAR*”, (ii) das listas da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e Relação de Medicamentos Essenciais do Distrito Federal (REME-DF) e (iii) do site da ANVISA para consulta de registro de medicamentos.

3.4. Estimativa de demanda e orçamento desses medicamentos para o Distrito Federal

Dados acerca do tratamento de EIM que são encontrados na realidade prática profissional do Distrito Federal foram obtidos junto à Secretaria de Saúde do DF em colaboração com a DIASF e a Coordenação de Doenças Raras. Esses dados apresentaram uma relação dos medicamentos com indicação e uso para EIM no DF com

informações sobre suas apresentações farmacêuticas ajustadas para manipulação juntamente com a estimativa da demanda mensal de dispensações realizadas.

A partir dessas informações, foi possível a realização de uma análise da potencial aplicação do serviço de manipulação magistral de medicamentos para tratamento de EIM, sob a ótica dos resultados almejados por esse trabalho. Para tanto, os itens da literatura junto àqueles da prática profissional do DF foram harmonizados, de modo que fossem constatadas diferenças e semelhanças entre as duas fontes com relação ao elenco dos medicamentos e, especificamente, sobre as apresentações farmacêuticas.

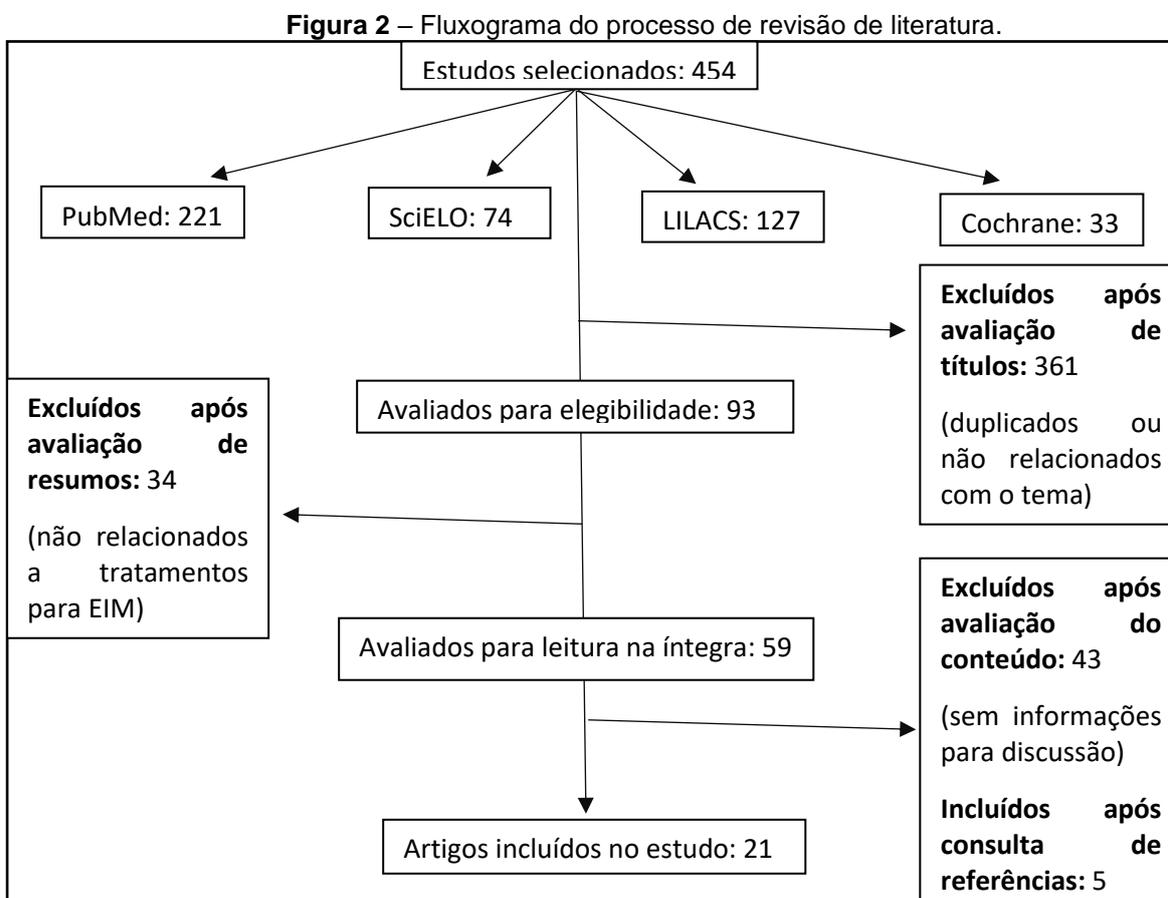
Com a finalidade de discutir o impacto orçamentário da produção magistral dos medicamentos elencados pela SES-DF, foram utilizados dados acerca da cotação média dos princípios ativos somado a informações obtidas da literatura sobre o custo de produção de frascos. Os valores de frascos de solução oral, cápsulas e sachês incluíam custos diretos, indiretos, operacionais e de venda, porém com a exclusão do preço do princípio ativo. Por isso, a cotação dos princípios ativos foi realizada separadamente para cada item e para esse processo foram realizadas tentativas em mais de uma empresa fornecedora.

4. RESULTADOS

Esse tópico será subdividido de acordo com uma sequência lógica, considerando os objetivos supracitados, de forma que a intenção seja facilitar o entendimento do processo de obtenção dos resultados.

4.1. Revisão da literatura

A busca nas 5 bases de dados escolhidas retornou um total de 454 artigos de revisão, dos quais apenas 16 foram considerados relevantes para a extração de informações acerca de medicamentos indicados para EIM. Além disso, foi realizada uma inclusão de 5 artigos, após consulta das referências bibliográficas, totalizando 21 artigos. O modelo esquemático a seguir retrata os quantitativos da estratégia de busca usada (**Figura 2**).



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

4.2. Relação de medicamentos com indicação terapêutica para EIM

Diante dos artigos de revisão obtidos, foi possível detectar alguns medicamentos que possuem indicação para o manejo terapêutico de EIM. Portanto, uma Tabela contendo o nome do medicamento e a qual tipo de EIM ele se refere foi criada, além de incluir os autores dos artigos onde foram observados a sua indicação (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Elenco de princípios ativos/fármacos com indicação para EIM

Nº	Medicamento	EIM	Autores
1	Ácido Fólico	Homocistinúria	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013)
2	Ácido Folínico	Homocistinúrias	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Schiff e Blom, 2012; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
3	Atorvastatina	Hipercolesterolemia Familiar	(Vuorio <i>et al.</i> , 2017)
4	Benzoato de sódio	Acidúrias Orgânicas Desordens do Ciclo da Ureia	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2014; Häberle <i>et al.</i> , 2012; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
5	Betaína	Homocistinúria	(Diekman <i>et al.</i> , 2014; Morris <i>et al.</i> , 2017; Schiff e Blom, 2012)
6	Biotina	Desordens do Ciclo da Ureia Acidúrias Orgânicas Deficiência de Biotinidase	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Baumgartner <i>et al.</i> , 2014; Conitec, 2012; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
7	Colesevelam	Hipercolesterolemia Familiar	(Davidson, 2011)
8	Colestipol	Hipercolesterolemia Familiar	(Davidson, 2011)
9	Colestiramina	Hipercolesterolemia Familiar	(Davidson, 2011)
10	Fenilalanina	Tirosinemia Tipo 1	(Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
11	Fenilbutirato de sódio	Acidúrias Orgânicas Desordens do Ciclo da Ureia	(Häberle <i>et al.</i> , 2012; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
12	Glicina	Acidúrias Orgânicas	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
13	Glutamina	Fenilcetonúria	(Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
14	Hidroxycobalamina	Acidúrias Orgânicas Homocistinúria	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2014; Schiff e Blom, 2012)
15	L-Arginina	Desordens do Ciclo da Ureia Acidúrias Orgânicas	(Häberle <i>et al.</i> , 2012; Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
16	L-Carnitina	Acidúrias Orgânicas Deficiência de Carnitina Primária e Secundária	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Baumgartner <i>et al.</i> , 2014; Kölker <i>et al.</i> , 2011; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008; Sutton <i>et al.</i> , 2012)

17	L-Citrulina	Desordens do Ciclo da Ureia	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Häberle <i>et al.</i> , 2012)
18	Lisina	Desordens do Ciclo da Ureia Acidúrias Orgânicas	(Kölker <i>et al.</i> , 2011; Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
19	L-Isoleucina	Doença do Xarope de Bordo Acidúrias Orgânicas	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Singh <i>et al.</i> , 2016; Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
20	L-Valina	Doença do Xarope de Bordo Acidúrias Orgânicas	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Frazier <i>et al.</i> , 2014; Vliet, van <i>et al.</i> , 2014)
21	N-carbamil glutamato	Acidúrias Orgânicas Desordens do Ciclo da Ureia	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Baumgartner <i>et al.</i> , 2014; Häberle, 2011; Häberle <i>et al.</i> , 2012; Schiff e Blom, 2012)
22	Piridoxal Fosfato	Convulsões dependentes	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
23	Piridoxina	Homocistinúria Desordens do Ciclo da Ureia	(Morris <i>et al.</i> , 2017; Schiff e Blom, 2012; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
24	Pravastatina	Hipercolesterolemia Familiar	(O’Gorman <i>et al.</i> , 2009; Vuorio <i>et al.</i> , 2017)
25	Riboflavina	Acidúria Orgânica	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
26	Rosuvastatina	Hipercolesterolemia Familiar	(Vuorio <i>et al.</i> , 2017)
27	Sapropterina	Fenilcetonúria	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Cunningham <i>et al.</i> , 2012; MacLeod e Ney, 2010; Singh <i>et al.</i> , 2016; Somaraju e Merrin, 2015)
28	Sinvastatina	Hipercolesterolemia Familiar	(O’Gorman <i>et al.</i> , 2009; Vuorio <i>et al.</i> , 2017)
29	Tiamina	Desordens do Ciclo da Ureia Acidúrias Orgânicas Doença do Xarope do Bordo	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Frazier <i>et al.</i> , 2014; Lilliu, 2010; Schwartz <i>et al.</i> , 2008).
30	Ubiquinona (Coenzima Q ₁₀)	Deficiência primária de Coenzima Q ₁₀	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013; Schwartz <i>et al.</i> , 2008)
31	Vitamina E	Deficiência de Glutathiona Sintetase	(Alfadhel <i>et al.</i> , 2013)

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

4.3. Posologia para o elenco de medicamentos

A extração dos dados dos artigos de revisão selecionados teve como foco tanto a composição do elenco de fármacos para tratamento de EIM quanto a definição da posologia desses. Por isso, a Tabela que se segue apresenta o elenco de medicamentos, a posologia obtida a partir revisão de literatura e outras posologias provenientes de duas bases de dados. A busca no *Dynamed* e no *Micromedex*, em alguns casos, não retornou

dados possíveis de serem usados nesse tópico, pois alguns fármacos não obtiveram posologias indicadas para as doenças as quais estão relacionadas (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Posologias identificadas para o elenco de medicamentos

