

BOAS PRÁTICAS EM LOGÍSTICA FARMACÊUTICA NA MITIGAÇÃO DE IMPACTOS SOBRE A ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS

Deiziani da Penha Lepaus Heidmam¹

Mauricio da Silva Mattar²

RESUMO

Sabe-se que os cuidados com toda a cadeia logística de transporte de medicamentos tornam-se imprescindível para garantir a qualidade destes produtos. Quando não observados elementos essenciais deste conjunto de ações são esperados comprometimentos na estabilidade dos produtos farmacêuticos. Portanto, as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos (BPDAT) podem assegurar a estabilidade dos fármacos durante os processos logísticos. O objetivo central deste artigo é descrever a cadeia logística farmacêutica e os principais impactos que podem ocorrer com o não cumprimento das BPDAT na estabilidade dos produtos farmacêuticos. Foi realizada revisão sistematizada, abordagem qualitativa e exploratória entre julho e novembro de 2021. Os processos logísticos estão em todas as fases da cadeia de medicamento, desde a fabricação, distribuição, armazenagem e transporte. Portanto, o não cumprimento das BPDAT impacta diretamente na qualidade causando ineficácia terapêutica, metabólitos tóxicos e reações adversas, trazendo prejuízos ao paciente e a indústria farmacêutica.

Palavras-chave: Qualidade em logística. Garantia