Nº	Medicamento	Posologia - Artigos	Posologia - Dynamed	Posologia - Micromedex
1	Ácido Fólico	5-30mg/d	-	0,5-5mg/d
2	Ácido Folínico	1-5mg/d 5-15mg/d 5-30mg/d	-	-
3	Atorvastina	10-20mg/d	10-20mg/d	10-20mg/d
4	Benzoato de sódio	150-250mg/kg/d 200-300mg/kg/d	-	-
5	Betaína	150-250mg/kg/d (em 2-3 doses) 5-20g (em 2-3 doses) ^{adultos}	-	100mg/kg/d (2 doses)
6	Biotina	5-20mg/d	1-10mg/d	5-10mg/d
7	Colesevelam	1,875g ou 3,75g/d (2x) ou (1x)	1,875g ou 3,75g/d (2x) ou (1x)	1,875g ou 3,75g/d (2x) ou (1x)
8	Colestipol	2-12g/d	2g/d (1-2x)	2g/d (1-2x)
9	Colestiramina	8g/d	4g (1 ou 2x)	4g (1 ou 2x)
10	Fenilalanina	20-40mg/kg/d	-	-
11	Fenilbutirato de sódio	500mg/kg/d 200-600mg/kg/d	-	450-600mg/kg/d (em 3-6 doses)
12	Glicina	150-300mg (4 doses)	-	-
13	Glutamina	200-1000mg/kg/d	-	-
14	Hidroxicobalamina	5-21mg/semana 1mg/d ou 1mg/sem	-	400mcg/d
15	L-Arginina	100-300mg/kg/d	-	-
16	L-Carnitina	100-300mg/kg/d (em 2-4 doses)	50-100mg/kg/d (em 2-3 doses)	50mg/kg/d (doses divididas)
17	L-Citrulina	100-200mg/kg/d	-	-
18	Lisina	50-100mg/kg/d	-	-
19	L-Isoleucina	20-120mg/kg/d	-	-
20	L-Valina	20-120mg/kg/d	-	-
21	N-Carbamil Glutamato	100-250mg/kg/d (em 3-4 doses)	100-250mg/kg/d (em 2-4 doses)	100-250mg/kg/d (em 2-4 doses)
22	Piridoxal Fosfato	30-50mg/kg/d (em 4-6 doses)	-	-
23	Piridoxina	10mg/kg/d- 500mg/d ^(máx)	-	-

24	Pravastatina	5, 10, 20 ou 40mg/d	40mg/d	20 ou 40 ou 80mg/d
25	Riboflavina	100-150mg/d (em 2-3 doses)	-	-
26	Rosuvastatina	5-20mg/d	5-20mg/d	20mg/d
27	Sapropterina	5-20mg/kg/d	10mg/kg/d	10mg/kg/d
28	Sinvastatina	10-40mg/d 20mg/d	10-40mg/d	5-40mg/d
29	Tiamina	10-1000mg/d	-	-
30	Ubiquinona (Coenzima Q ₁₀)	2-15mg/kg/d (2x/dia)	-	-
31	Vitamina E	10mg/kg/d	-	-

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

4.4. Apresentações propostas para manipulação magistral

Com a sequência das informações já apresentadas, pode-se propor apresentações ajustadas para uma manipulação magistral dos fármacos elencados, através de uma posologia padrão definida com base nas posologias supracitadas (**Tabela 3**).

Tais apresentações dos fármacos possuem formas farmacêuticas condizentes à faixa etária a qual podem ser administrados. Portanto, como forma de adequação à manipulação magistral, ao público pediátrico foram propostas apresentações do tipo solução/suspensão oral e ao público adulto apresentações do tipo cápsulas.

Tabela 3 - Apresentações propostas para a manipulação magistral do elenco de medicamentos.

Nº	Medicamento	Posologia Padrão	Apresentação Adulto	Apresentação Pediátrica
1	Ácido Fólico	5mg/d	Cápsulas de 5mg (30 caps)	Solução oral de 5mg/mL (30mL)
2	Ácido Folínico	10mg/d	Cápsulas de 10mg (30 caps)	Solução oral de 10mg/mL (100mL)
3	Atorvastatina	10mg/d	Cápsulas de 10mg (30 caps)	Solução oral de 10mg/mL (100mL)
4	Benzoato de sódio	200mg/kg/d	-	Solução oral de 250mg/mL (100mL)
5	Betaína	100mg/kg/d (em 2 doses)	-	Solução oral de 250mg/mL (120mL)
6	Biotina	10mg/d	Cápsulas de 10mg (30 caps)	Solução de 10mg/mL (60mL)
7	Colesevelam	1,875g/d (2x/d)	-	Solução oral de 1,875g/mL (60mL)
8	Colestipol	2g/d (1-2x/d)	-	Solução oral de 2g/mL (60mL)

9	Colestiramina	4g/d (1-2x/d)	-	Solução oral de 4g/mL (60mL)
10	Fenilalanina	20mg/kg/d	-	Solução oral de 100mg/mL (100mL ou 200mL)
11	Fenilbutirato de sódio	450mg/kg/d (em 3-6 doses)	-	Solução oral de 450mg/mL (150mL)
12	Glicina	200mg/kg/d (em 4 doses)	-	Solução de 250mg/mL (120mL)
13	Glutamina	200mg/kg/d	-	Solução oral de 250mg/mL (100mL)
14	Hidroxicoalamina	400mcg/d	Cápsulas de 400mcg (30 caps)	Solução oral de 400mcg/mL (30 mL)
15	L-Arginina	100mg/kg/d	-	Solução de 500mg/mL (100mL)
16	L-Carnitina	100mg/kg/d (em 2-4 doses)	-	Solução oral de 125mg/mL (100mL)
17	L-Citrulina	100mg/kg/d	-	Solução de 500mg/mL (100mL)
18	Lisina	50mg/kg/d	-	Solução oral de 250mg/mL (100mL)
19	L-Isoleucina	50mg/kg/d	-	Solução de 250mg/mL (100mL)
20	L-Valina	50mg/kg/d	-	Solução oral de 250mg/mL (100mL)
21	N-Carbamil Glutamato	100mg/kg/d (em 2-4 doses)	-	Solução de 125mg/mL (120mL)
22	Piridoxal Fosfato	40mg/kg/d (em 4-6 doses)	-	Solução oral de 50mg/mL (120mL)
23	Piridoxina	10mg/kg/d	Cápsulas de 500mg (30 caps)	Solução oral de 50mg/mL (100mL)
24	Pravastatina	10mg/d	Cápsulas de 10mg (30 caps)	Solução oral de 10mg/mL (100mL)
25	Riboflavina	200mg/d (em 2-3 doses)	Cápsulas de 100mg (60 caps)	Solução de 100mg/mL (100mL)
26	Rosuvastatina	20mg/d	Cápsulas de 20mg (30 caps)	Solução oral de 20mg/mL (100mL)
27	Sapropterina	10mg/kg/d	Cápsulas de 500mg (30 caps)	Solução oral de 50mg/mL (100mL)
28	Sinvastatina	20mg/d	Cápsulas de 20mg (30 caps)	Solução oral de 20mg/mL (30mL)
29	Tiamina	200mg/d	Cápsulas de 200mg (30 caps)	Solução de 200mg/mL (120mL)
30	Ubiquinona (Coenzima Q ₁₀)	5mg/kg/d (2x/d)	Cápsulas de 250mg (30 caps)	Solução oral de 25mg/mL (100mL)
31	Vitamina E	10mg/kg/d	Cápsulas de 500mg (30 caps)	Solução oral de 50mg/mL (100mL)

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

A saber, o peso para base dos cálculos para propor apresentações do tipo cápsulas foi de 50kg, tendo como referências as buscas realizadas no *Dynamed* e no *Micromedex*,

os quais consideraram tal peso para um adulto. Por isso, muitos campos não foram possíveis de serem propostos, devido a maior capacidade de preenchimento de volume aparente para uma cápsula seja de em média 1,40mL, considerando a conversão de massa para volume já realizada de acordo com a densidade aparente do pó (Dutra, 2012). Assim, valores que ultrapassassem um valor limite de 500mg por cápsula não foram apresentados.

O peso mínimo para propor apresentações do tipo solução oral foi de 5kg, número este que está abaixo da estimativa de peso do IBGE (2008) para crianças com menos de 1 ano. Portanto, ao considerar tal peso de 5kg como mínimo e peso máximo de 50kg para propor solução oral, fica claro que na maioria dos casos existe uma variação de volume de 1mL a 10mL.

4.5. Formulações magistrais para os medicamentos elencados

Diante do que foi exposto nas tabelas apresentadas acima e ao considerar os dados apresentados no referencial teórico introdutório, nota-se que a prevalência de pacientes do público pediátrico sobressai-se aos pacientes adultos. Além disso, soma-se o conhecimento de que EIM, em sua maioria, são doenças de manifestações precoces. Por isso, este tópico foi delimitado e as formulações dos fármacos elencados foram analisados quanto a sua possibilidade de produção somente em formas farmacêuticas líquidas, ao se basear em um atendimento do público pediátrico.

Os quadros subsequentes dos fármacos se apresentam em um modelo que contém as seguintes informações: (i) nome do medicamento, (ii) concentração proposta para manipulação magistral, (iii) informações sobre a classe terapêutica, (iv) para qual EIM está indicado segundo as revisões sistemáticas selecionadas, (v) disponibilidade no mercado brasileiro, (vi) a fórmula magistral, (vii) o modo de preparo e (viii) as referências usadas na elaboração do quadro.

Quadro 1 - Formulação magistral de Ácido Fólico 5mg/mL

Ácido Fólico, Solução Oral 5mg/mL
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): homocistinúria
Disponibilidade: Copermed, Loma Chemie e Pharmachemical RENAME e REME (comprimido de 5mg e solução oral de 0,2mg/mL)
Fórmula (ADAPTADA) Ácido fólico (comprimido 5mg) 30 cmp Xarope simples qsp 30mL
Modo de preparo: Esmagar os comprimidos em um gral e triturar a um pó fino. Umidificar o pó com uma quantidade mínima de xarope até uma pasta viscosa, lisa e uniforme. Faça adição geométrica do xarope, misturando bem a cada adição. Transfira para a proveta graduada. Lave o gral com o xarope para retirar o excesso de medicamento, transfira para a proveta e mexa. Complete para o volume final com o xarope, depois despeje o conteúdo em um frasco de vidro âmbar e mexa bem. Preferencialmente guardar sob refrigeração, ou à temperatura ambiente. Validade de 60 dias. Manter ao abrigo da luz.
Referências: 1. Nationwide Children's. Folic Acid 1mg/mL Oral Suspension . 2018. 2. Polonini H. C., Silva S. L., de Almeida T. R., Brandão M. A., Ferreira A. O. Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions . EJHP, v. 23, p. 352-358, 2016.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 2 - Formulação magistral de Ácido Folínico 10mg/mL

Ácido Folínico, Suspensão Oral 10mg/mL
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): homocistinúrias
Disponibilidade: RENAME (comprimidos de 15mg) REME-DF (comprimidos ou cápsulas de 15mg) Fornecedor Pharmachemical (folinato de cálcio)
Fórmula (ADAPTADA) Comprimidos de Folinato de Cálcio 25mg 40 cmp Solução de Metilcelulose 25mL Xarope de cereja qsp 100mL

Modo de preparo

Reduzir a um pó fino a quantidade total de comprimidos de Folinato de Cálcio 25mg em um graal de vidro e pistilo. Transferir o pó para um frasco de vidro âmbar e adicionar a solução de metilcelulose, agitando, em seguida, a mistura. Completar o volume da suspensão com o xarope de cereja. Agitar vigorosamente o frasco para misturar bem.

Referências

1. Lam, M. S. H. **Extemporaneous Compounding of Oral Liquid Dosage Formulations and Alternative Drug Delivery Methods for Anticancer Drugs**. *Pharmacotherapy*, v.31, n. 2, p.164–192, 2011.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 3 - Formulação magistral de Atorvastatina 10mg/mL

Atorvastatina, Suspensão Oral 10mg/mL
Classe terapêutica: estatina
Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar
Disponibilidade: RENAME (comprimidos de 10, 20, 40 e 80mg) REME-DF (comprimidos de 10 e 20mg)
Fórmula (ADAPTADA)
Comprimidos de Atorvastatina 40mg 25 cmp
Goma xantana 50mg
Óleo de hortelã-pimenta 50mg
Sucrose 40g
Fosfato trissódico 300mg
Água purificada qsp 100mL
Modo de preparo
Triturar bem os comprimidos em um graal com pistilo, na sequência adicione o óleo de hortelã-pimenta e misture bem. Pese e/ou meça o volume de todos os componentes com precisão. Adicione e misture bem os demais componentes restantes em pó pelo método de diluição geométrica. Adicione água e misture até obter uma massa fluida, em seguida, adicione água novamente até a quantidade de volume total. Agite bem e transfira a suspensão para um frasco de vidro âmbar.
Referências
1. Zaid, A. N., Assali, M., Zalmout, S., Basheer, A. Compounding and stability evaluation of atorvastatin extemporaneous oral suspension using tablets or pure powder . <i>Eur J Hosp Pharm</i> , v. 24, n. 3, p. 1–5, 2016.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 4 - Formulação magistral de Benzoato de Sódio 250mg/mL

Benzoato de Sódio, Suspensão Oral 250mg/mL
Classe terapêutica: sequestrador de nitrogênio
Indicação (EIM): acidúrias orgânicas e desordens do ciclo da ureia
Disponibilidade: Fornecedores Pharmaspecial, Pharmacchemical e RBZ
Fórmula Benzoato de Sódio (pó) 25g Água esterilizada 50mL Xarope de cereja ¹ qsp 100mL
¹ Composição: xarope simples (sacarose, água purificada, ácido cítrico e metilparabeno) + aromatizante de cereja
Modo de preparo Coloque 100mL de água estéril em um béquer com um agitador magnético sobre uma placa de agitação. Adicione 25g de pó de Benzoato de Sódio à água e agite até a dissolução. Filtre e coloque a solução no frasco de vidro âmbar calibrado para 100mL. Completar o volume para 100mL com xarope de cereja. Mantenha ao abrigo da luz sob temperatura ambiente. Validade de 90 dias.
Referências 1. Atkins, J. R., Lull, M. E., Decker, A. S. e Hutchinson, D. J. Stability of Extemporaneously Prepared Sodium Benzoate Oral Suspensions. International Journal of Pharmaceutical Compounding, v. 22, n. 4, p. 326-328, julho/agosto 2018.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 5 - Formulação magistral de Betaína 3g

Betaína, Sachê 3g
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): homocistinúrias
Disponibilidade: Fornecedores Copermed e Pharmacchemical
Fórmula (ADAPTADA) Pó de betaína anidra 3g Existe uma formulação de pó, com nome comercial de Cystadane®, que é composto somente por 1g de pó anidro de betaína em um frasco com 180g juntamente com três colheres de medição: 100mg, 150mg e 1g. uma colher de medição de 1g de pó, depois dissolver em 120-180mL de água
Modo de preparo

<p>Utilizar uma colher de medição para retirar a quantidade necessária segundo prescrição médica. Misturar o pó junto a água, suco, leite, fórmula ou comida até dissolver completamente e ingerir imediatamente após.</p> <p>Manter a temperatura ambiente.</p>
<p>Referências</p> <p>1. Cystane® <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cystadane-epar-product-information_en.pdf> Acessado em 25/05/2019.</p>

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 6 - Formulação magistral de Colesevelam 3,5g

<p>Colesevelam</p> <p>1,875g</p>
<p>Classe terapêutica: resina sequestradora de ácidos biliares</p>
<p>Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar</p>
<p>Disponibilidade: Não existe registro na ANVISA</p>
<p>Análise da possibilidade (FDA)</p> <p>Existe uma formulação de grânulos para suspensão oral, com nome comercial de Welchol®, que é composto por: cloridrato de colesevelam, aromatizantes sabor limão e laranja, alginato de propilenoglicol, simeticona, aspartame, ácido cítrico, triglicerídeos de cadeia média e trissilicato de magnésio.</p>
<p>Modo de preparo</p> <p>O pacote pode ser de 1,875g ou 3,75g que deve ser despejado totalmente em um copo e misturado bem com líquido para ingestão, que deve acontecer junto às refeições.</p> <p>Manter a temperatura ambiente.</p> <p>Crianças acima de 10 anos.</p>
<p>Referências</p> <p>1. Welchol® <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022362lbl.pdf.> Acessado em 27/05/2019.</p>

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 7 - Formulação magistral de Colestipol 5g

<p>Colestipol</p> <p>2g</p>
<p>Classe terapêutica: resina sequestradora de ácidos biliares</p>
<p>Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar</p>
<p>Disponibilidade: Não existe registro na ANVISA</p>
<p>Análise da possibilidade (FDA)</p> <p>Existe uma formulação de grânulos para suspensão oral, com nome comercial de Colestid®, que é composto por: cloridrato de colestipol e dióxido de silício.</p>

<p>Modo de preparo</p> <p>Uma dose (um pacote ou uma colher de chá) de Colestid contém 5g de cloridrato de colestipol. A quantidade prescrita deve ser misturada a algum tipo de líquido, o Colestid não se dissolverá, apenas deve ser misturado bem e depois ingerido. Adicione mais líquido para se certificar de que ingeriu todo o medicamento.</p> <p>Manter a temperatura ambiente.</p>
<p>Referências</p> <p>1. Colestid® <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?format=PDF&id=592> Acessado em 27/05/2019.</p>

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 8 - Formulação magistral de Colestiramina 4g

<p>Colestiramina, Suspensão Oral</p> <p>4g</p>
<p>Classe terapêutica: resina sequestradora de ácido biliares</p> <p>Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar</p>
<p>Disponibilidade: Questran Light® com registro na ANVISA na apresentação 854,4mg/g pó em caixa com envelopes.</p>
<p>Análise da possibilidade (FDA)</p> <p>Existe uma formulação de grânulos para suspensão oral, que é composto por: colestiramina, ácido cítrico anidro, corantes D&C amarelo nº 10 e FD&C amarelo nº 6, frutose, mono glicirrizinato de amônio, aroma natural e artificial de laranja, pectina, alginato de propilenoglicol, sorbitol, sucrose e goma xantana.</p>
<p>Modo de preparo</p> <p>Despeje o conteúdo em um copo ou a medida correspondente a prescrição e misture com água ou bebida de sua preferência. Mexa até uma consistência uniforme. 9g de colestiramina para suspensão oral, em pó USP contêm 4 gramas de resina de colestiramina anidra.</p> <p>Manter a temperatura ambiente.</p> <p>Dose pediátrica usual de 240 mg/kg/dia de resina de colestiramina anidra em duas a três doses divididas, normalmente não excedendo 8 g/dia com dose. No cálculo das doses pediátricas, 44,4 mg de resina de colestiramina anidra estão contidos em 100 mg de colestiramina para suspensão oral.</p>
<p>Referências</p> <p>1. Cholestyramine for Oral Suspension, USP <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=aa1e8007-ec11-4a08-a343-b5b0645695a1&type=display> Acessado em 27/05/2019.</p>

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 9 - Formulação magistral de Fenilalanina 100mg

Fenilalanina, Sachê 100mg
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): tirosinemia primária 1
Disponibilidade: Copermed e Pharmaceutical
Fórmula (ADAPTADA) Fenilalanina (pó) 100mg
Modo de preparo: Misturar o sachê com água em temperatura ambiente e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto. Manter em local fresco e seco.
Referências: 1. Phenylalanine50® < https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflo/datacards%202018%20-%2019/I0425_dc3_uk_0417%20phenylalanine%20app.pdf > Acessado em 08/06/2019. 2. YALKOWSKY, S. H., HE, Y., JAIN, P. Handbook of Aqueous Solubility Data . CRC Press: Washington - DC, 2010.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 10 - Formulação magistral de Fenilbutirato de Sódio 450mg/mL

Fenilbutirato de Sódio, Suspensão Oral 450mg/mL
Classe terapêutica: sequestrador de nitrogênio
Indicação (EIM): acidúrias orgânicas e desordens do ciclo da ureia
Disponibilidade: -
Fórmula (ADAPTADA) Fenilbutirato de sódio (pó) 67,5g Ora-Plus:Ora-Sweet (1:1) qsp 150mL
Modo de preparo: Pesar a quantidade de fenilbutirato de sódio. Triturar o pó no graal de vidro o mais fino possível. Realizar a mistura de 75mL de Ora-Plus com 75mL de Ora-Sweet. Adicionar um pouco do diluente no pó triturado por diluição geométrica até a formação de uma suspensão suave ser formada. Transfira para um frasco de vidro âmbar. Lave o graal com mais diluente e transfira para o frasco até não restar mais medicamento, depois complete para o volume final. Validade de 90 dias. Etiqueta: “agitar bem antes de usar”. Manter a temperatura ambiente.
Referências

1. Caruthers, R. L, Johnson, C. E. **Stability of extemporaneously prepared sodium phenylbutirate oral suspensions**. American Journal of Health-System Pharmacy, v. 64, n. 14-15, p. 1513-1515, 2007.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 11 - Formulação magistral de Glicina 250mg

Glicina, Sachê 250mg
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): acidúrias orgânicas
Disponibilidade: Fornecedores Copermed, Pharmaceutical e Valdequímica
Fórmula (ADAPTADA) Glicina (pó) 250mg
Modo de preparo Misturar o sachê com água e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto. Manter em local fresco e seco.
Referências 1. Glycine500® < https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflor/datacards%202018%20-%202019/I0417_dc4_uk_0717%20glycine%20500%20app1.pdf > Acessado em 08/06/2019. 2. BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília - DF: Anvisa, 904p., 2v/il, 2010.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 12 - Formulação magistral de Glutamina 5g ou 250mg/mL

Glutamina, Sachê ou Solução oral 5g ou 250mg/mL
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): Fenilcetonúria
Disponibilidade: -
Fórmula (ADAPTADA) Glutamina 5g Excipiente qsp 1 sachê Glutamina 25g SyrSpend SF PH4® qsp 100mL
Modo de preparo: Reduzir a glutamina com auxílio de graal e pistilo. Adicionar o excipiente com a quantidade suficiente para preenchimento de um sachê.

Adicione o pó de glutamina no veículo e misture até a ficar homogêneo. Transfira o conteúdo para uma proveta. Complete para o volume final na proveta e mexa bem. Transfira a suspensão para um frasco de prescrição.

Manter a temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Manter ao abrigo da luz.

Validade de 90 dias.

Referências:

1. BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico** – 5^o Ed. Pharmabooks. 2011. p.
2. De Oliveira A. F., Polonini H. C., Loures S. S., Cerqueira A. M. V., de Andrade L, Fernandes A. B. M. **Stability of Alprazolam, Atropine Sulfate, Glutamine, Levofloxacin, Metoprolol Tartrate, Nitrofurantoin, Ondansetron Hydrochloride, Oxandrolone, Pregabalin, and Riboflavin in SyrSpend SF pH4 Oral Suspensions.** Int J Pharm Compound., v. 3, p. 255-263, 2017.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 13 - Formulação magistral de L-Arginina 500mg/mL

L-Arginina, Solução Oral
500mg/mL
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia e acidúrias orgânicas
Disponibilidade: Fornecedores Copermed e Pharmaceutical (cloridrato de L-Arginina)
Fórmula (ADAPTADA)
L-Arginina HCl 50g
Brometo de Domifeno 50mg
EDTA Dissódico 500mg
Sucralose 250mg
Xarope de Cereja 100g
Aromatizante sabor banana 100mg
Água purificada qsp 100mL
pH ajustado para 6,5.
Modo de preparo
L-Arginina deve ser dissolvida em uma quantidade de água purificada. Adiciona-se os demais componentes da formulação, na sequência, e mistura-se com o auxílio de um agitador magnético. Completa-se para o volume final em frasco de vidro âmbar e ajusta-se o pH.
Manter a temperatura ambiente.
Validade de 1 ano.
Referências
1. Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Paediatric formulations of L-arginine for the use in urea cycle disorders. Tese de doutorado. Setembro, 2009.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 14 - Formulação magistral de L-Carnitina 125mg/mL

L-Carnitina, Solução Oral 125mg/mL
Classe terapêutica: composto amônio quartenário (nutracêutico)
Indicação (EIM): acidúrias orgânicas
Disponibilidade: Fornecedores Copermed e Pharmaceutical
Fórmula (ADAPTADA) Levocarnitina 12,5g Ácido málico 1,25g Xarope simples 12,5mg Alginato de sódio 125mg Óleo de casca de laranja 250mg Ácido benzóico 125mg Balanço de água qsp 100mL
Modo de preparo Dissolver L-Carnitina, o xarope simples e o alginato de sódio em água. Mistura-se essa solução a ácido benzóico. Adiciona-se ácido málico para ajustar o pH para 5,6 e depois completa-se com quase a totalidade de água. Adiciona-se o óleo de casca de laranja e completa-se com o volume total de água, mexe a solução e depois filtra. Embala em frasco de vidro âmbar e esteriliza a solução. Manter a temperatura ambiente.
Referências 1. Logixx Pharma Solutions Ltd. Levocarnitine 30% Paediatric Oral Solution < https://www.medicines.org.uk/emc/product/5140/pil > Acessado em 20/05/2019. 2. Google Patents CN101564378A, Mingli, S., Xiumei, Y., Fengwei, S., Xingjuan, C., Aixia, S. Levocarnitine oral solution and preparation method thereof . 2009.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 15 - Formulação magistral de L-Citrulina 500mg

L-Citrulina, Sachê 500mg
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia
Disponibilidade: Fornecedor Pharmaceutical (pó)
Fórmula (ADAPTADA) L-Citrulina (pó) 500mg
Modo de preparo

Misturar o sachê com água em temperatura ambiente e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto.

Manter em local fresco e seco.

Referências

1. **Citrulline1000®** <https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflo/datacards%202018%20-%202019/I0412_dc3_uk_0417%20citrulline%20range%20app.pdf> Acessado em 08/06/2019.
2. **DrugBank** <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00155>> Acessado em 19/06/2019.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 16 - Formulação magistral de Lisina 250mg

Lisina, Sachê 250mg
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia e acidúrias orgânicas
Disponibilidade: Fornecedores Copermed e Pharmaceutical (cloridrato de L-Lisina)
Fórmula (ADAPTADA) Lisina (pó) 250mg
Modo de preparo Misturar o sachê com água a temperatura ambiente e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto. Manter em local fresco e seco.
Referências <ol style="list-style-type: none"> 1. Lysine4000® <https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflo/datacards%202018%20-%202019/I0421_dc4_uk_0717%20lysine4000%20app1.pdf> Acessado em 08/06/2019. 2. O'Neil, M.J. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 17 - Formulação magistral de L-Isoleucina 250mg

L-Isoleucina, Sachê 250mg
Classe terapêutica: aminoácido
Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia e acidúrias orgânicas
Disponibilidade: Fornecedores Copermed, Pharmaceutical e Pharmspecial
Fórmula (ADAPTADA) L-Isoleucina (pó) 250mg

<p>Modo de preparo Misturar o sachê com água em temperatura ambiente e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto. Manter em local fresco e seco.</p>
<p>Referências</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isoleucine1000® <https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflor/datacards%202018%20-%202019/I0418_dc4_uk_0717%20isoleucine%20app.pdf> Acessado em 08/06/2019. 2. O'Neil, M.J. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 18 - Formulação magistral de L-Valina 250mg

<p>L-Valina, Sachê 250mg</p>
<p>Classe terapêutica: aminoácido</p>
<p>Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia e acidúrias orgânicas</p>
<p>Disponibilidade: Fornecedores Copermed e Pharmaceutical (levovalina)</p>
<p>Fórmula (ADAPTADA) Valina (pó) 250mg</p>
<p>Modo de preparo Misturar o sachê em água a temperatura ambiente e ingerir toda a quantidade. Usar uma vez após aberto. Manter em local fresco e seco.</p>
<p>Referências</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valine1000® <https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaflor/datacards%202018%20-%202019/I0428_dc3_uk_0417%20valine%20orange%20app.pdf> Acessado em 08/06/2019. 2. O'Neil, M.J. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 19 - Formulação magistral de N-Carbamil Glutamato 125mg/mL

<p>N-Carbamil Glutamato, Solução Oral 125mg/mL</p>
<p>Classe terapêutica: ativador alostérico de enzima</p>
<p>Indicação (EIM): acidúrias orgânicas e desordens do ciclo da ureia</p>
<p>Disponibilidade: -</p>
<p>Análise da possibilidade (FDA) Existe uma formulação, com nome comercial de Carbaglu®, na forma farmacêutica de comprimidos para suspensão oral, que é composta por: ácido carginolico, croscarmelose de</p>

sódio, hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio.

Modo de preparo

Dispersar o comprimido de 200mg em 2,5mL de água (somente água), não ingerir o comprimido inteiro nem esmagar. Agitar cuidadosamente para a dissolução, que não será totalmente dissolvida. Retirar a quantidade necessária da suspensão com uma seringa e administrá-la imediatamente na criança. Caso ainda reste pedaços de medicamento na seringa, preenchê-la com mais 1-2mL de água e repetir esse procedimento até que não reste mais medicamento. Ingerir antes das refeições.

Garrafa fechada: manter refrigerado

Garrafa aberta: manter em temperatura ambiente por um mês.

Garrafas com 5 ou 60 comprimidos.

Referências

1. **Carbaglu®**

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022562s005lbl.pdf>

Acessado em 25/05/2019.

<<https://www.carbaglu.net/>> Acessado em 25/05/2019.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 20 - Formulação magistral de Piridoxal Fosfato 50mg/mL

Piridoxal Fosfato, Suspensão Oral

50mg/mL

Classe terapêutica: vitamina

Indicação (EIM): Convulsões dependentes de piridoxal fosfato

Disponibilidade: -

Fórmula (ADAPTADA)

Piridoxal-5-Fosfato (pó) 6g

Água destilada 6mL

Ora-Plus/Ora-Sweet (1:1) qsp 120mL

Modo de preparo:

Pese o pó e transfira para o graal de vidro. O pó deve ser umidificado com uma quantidade mínima de água e mexer até formar uma pasta viscosa, suave e uniforme. Adicionar o veículo, geometricamente, misturando bem a cada adição. Transferir para uma proveta graduada. Lavar o graal com o veículo e transferir todo o excesso para a proveta. Completar para o volume final em um frasco de vidro âmbar e mexer bem.

Guardar em refrigeração.

Mexer bem antes de usar.

Validade de 14 dias.

Referências:

1. Nationwide Children's Hospital Experience. **Pyridoxal-5-Phosphate Oral Suspension 25mg/mL**. 2010.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 21 - Formulação magistral de Piridoxina 50mg/mL

Piridoxina, Suspensão Oral 50mg/mL
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): homocistinúrias
Disponibilidade: RENAME (comprimidos de cloridrato de piridoxina 40 e 100mg) REME-DF (comprimidos de cloridrato de piridoxina 100mg – APENAS PARA TUBERCULOSE)
Fórmula Cloridrato de Piridoxina 100mg (comprimido) 50 cmp SyrSpend® SF PH4 ¹ 100mL
¹ Composição: água purificada, amido alimentar modificado, ácido cítrico, sucralose, benzoato de sódio <0,1% como conservante, ácido málico e simeticona.
Modo de preparo A quantidade total a ser preparada deve ser pesada com precisão, depois colocada no graal e triturada a um pó fino. Em seguida, adiciona-se uma pequena quantidade SyrSpend® SF PH4 e mistura-se até formar uma pasta uniforme. Continua adicionando o veículo em porções geométricas e mistura-se bem após cada adição. Adiciona-se a quantidade do veículo suficiente para 100mL e mistura bem. O produto final deve ser embalado em um frasco e rotulado. Pode ser mantida a temperatura ambiente ou sob refrigeração. Válido por até 90 dias. Manter ao abrigo da luz.
Referências <ol style="list-style-type: none">1. Ferreira, A. O, Polonini, H.C, Silva, S.L, Patrício, F.B, Brandão, M.A.F e Raposo, N.R.B. Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions. J Pharm Biomed Anal., v. 118, p. 105-112, 2015.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 22 - Formulação magistral de Pravastatina 10mg/mL

Pravastatina, Suspensão Oral 10mg/mL
Classe terapêutica: estatina
Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar
Disponibilidade: RENAME (comprimidos de 10, 20 e 40mg)

<p>Fórmula</p> <p>Comprimidos de Pravastatina 40mg 25 cmp Ora-Plus:Ora-Sweet (1:1) qsp 100mL</p>
<p>Modo de preparo</p> <p>Prepare a mistura do veículo. Triturar os comprimidos a um pó fino em um graal com auxílio de pistilo. Molhar o pó com uma pequena quantidade da mistura do veículo e moer até formar uma pasta viscosa, uniforme e lisa. Adicionar continuamente o veículo, geometricamente, mexendo bem a cada adição. Transferir a mistura para proveta graduada. Lavar o que restou no graal com o veículo e transferir para a proveta. Completar a proveta com a quantidade total de volume do veículo. Transferir para um frasco de vidro âmbar e mexer bem.</p> <p>Preferível manter refrigerado ou manter a temperatura ambiente ao abrigo da luz.</p> <p>Mexer bem antes de usar.</p> <p>Validade de 7 dias.</p>
<p>Referências</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nationwide Children's. Pravastatin Oral Suspension 10mg/mL. 04/06/2010. 2. Michigan Collaborative Standardization of Compounded Oral Liquids. Pravastatin Oral Suspension 10mg/mL. Abril/2013.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 23 - Formulação magistral de Riboflavina 100mg/mL

<p>Riboflavina, Suspensão Oral</p> <p>100mg/mL</p>
<p>Classe terapêutica: vitamina</p>
<p>Indicação (EIM): acidúria orgânica</p>
<p>Disponibilidade: Pharmachemical (fosfato sódico de riboflavina)</p>
<p>Fórmula (ADAPTADA)</p> <p>Riboflavina (pó) 15g SyrSpend SF PH4® 150mL</p>
<p>Modo de preparo:</p> <p>Pesar o pó de riboflavina diretamente no graal. Reduza a pó fino com adição de pequenas quantidades de veículo até a formação de uma pasta. Adicione mais veículo até a pasta tornar-se um líquido. Transfira o conteúdo para uma proveta. Lave o excesso do graal com veículo e transfira para a proveta. Complete para o volume final na proveta e mexa bem. Transfira a suspensão para um frasco de vidro âmbar.</p> <p>Manter a temperatura ambiente ou sob refrigeração.</p> <p>Manter ao abrigo da luz.</p> <p>Validade de 90 dias.</p> <p>Mexer bem.</p>

Referências:

1. The Hospital for Sick Children - SickKids Pharmacy. **Riboflavin 10mg/mL Oral Suspension**. 2007.
2. De Oliveira A. F., Polonini H. C., Loures S. S., Cerqueira A. M. V., de Andrade L, Fernandes A. B. M. **Stability of Alprazolam, Atropine Sulfate, Glutamine, Levofloxacin, Metoprolol Tartrate, Nitrofurantoin, Ondansetron Hydrochloride, Oxandrolone, Pregabalin, and Riboflavin in SyrSpend SF pH4 Oral Suspensions**. Int J Pharm Compound., v. 3, p. 255-263, 2017.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 24 - Formulação magistral de Rosuvastatina 20mg/mL

Rosuvastatina, Suspensão Oral	
20mg/mL	
Classe terapêutica: estatina	
Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar	
Disponibilidade: Existe registro na ANVISA de comprimidos de 5mg, 10mg, 20mg e 40mg.	
Fórmula (ADAPTADA)	
Comprimidos de Rosuvastatina 40mg	50 cmp
Aspartame	190mg
Sacarina sódica	190mg
Citrato Trissódico	330mg
Hidróxido de Sódio	400mg
Goma Guar	500mg
Aromatizante sabor laranja	133mg
Aromatizante sabor cereja	5,5mg
Sorbitol	23,73g
Água de osmose reversa	qsp 100mL
Modo de preparo	
Triturar os comprimidos de Rosuvastatina usando graal e pistilo. Sob mistura e trituração contínuas, adicionar aromatizante sabor laranja e cereja, aspartame, sacarina sódica, citrato trissódico, hidróxido de sódio e goma guar. Continue misturando e adicione gradualmente o sorbitol. Quando todo o pó seco estiver bem misturado, adicionar água de osmose reversa e misturar bem até que uma massa fluida seja alcançada. Adicionar água novamente para que o volume total seja alcançado. Transfira a suspensão para uma garrafa de polietileno de alta densidade leitosa e feche bem.	
Manter a temperatura ambiente.	
Validade de 30 dias.	
Referências	

- Zaid, A. N, Shtayah, R., Qadumi, A., Ghanem, M., Qedan, R., Daibes, M., Awwad, S. A., Jaradat, N., Kittana, N. **Stability of extemporaneously prepared rosuvastatin oral suspension.** Am J Health-Syst Pharm., v. 74, p. 1579-1583, 2017.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 25 - Formulação magistral de Sapropterina 50mg/mL

Sapropterina, Solução Oral 50mg/mL
Classe terapêutica: cofator Indicação (EIM): fenilcetonúria
Disponibilidade: RENAME (comprimido de 100mg)
Análise da possibilidade (FDA) Existe um pó para solução oral, nome comercial Kuvan®, que é composto de: dicloridrato de sapropterina (ingrediente ativo), manitol (diluyente/agente de volume), ácido ascórbico (antioxidante/aromatizante), sucralose (adoçante) e citrato de potássio (agente de carregamento). O pó existe nas apresentações de 100mg e 500mg.
Modo de preparo O pó deve ser dissolvido em uma quantidade determinada de água ou suco de maçã, depois a quantidade de mL para atingir a concentração prescrita deve ser ingerida dentro de 30 minutos. Por exemplo, a dose inicial é de 10mg/kg/d, se o paciente tem 2kg, ele deve tomar 20mg/d, portanto, deve diluir o pó de 100mg em 10mL, o que dá 10mg/mL, e assim, ingerir 2mL dessa solução para tomar a quantidade diária recomendada.
Referências 1. Jurecki, E. R., Cunningham, A., Mahoney, J. J., Tingley, D., Chung, S., James, N., Cohen-Pfeffer, J. L. Sapropterin Dihydrochloride Mixed With Common Foods and Beverages. Top Clin Nutr., v. 29, n. 4, p. 325–331, 2014. 2. Kuvan® < https://www.kuvan.com/hcp/about-kuvan/dosing-administration/ > Acessado em 23/05/2019.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 26 - Formulação magistral de Sinvastatina 20mg/mL

Sinvastatina, Suspensão Oral 20mg/mL
Classe terapêutica: estatina Indicação (EIM): hipercolesterolemia familiar
Disponibilidade: RENAME (comprimidos de 10, 20 e 40mg) REME-DF (comprimidos de 20 e 40mg)
Fórmula (ADAPTADA) Sinvastatina (comprimido de 40mg) 600mg

SyrSpend SF PH4® qsp 30mL
<p>Modo de preparo</p> <p>Reduzir os comprimidos a pó com auxílio de graal e pistilo. Adicionar o pó de Sinvastatina no veículo e misturar com um misturador até ficar homogêneo. Completar com o veículo para o volume total, mexer bem e transferir para um frasco de prescrição.</p> <p>Manter sob refrigeração.</p> <p>Validade de 90 dias.</p>
<p>Referências</p> <p>1. Geiger, C. M., Sorenson, B., Whaley, P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. International Journal of Pharmaceutical Compounding: v. 19, n. 5, 2015.</p>

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 27 - Formulação magistral de Tiamina 200mg/mL

<p>Tiamina, Suspensão Oral</p> <p>200mg/mL</p>
<p>Classe terapêutica: vitamina</p> <p>Indicação (EIM): desordens do ciclo da ureia, acidúrias orgânicas e doença do xarope de bordo</p>
<p>Disponibilidade: RENAME (comprimido de cloridrato de tiamina 300mg)</p> <p>REME-DF (comprimido de cloridrato de tiamina 300mg)</p> <p>Fornecedores Copermed, Pharmachemical e Cosmoquímica</p>
<p>Fórmula (ADAPTADA)</p> <p>Cloridrato de Tiamina (pó) 24g</p> <p>Ora-Plus¹ 60mL</p> <p>Ora-Sweet² qsp 120mL</p> <p>¹ Composição: Água purificada, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, goma xantana, carragenina, sulfato de cálcio, fosfato trissódico, ácido cítrico e fosfato de sódio como tampões, emulsão antiespumante de dimeticona. Preservado com metilparabeno e sorbato de potássio.</p> <p>² Composição: Água purificada, sacarose, glicerina, sorbitol e aromatizantes. Tamponado com ácido cítrico e fosfato de sódio. Preservado com metilparabeno e sorbato de potássio.</p>
<p>Modo de preparo</p> <p>Em um gral e pistilo, reduzir o Cloridrato de Tiamina a um pó fino e depois adicionar uma pequena quantidade de Ora-Plus e moer para formar uma pasta fina. O restante do Ora-Plus deve ser adicionado por diluição volumétrica até o volume estabelecido, misturando bem a cada adição e depois transferir para uma proveta volumétrica. Lavar o gral com Ora-Sweet e transferir para a proveta volumétrica, depois completando a proveta para 100mL. Transferir a suspensão para um frasco de vidro âmbar e agitar bem.</p> <p>Manter a temperatura ambiente ou sob refrigeração.</p> <p>Manter ao abrigo da luz.</p> <p>Validade de 91 dias.</p>

Etiqueta: “agitar bem antes de usar”.

Referências

1. Michigan Collaborative Standardization of Compounded Oral Liquids. **Thiamine 25mg/mL Suspension Oral**. Junho/2013
2. Ensom, M. H. H. e Decarie D. **Stability of Thiamine in Extemporaneously Compounded Suspensions**. Can J Hosp Pharm., v. 58, p. 26-30, 2005.
3. **Ora-Plus** <<https://images-na.ssl-images-amazon.com/images/I/91g6td1q7oS.pdf>>
Acessado em 18/05/2019.
4. **Ora Sweet** <https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/1409~v~data_8196.pdf>
Acessado em 18/05/2019.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 28 - Formulação magistral de Ubiquinona (Coenzima Q₁₀) 25mg/mL

Ubiquinona (Coenzima Q₁₀), Suspensão Oral 25mg/mL
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): Deficiência primária de coenzima Q ₁₀
Disponibilidade: Pharmachemical e RBZ
Fórmula (ADAPTADA) Coenzima Q ₁₀ 2,5g Veículo de emulsão O/A ¹ qsp 100mL
¹ Goma xantana 0,25%, óleo de soja 45%, xarope 30%, água destilada 23,85%, metilparabeno 0,08%, propilparabeno 0,02%, sacarina sódica a 0,3% e essência de laranja 0,5%
Modo de preparo: Solubilizar o pó de CoQ ₁₀ em óleo de soja e depois adicionar a essência de laranja. A goma xantana e o xarope deve ser adicionada à solução de óleo para obter uma emulsão primária em um misturador automático por 5 minutos. Metilparabeno e propilparabeno devem ser solubilizados em água destilada a 90°C, quando essa solução atingir a temperatura ambiente adiciona-se a sacarina sódica. O resultado desta solução é adicionado a emulsão primária. Por fim, desse processo mistura-se com um misturador automático por 15 minutos. Transferir para frasco de vidro âmbar. Manter a temperatura ambiente. Validade de 110 dias.
Referências: 1. Estéves, P. N., Tripodi, V., Buontempo, F., Lucangioli, S. Coenzyme Q10 stability in pediatric liquid oral dosage formulations . Farm Hosp., v. 36, n. 6., p. 492-497, 2012.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Quadro 29 - Formulação magistral de Vitamina E 500mg

Vitamina E, Cápsula 500mg
Classe terapêutica: vitamina
Indicação (EIM): deficiência de glutatona sintetase
Disponibilidade: BASF, Copermed e Pharmachemical.
Fórmula (ADAPTADA) Acetato de Alfa-Tocoferol 500mg Lactose 185mg
Modo de preparo: O pó de vitamina E deve ser misturado com lactose de tamanho de partícula apropriado. A cápsula de gelatina dura opaca nº 0 deve ser preenchida com a mistura. Validade de 2 meses. Manter a temperatura ambiente.
Referências: 1. Huyghebaert N., de Beer J., Vervaeet C., Remon J. P. Compounding of vitamin A, D3, E, and K3 supplements for cystic fibrosis patients: formulation and stability study. J Clin Pharm Ther., v. 32, p. 489-496, 2007.

Fonte: elaborado pela autora (2019)

As formulações dos aminoácidos Fenilalanina, Glicina, L-Citrulina, Lisina, L-Isoleucina e L-Valina não são consideradas ideais, visto que referências acerca de experiências prévias da manipulação desses itens em formas farmacêuticas líquidas ou sachês para solução oral não foram encontradas. Portanto, informações foram obtidas do site “PubChem®” de marca registrada da US National Library of Medicine e na Farmacopéia Brasileira 5^o Ed. Vol. 2, os quais forneceram informações sobre a solubilidade, especificamente, em água a temperatura ambiente. Para esses aminoácidos, foi encontrado que todos possuem solubilidade suficiente em água para a quantidade estabelecida pela posologia. Assim foram propostas apresentações do tipo sachê para serem dissolvidos em água, porém sem conhecimento acerca do período de validade, características organolépticas da solução, nem sobre uma necessária adição de excipientes e suas possíveis interações, no entanto, sabe-se que a adição de bases efervescentes pode ser recomendada.

Dos aminoácidos, a Lisina quando indicada para Acidúria Glutárica Tipo I é administrada através da ingestão de proteína natural ao considerar a taxa lisina/proteína nas fontes naturais de alimentação (Kölker *et al.*, 2011).

A busca de formulações magistrais para os 31 medicamentos elencados, não retornou referências para dois medicamentos: Hidroxicobalamina e Biotina. Dos 29 medicamentos que foram apresentados nos quadros anteriores, existem 6 que possuem apresentações disponíveis comercialmente em formas farmacêuticas grânulos, pó ou comprimidos dispersíveis para solução oral: Colestipol, Colestiramina, Sapropterina, Colesevelam, N-Carbamil Glutamato e Betaína. Apenas para um medicamento, a forma farmacêutica foi do tipo cápsula: Vitamina E. E por fim, 7 formulações magistrais foram encontradas para a produção através da maceração do comprimido e 8 através da utilização do pó do princípio ativo.

4.6. Análise dos medicamentos elencados pela SES-DF para EIM

A Tabela abaixo foi desenvolvida a partir de dados obtidos através de levantamentos realizados por especialistas da Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília – Distrito Federal, portanto, esta apresenta os medicamentos com indicação para EIM e suas apresentações farmacêuticas junto a demanda de dispensações dessa unidade de saúde (**Tabela 4**). As apresentações farmacêuticas são predominantemente em formas farmacêuticas líquidas, com exceção da Betaína que se apresenta como sachê em pó e da Hidrocortisona e da Fludrocortisona que se apresentam como cápsulas, inclusive este último medicamento está incluso na REME-DF.

Tabela 4 – Relação de medicamentos para EIM no âmbito do Distrito Federal.

Nº	Medicamento	Quantidade de dispensações/mês
1	Ácido Fólico 5 mg/ml. Frasco 60ml	20
2	Ácido Folínico 10 mg/ml. Frasco 100ml	05
3	Alanina 300mg/ml. Frasco 100ml	05
4	Arginina 250mg/ml. Frasco 100ml	15
5	Benzoato de sódio 500mg/ml. Frasco 120ml	30
6	Betaína Sachê 3g. Frasco 300g	10
7	Biotina 10mg/ml. Frasco 60ml	30

8	Coenzima Q10 100mg/ml. Frasco 60ml	10
9	Glicina 25mg/ml. Frasco 100ml	10
10	Glutamina 300mg/ml. Frasco 100ml	10
11	Hidrocortisona 5mg, 3 cps ao dia, 90 cps/mês	30
12	Fludrocortisona 0,1 mg, 02 cps ao dia, 60 cps/mês	20
13	L-carnitina 300mg/ml. Frasco 100mL	50
14	L-isoileucina 250mg/ml. Frasco 100ml	05
15	L-tirosina 250mg/ml. Frasco 100ml	60
16	L-valina 250mg/ml. Frasco 100ml	05
17	Metilcobalamina 500mcg/ml + Hidroxicobalamina 500mcg/ml. Frasco 100ml	50
18	Piridoxal fosfato 300mg/ml. Frasco 100ml	10
19	Piridoxina 300mg/ml. Frasco 100ml	30
20	Riboflavina 100mg/ml. Frasco 100ml	30
21	Tiamina 300mg/ml. Frasco 100ml	30
22	Vitamina E 200mg. Frasco 60ml.	10

Fonte: SES-DF em colaboração com a DIASF e Coordenação de Doenças Raras (modificada pela autora 2019)

A partir da tabela, é possível ter uma estimativa total por mês de dispensações, que corresponde a exatamente 475. No entanto esse é um número flexível, devido à possibilidade de sofrer alterações constantes com novos diagnósticos que são realizados a cada mês e a possível necessidade de uma dispensação a mais devido a posologia recomendada ao paciente que indica o uso de dois frascos por mês, por exemplo.

Além disso, é interessante notar a variação de mililitros dos volumes dos frascos que possivelmente correlaciona-se com a posologia recomendada para cada medicamento em questão. Por exemplo, o ácido fólico de acordo com a literatura tem posologia de 5-30mg/d, através da apresentação farmacêutica de 10mg/mL com frasco de 100mL pode-se supor que existem mais pacientes que utilizam posologias maiores e fazem uso do frasco por quase completo por mês, sem desperdícios.

Ao fazer uma harmonização dos itens pertencentes às duas tabelas, observou-se que a quase totalidade dos medicamentos elencados pela SES-DF foram encontrados na busca realizada na literatura por esse trabalho, com ressalvas a serem feitas sobre os medicamentos: Alanina, Hidrocortisona e Fludrocortisona, os quais não foram observados em nenhum dos artigos selecionados da literatura. Enquanto os medicamentos L-Tirosina e Metilcobalamina+Hidroxicobalamina foram encontrados em alguns artigos, porém sem

informações definidas acerca das suas posologias, apenas a indicação de uso para as doenças Fenilcetonúria e Deficiência de Cobalamina, respectivamente. Uma consideração a mais pode ser feita sobre o medicamento Hidroxicobalamina que obteve resultado de posologia e indicação, mas ao que se refere a sua combinação com Metilcobalamina não foi encontrada informação posológica.

4.7. Estimativa de impacto orçamentário da produção magistral dos medicamentos elencados pela SES-DF

Tendo como referência levantamentos realizados pela Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais – ANFARMAG e o estudo de Michels *et al* (2017) foram feitas estimativas de valores para custos diretos, indiretos, operacionais e de venda e assim foram definidos os seguintes valores: R\$ 80,95 para um frasco de 100mL de solução oral; R\$ 16,32 para um frasco com 30 cápsulas; e R\$ 37,40 para um frasco com 30 sachês. A partir desses valores foram inclusos os custos dos princípios ativos destacados na Tabela 5, os quais foram obtidos por meio de cotação em pelo menos uma empresa fornecedora e no máximo duas que são atuantes no mercado nacional.

O custo de venda leva em consideração custos diversos, o público consumidor, a concorrência e o mercado, geralmente marcado pela multiplicação do preço de custo da matéria prima e embalagem por um valor de rentabilidade somado a um valor fixo. Os custos diretos correspondem à matéria prima, a embalagem e o preço da mão de obra. Os custos indiretos referem-se ao custo do proprietário com o laboratório de manipulação, por exemplo, com aluguel, energia, equipamentos de proteção individual, controle de qualidade, recolhimento de resíduos, prevenção de riscos ambientais, água, manutenção e material de limpeza. Já os custos operacionais são aqueles que envolvem a mensalidade do sistema, telefone, internet, material de expediente/uso e consumo e honorários contábeis (Michels, *et al*, 2017).

Tabela 5 - Cotação dos princípios ativos

Nº	Princípio Ativo	Cotação média de 1g (R\$)
1	Ácido Fólico	0,79
2	Ácido Folínico	-

3	Alanina	0,06
4	Arginina	0,11
5	Benzoato de sódio	0,015
6	Betaína	0,1
7	Biotina	6,175
8	Coenzima Q10	2,175
9	Fludrocortisona	-
10	Glicina	0,198
11	Hidrocortisona	-
12	Isoleucina	0,11
13	L-Carnitina	0,209
14	L-Glutamina	0,099
15	L-Tirosina	0,114
16	L-Valina	0,059
17	Metilcobalamina+ Hidroxicobalamina	-
18	Piridoxal Fosfato	1,45
19	Piridoxina	0,43
20	Riboflavina	0,56
21	Tiamina	0,537
22	Vitamina E	-

Fonte: elaborado pela autora (2019)

Para os medicamentos Ácido Fólnico, Fludrocortisona, Hidrocortisona, Metilcobalamina+Hidroxicobalamina e Vitamina E não foram realizadas cotações em empresas fornecedoras, pois foi consultado o painel de preços do Ministério da Economia (2019), do qual foi possível estabelecer um preço médio de compra unitário para a apresentação indicada na relação de medicamentos da SES-DF. Portanto, respectivamente, os valores R\$ 132,27; R\$ 142,26; R\$ 115,29; R\$ 77,76 e R\$ 45,92 foram usados para o cálculo do valor mensal de produção.

Assim, o cálculo mensal de produção levou em consideração o atendimento da demanda de dispensações/mês de cada medicamento, para ao menos um frasco, quer seja de solução oral, de cápsulas ou de sachês, mas com a exclusão da possibilidade de ser necessário a produção de mais de um frasco por paciente devido a posologia indicada. Por fim, obteve-se uma estimativa anual do custo de produção, a partir do preço mensal para cada medicamento. O preço mensal foi definido ao saber o valor médio de um frasco (FR), como já relatado, somado a multiplicação da quantidade de massa (em grama)

necessária para a produção da formulação (M) pelo valor da cotação média para um grama de princípio ativo (C), ou seja, preço mensal= FR + (M x C).

A saber, apenas os medicamentos Fludrocortisona e Hidrocortisona têm valor de produção para o frasco de cápsulas e a Betaína para frasco de sachês, os demais são referentes a produção para o frasco de solução oral (**Tabela 6**). O valor do impacto orçamentário anual total foi de exatamente R\$ 504.864,78.

Tabela 6 - Estimativa anual da produção magistral dos medicamentos elencados pela SES-DF

Nº	Princípio Ativo	Preço Mensal (R\$)	Estimativa anual do custo de produção (R\$)
1	Ácido Fólico	R\$ 976,14	R\$ 11.713,68
2	Ácido Folínico	R\$ 661,35	R\$ 7.936,20
3	Alanina	R\$ 413,75	R\$ 4.965,00
4	Arginina	R\$ 1.255,50	R\$ 15.066,00
5	Benzoato de sódio	R\$ 2.941,20	R\$ 35.294,40
6	Betaína	R\$ 1.547,00	R\$ 18.564,00
7	Biotina	R\$ 1.568,25	R\$ 18.819,00
8	Coenzima Q10	R\$ 616,20	R\$ 7.394,40
9	Fludrocortisona	R\$ 2.845,20	R\$ 34.142,40
10	Glicina	R\$ 814,45	R\$ 9.773,40
11	Hidrocortisona	R\$ 3.458,70	R\$ 41.504,40
12	L-Isoleucina	R\$ 418,50	R\$ 5.022,00
13	L-Carnitina	R\$ 4.361,00	R\$ 52.332,00
14	Glutamina	R\$ 839,20	R\$ 10.070,40
15	L-Tirosina	R\$ 5.028,00	R\$ 60.336,00
16	L-Valina	R\$ 412,13	R\$ 4.945,50
17	Metilcobalamina+ Hidroxicobalamina	R\$ 3.888,00	R\$ 46.656,00
18	Piridoxal Fosfato	R\$ 1.244,50	R\$ 14.934,00
19	Piridoxina	R\$ 2.815,50	R\$ 33.786,00
20	Riboflavina	R\$ 2.596,50	R\$ 31.158,00
21	Tiamina	R\$ 2.911,80	R\$ 34.941,60
22	Vitamina E	R\$ 459,20	R\$ 5.510,40
	TOTAL		R\$ 504.864,78

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

5. DISCUSSÃO

A questão abordada pelo trabalho traz à tona a realidade dos EIM, um grupo caracterizado por sua heterogeneidade no que tange a diversidade de doenças de natureza rara que o compõe. Um fato marcante é que quando analisado em conjunto possui uma estimativa de prevalência de 500 casos em cada um milhão de nascidos vivos e mortalidade infantil atribuível a EIM de 3,2 mortes em 100.000 nascidos vivos mundialmente (Waters *et al.*, 2018), fato este que implica em uma demanda não tão expressiva para o desenvolvimento e pesquisa dessas condições tanto com relação ao diagnóstico quanto ao tratamento e a prevenção.

Em concordância ao parágrafo anterior, a revisão de literatura realizada para identificação de terapias medicamentosas indicadas para EIM retornou resultados de carácter específico para as doenças que fazem parte desse grupo, tais como: fenilcetonúria, doença do xarope de bordo, hipercolesterolemia familiar, acidúrias orgânicas, homocistinúrias, desordens do ciclo da ureia, dentre outras. Isso demonstrou que dentre as várias doenças de EIM existem particularidades que não permitem uma abordagem terapêutica geral.

Diante dos artigos de revisão selecionados nos bancos de dados e da extração de informações realizada a partir destes, foi possível destacar 31 medicamentos que passaram a compor um elenco principal com indicação para EIM. De todos os medicamentos encontrados, foram elencados apenas aqueles com perspectiva de busca de formulações magistrais, ou seja, foram excluídos os que são classificados como enzimas e pequenas moléculas. Esses 31 medicamentos foram motivos de empenho para expor o que o trabalho tinha como objetivo central, que é analisá-los sob a perspectiva da manipulação magistral através da possibilidade de produção das suas formulações e apresentações farmacêuticas. Assim é possível traz ao debate essa abordagem de produção, como uma forma de atuar na ampliação do acesso e no uso racional de medicamentos.

Considerações podem ser feitas acerca da busca na literatura realizada por esse trabalho. Primeiramente, o nível de evidência científica escolhido foi o de revisão sistemática, visto que trata-se de um resumo de evidências para ajudar na tomada de decisões, se uma intervenção é efetiva e tem utilidade prática, além de ser usada para direcionar novos estudos (Pailaquilén e Medina, 2010). Em segundo lugar, a raridade dos EIM, muitas vezes, não permite que os níveis mais altos de evidências sejam alcançados. Isto dificulta a avaliação dos tratamentos já existentes quanto à sua eficácia e a expor um problema de consenso de uma dosagem para o medicamento, visto que ocorrem variações entre mais de uma fonte (Alfadhel *et al.*, 2013; Wilcken, 2001).

Portanto, tendo a dificuldade de encontrar revisões sistemáticas para tratamento de EIM, mas ainda assim sendo a melhor nível de evidência, alguns pontos podem ser destacados como dificuldades encontradas nessa busca literária: a falta de detalhamento das informações sobre os medicamentos com indicação para os EIM, por exemplo, alguns artigos apenas relatavam a indicação de tal medicamento sem informações sobre posologia ou ocorriam divergências entre os artigos com relação a essas informações posológicas. Além disso, a não definição da apresentação com a forma farmacêutica mais estável ou mais recomendada para o tratamento. Esses pontos apenas constataam os desafios provenientes da falta de consolidação de informações, esta que é um gerador de confusão entre os profissionais que necessitam de tais informações.

Como apresentado na parte introdutória desse trabalho, a publicação da Portaria MS nº 29/2018 abordou a questão da produção magistral de medicamentos como uma forma de ampliação do acesso ao levar em consideração as terapias indisponíveis no país, tendo como foco as condições negligenciadas, uma abordagem da qual pode se apropriar os EIM. Sendo este um dos pontos que orientou esse trabalho no sentido de analisar a possibilidade desse tipo de produção para os medicamentos elencados.

Assim, acerca das apresentações magistrais, optou-se por apresentar formas farmacêuticas com conhecida facilidade de administração, devido à prevalência do público pediátrico, que muito se deve ao surgimento precoce das manifestações de EIM que, em

sua grande maioria, levam a novos diagnósticos em pacientes neonatais (El-Hattab, 2015; Jardim e Ashton-Prolla, 1996). Sabe-se que soluções e suspensões orais são indicadas devido aos ajustes de doses que podem ser feitos através da variação do volume administrado, da facilidade de deglutição e da possibilidade de alterações organolépticas (Costa, *et al.*, 2009). No entanto, uma ressalva deve ser feita aos aminoácidos, os quais foram apresentados em formas farmacêuticas do tipo sachê para solução oral, devido a dificuldade de encontrar referências sobre formulações para essa classificação.

Há uma evidente falta de apresentações farmacêuticas em formas líquidas que estejam comercialmente disponíveis. Estas formas são utilizadas com frequência em pacientes pediátricos, devido às facilidades já citadas anteriormente, mas, além disso, em pacientes com incapacidade de engolir comprimidos ou cápsulas e pacientes geriátricos (Haywood e Glass, 2013). Assim sendo, como maneiras de lidar com essa situação, pode-se atrasar terapias com potencial de eficácia, utilizar dosagens indicadas para adultos sem alterações, pedir recomendações ao fabricante ou preparar formulações extemporâneas tendo como base dados da literatura (Nahata e Allen, 2008).

A produção de formulações líquidas extemporâneas deve levar em consideração as características químicas, físicas e biológicas tanto dos princípios ativos quanto dos excipientes e a compatibilidade entre eles, a fim de obter uma formulação adequada que seja estável, eficaz e segura. Por exemplo, quando se realiza a preparação extemporânea líquida a partir de formas sólidas comercialmente disponíveis como comprimidos e cápsulas, deve-se considerar a possibilidade de interações com os diversos excipientes pertencentes a esta apresentação (Nahata e Allen, 2008)

A partir do que foi apresentado, a busca de referências sobre as formulações magistrais para os medicamentos elencados teve alguns desafios a enfrentar, como a escassez de publicações que apresentem experiências prévias de formulações “padrão” para tais medicamentos. As apresentações em alguns casos foram diferentes daquelas propostas por esse trabalho tanto em relação à forma farmacêutica quanto da concentração encontrada. Portanto, essa falta de compartilhamento de informações de

hospitais ou centros de pesquisas sobre os estudos de estabilidade dos medicamentos nas formas farmacêuticas líquidas demonstra a necessidade de investimento em pesquisas desse tipo e o estímulo a divulgação de informações.

Dos medicamentos elencados, existiram aqueles com dificuldades ainda maiores, que não retornaram formulações para produção magistral no momento em que foi realizada a busca de referências na literatura. Assim, esses medicamentos não puderam ser apresentados, visto que há a necessidade de embasamento nos quadros elaborados nesse trabalho. Esses medicamentos são: Biotina e Hidroxicobalamina.

Esse trabalho também apresentou uma breve estimativa do impacto orçamentário anual da manipulação de todos os medicamentos elencados nas devidas apresentações farmacêuticas como determinado pela SES-DF, de forma a atender para cada item a dispensação de pelo menos um frasco por mês quer seja de solução oral ou de cápsulas ou de sachês. Considerando isso, o valor encontrado foi de R\$ 504.864,78.

Já no contexto de incorporação de tecnologias no SUS através de relatórios de recomendação da CONITEC, para EIM, algumas tecnologias receberam a aprovação nos últimos 2 anos, são elas: Sapropterina, Alfaelosulfase, Galsulfase, Laronidase e Idursulfase Alfa, indicados para Fenilcetonúria e Mucopolissacaridoses IV, VI, I e II, respectivamente. A partir de informações dos relatórios de recomendação da CONITEC, analisadas para cada um desses medicamentos, tais tecnologias foram aprovadas tendo como referência um impacto orçamentário para o primeiro ano de implementação que considerava a estimativa de pacientes usuários, a quantidade média de ampolas ou comprimido para cada paciente com base no peso médio dos pacientes e o custo de cada ampola ou comprimido (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, 2018; 2018; 2018; 2017; 2017).

Os dados de impacto orçamentário e de estimativa dos pacientes usuários dos medicamentos supracitados podem ser relatados da seguinte forma: (i) Idursulfase com 247 pacientes e impacto de 208 milhões; (ii) Galsulfase com 183 pacientes e impacto de 255 milhões; (iii) Laronidase com 105 pacientes e impacto de 44 milhões; (iv) Alfaelosulfase

com 95 pacientes e impacto de 156 milhões; (v) Sapropterina com 580 pacientes responsivos e impacto incremental ao tratamento já existente de 79 milhões (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, 2018; 2018; 2018; 2017; 2017).

Com exceção da Sapropterina, os demais medicamentos correspondem a um tratamento denominado Terapia de Reposição Enzimática, este segundo Gambello e Li, (2018) pode ser explicado pela administração de uma enzima funcional exógena para substituição direta da enzima deficiente a fim de melhorar os processos metabólicos. Além disso, os autores citam as ressalvas a serem feitas: o custo elevado do tratamento; muitas das enzimas não atravessam a barreira hematoencefálica e assim não agem no sistema nervoso; o tempo que o paciente gasta com cada infusão necessária de administração; e as possibilidades de respostas imunes contra as enzimas que são de fontes exógenas.

Ao analisar experiências de manipulação na rede pública, pode ser comentado sobre o Laboratório de Manipulação Farmacêutica de Ribeirão Preto, este que atende uma demanda de usuários, de acordo com a necessidade de concentrações específicas em quantidades determinadas de alguns produtos (Borella e Pereira, 2017). A manipulação, portanto, se apresenta como uma produção de qualidade satisfatória e um preço de mercado mais econômico do que aqueles observados por empresas privadas, como bem discute em Borella e Pereira (2017). Mas ao mesmo tempo possuem valor de produção maior do que aqueles observados na licitação pública de medicamentos industrializados. Isto demonstra que se faz necessário avaliar a real necessidade de manipulação de medicamento, ou seja, propor um elenco que seja composto por medicamentos úteis para a rede de saúde (Borella e Pereira, 2017).

Ao realizar uma observação superficial levando em consideração apenas os valores dos impactos orçamentários e das estimativas de demanda de cada tecnologia para EIM citada anteriormente que foi incorporada pela CONITEC, fica notável que o serviço de manipulação de medicamentos para EIM de forma a atender a um hospital de referência no tratamento de doenças raras do DF apresentou um valor que não atingiu nem a um

milhão de reais e tem estimativa de pacientes usuários de 475. Este número pode ser considerado relevante tendo em vista apenas uma amostra local que não abrange a todo o país. Assim, é questionável pensar em uma possível incorporação desse serviço como uma tecnologia do SUS, visto que essas terapias mais onerosas obtiveram aprovação. No entanto, faz-se necessário uma definição de um elenco padrão que realmente atenda às necessidades de demanda de cada estabelecimento que trata EIM, ao ser feita a detecção de que o medicamento não tem disponibilidade comercial, para que assim, a manipulação possa atuar na ampliação do acesso.

Estudos futuros devem abordar questões de aplicabilidade práticas das formulações encontradas na literatura em um contexto brasileiro, visto que a totalidade de referências são de âmbito internacional e apenas foram apresentadas nesse trabalho. Por isso, ao considerar questões de clima do Brasil para armazenamento e estabilidade da formulação, faz-se necessário direcionar estudos nesse sentido, o que se torna importante para uma possível análise de incorporação de tecnologia. Além disso, estudos de análise de efetividade e eventos adversos das formulações magistrais quando já estiverem em processo de dispensação e uso pelos pacientes, de forma a contribuir com dados de farmacovigilância.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo, foi possível constatar a real dificuldade encontrada por pacientes com doenças de EIM, devido à sua raridade, fato este que teve impacto sobre a revisão de literatura realizada por esse trabalho tanto na busca do elenco de medicamentos indicados para EIM quanto na busca das formulações magistrais desses.

Ao todo foram elencados 31 medicamentos e para todos, apesar da falta de consenso constada, foram encontradas informações sobre a posologia. Esta foi utilizada para sugerir as apresentações farmacêuticas, ao estimar um peso médio dos pacientes e assim fazer os ajustes para a manipulação magistral, no caso, cápsulas e soluções orais, para o público adulto e pediátrico, respectivamente.

Ao analisar a possibilidade de produção magistral dessas apresentações foi optado apenas por formulações líquidas e as buscas retornaram resultados para a maioria dos medicamentos elencados. No entanto, dificuldades foram encontradas com formulações para aminoácidos de modo geral e para Biotina e Hidroxicobalamina. Para alguns aminoácidos foram propostas formulações do tipo sachê.

Dos medicamentos elencados pela SES-DF que apresentam demanda de uso no Distrito Federal, quase todos foram contemplados pela revisão de literatura, com exceção da Alanina, Hidrocortisona, Fludrocortisona, L-Tirosina e Metilcobalamina+Hidroxicobalamina. Uma possível produção magistral de todos os medicamentos elencados pela SES-DF geraria um impacto orçamentário anual de mais de R\$ 504.000,00 ao atender pelo menos um frasco para 475 dispensações.

Por fim, foi discutido que tecnologias mais onerosas para EIM com demanda menor do que 475 dispensações já foram incorporadas pelo SUS, e portanto, a incorporação de um serviço de manipulação de medicamentos para EIM, de forma a atender uma demanda significativa contribuiria para trazer destaque a essas condições que podem ser consideradas negligenciadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFADHEL, M.; AL-THIHLI, K.; MOUBAYED, H.; EYALD, W.; AL-JERAISY, M. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. **Archives of Disease in Childhood**, v. 98, n. 6, p. 454–461, 2013.

Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais - ANFARMAG. Levantamento de informações sobre o preço de venda de quatro medicamentos em formulações líquidas manipuladas. São Paulo, 2017.

BAUMGARTNER, M. R. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, n. 130, p. 1–36, 2014.

BITENCOURT, F. H. DE; SCHWARTZ, I. V. D.; VIANNA, F. S. L. Infant mortality in Brazil attributable to inborn errors of metabolism associated with sudden death: a time-series study (2002-2014). **BMC pediatrics**, v. 19, n. 52, p. 1–8, 2019.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JÚNIOR, A. N.; SALGADO, H. R. N. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 653–664, 2010.

BORELLA, J. C.; PEREIRA, L. H. T. R. Produção e avaliação comparativa de preços de produtos do Laboratório de Manipulação Farmacêutica - Ribeirão Preto – SP: experiência relacionada à Assistência Farmacêutica no SUS. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 210–216, 2017.

BOYER, S. W.; BARCLAY, L. J.; BURRAGE, L. C. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 4, p. 502–510, 2015.

BRASIL. PORTARIA Nº 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001. **Ministério da Saúde**, 2001.

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-RDC Nº 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, 2007.

BRASIL. PORTARIA Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012. **Ministério da Saúde**,

2012.

BRASIL. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. **Ministério da Saúde**, v. jan, 2014.

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017. **Ministério da Saúde - MS/Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, 2017.

BRASIL. PORTARIA Nº 29, DE 15 DE AGOSTO DE 2018. **Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**, v. Edição: 158, n. Seção: 1, p. 65, 2018.

BRAVO, P. J.; CASTRO, G. C. Actualización en el manejo agudo de errores congénitos del metabolismo. **Revista chilena de pediatría**, v. 85, n. 4, p. 421–427, 2014.

CAMP, K. M.; LLOYD-PURYEAR, M. A.; HUNTINGTON, K. L. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. **Molecular genetics and metabolism**, v. 107, n. 1–2, p. 3–9, 2012.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. **Relatório de Recomendação**, p. 1–38, 2017a.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. **Relatório de Recomendação**, p. 1–43, 2017b.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria. **Relatório de Recomendação**, n. 402, p. 1–90, 2018a.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Alfaelosulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). **Relatório de Recomendação**, n. 411, p. 1–35, 2018b.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC.

Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI. **Relatório de Recomendação**, n. 412, p. 1–38, 2018c.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase. **Relatório de Recomendação**, v. 06, p. 1–17, 2012.

COSTA, P. Q. DA; LIMA, J. E. S. DE; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 57–66, 2009.

CUNNINGHAM, A. *et al.* Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 106, n. 3, p. 269–276, 2012.

DAVIDSON, M. H. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 5, n. 2, p. 76–81, 2011.

DIEKMAN, E. F.; KONING, T. J. DE; VERHOEVEN-DUIF, N. M.; ROVERS, M. M.; HASSELT, P. M. VAN. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. **JAMA neurology**, v. 71, n. 2, p. 188–194, 2014.

DUTRA, V. C. Manipulação de cápsulas - Dossiê Técnico. **BRT Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas**, p. 1–21, 2012.

EL-HATTAB, A. W. Inborn Errors of Metabolism. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 2, p. 413–439, 2015.

EZGU, F. Inborn Errors of Metabolism. *In: Advances in clinical chemistry*. [s.l: s.n.]. v. 73p. 195–250.

FRAZIER, D. M.; ALLGEIER, C.; HOMER, C.; MARRIAGE, B. J.; OGATA, B.; ROHR, F.; SPLETT, P. L.; STEMBRIDGE, A.; SINGH, R. H. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. **Molecular genetics and metabolism**, v. 112, n. 3, p. 210–217, 2014.

GAMBELLO, M. J.; LI, H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. **Journal of Genetics and Genomics**, v. 45, n. 2, p. 61–70, 2018.

GIUGLIANI, R.; VAIRO, F. P.; RIEGEL, M.; SOUZA, C. F. M. DE; SCHWARTZ, I. V. D.; PENA, S. D. J. Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in inborn errors of metabolism. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 11, n. 76, p. 1–8, 2016.

GUPTA, N.; KABRA, M. Acute management of sick infants with suspected inborn errors of metabolism. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 78, n. 7, p. 854–859, 2011.

HÄBERLE, J. Role of carnitine in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 7, p. 327–332, 2011.

HÄBERLE, *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 32, p. 1–30, 2012.

HAYWOOD, A.; GLASS, B. D. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products - considering new evidence on stability. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques**, v. 16, n. 3, p. 441–455, 2013.

IBGE. **Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Brasil | Cidades e Estados**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html>>. Acesso em: 6 abr. 2019.

JARDIM, L. B.; ASHTON-PROLLA, P. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo. **J Pediatr (Rio Janeiro)**, v. 72, n. 2, p. 63–70, 1996.

KÖLKER, S. *et al.* Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 34, n. 3, p. 677–694, 2011.

KVARNUNG, M.; NORDGREN, A. Intellectual Disability & Rare Disorders: A Diagnostic

Challenge. *In: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. Advances in Experimental Medicine and Biology.* [s.l.] Springer, Cham, 2017. v. 1031p. 39–54.

LILLIU, F. Treatment of organic acidurias and urea cycle disorders. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 23 (sup3), p. 73–75, 2010.

MACDONALD, A.; RIJN, M. VAN; FEILLET, F.; LUND, A. M.; BERNSTEIN, L.; BOSCH, A. M.; GIZEWSKA, M.; SPRONSEN, F. J. VAN. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 61, n. 4, p. 289–295, 2012.

MACLEOD, E. L.; NEY, D. M. Nutritional Management of Phenylketonuria. **Annales Nestlé (English ed.)**, v. 68, n. 2, p. 58–69, 2010.

MICHELS, A.; SOTT, V. R., SANTOS, G. K. A., MOSER, M. Formação do preço de venda: estudo de caso em uma farmácia de manipulação. **XXIV Congresso Brasileiro de Custos.** Florianópolis - SC, Brasil, 15 a 17 de novembro de 2017.

MINISTÉRIO DA ECONOMIA. **Painel de Preços.** Disponível em: <<http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

MORRIS, A. A. M. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 40, n. 1, p. 49–74, 2017.

NAHATA, M. C.; ALLEN, L. V. Extemporaneous drug formulations. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 11, p. 2112–2119, 2008.

O’GORMAN, C. S.; HIGGINS, M. F.; O’NEILL, M. B. Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. **Pediatric cardiology**, v. 30, n. 4, p. 482–489, 2009.

PAILAQUILÉN, R. M. B.; MEDINA, E. U. A revisão sistemática e a sua relação com a prática baseada na evidência em saúde. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, n. 4, p. 1–8, 2010.

POGUE, R. E.; CAVALCANTI, D. P.; SHANKER, S.; ANDRADE, R. V.; AGUIAR, L. R.; CARVALHO, J. L. DE; COSTA, F. F. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment

and online resources. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 1, p. 187–195, 2018.

PORTAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>>. Acesso em: 7 abr. 2019.

POUSTIE, V. J.; WILDGOOSE, J. Dietary interventions for phenylketonuria (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p. CD001304, 2010.

REDE EIM BRASIL. **Centros Brasileiros da Rede EIM Brasil**. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/redeeimbrasil/centros.php>>. Acesso em: 6 abr. 2019.

RICHEY, R. H.; HUGHES, C.; CRAIG, J. V.; SHAH, U. U.; FORD, J. L.; BARKER, C. E.; PEAK, M.; NUNN, A. J.; TURNER, M. A. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. **International journal of pharmaceutics**, v. 518, n. 1–2, p. 155–166, 2017.

SCHIFF, M.; BLOM, H. Treatment of Inherited Homocystinurias. **Neuropediatrics**, v. 43, n. 6, p. 295–304, 2012.

SCHWARTZ, I. V.; SOUZA, C. F. M. DE; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. **Jornal de Pediatria (Rio J)**, v. 84 (4 Sup), p. S8–S19, 2008.

SINGH, R. H. *et al.* Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. **Molecular genetics and metabolism**, v. 118, n. 2, p. 72–83, 2016.

SOMARAJU, U. R.; MERRIN, M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2015.

SUTTON, V. R. *et al.* Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 105, n. 1, p. 26–33, 2012.

VERNON, H. J. Inborn Errors of Metabolism Advances in Diagnosis and Therapy. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 8, p. 778–782, 2015.

VLIET, D. VAN; DERKS, T. G. J.; RIJN, M. VAN; GROOT, M. J. DE; MACDONALD, A.; HEINER-FOKKEMA, M. R.; SPRONSEN, F. J. VAN. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, n. 7, p.

1–14, 2014.

VUORIO, A.; KUOPPALA, J.; KOVANEN, P. T.; HUMPHRIES, S. E.; TONSTAD, S.; WIEGMAN, A.; DROGARI, E.; RAMASWAMI, U. Statins for children with familial hypercholesterolemia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, p. CD006401, 2017.

WATERS, D.; ADELOYE, D.; WOOLHAM, D.; WASTNEDGE, E.; PATEL, S.; RUDAN, I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. **Journal of global health**, v. 8, n. 2, p. 1–12, 2018.

WILCKEN, B. Rare diseases and the assessment of intervention: What sorts of clinical trials can we use? **J. Inherit. Metab. Dis**, v. 24, p. 291–298, 2001.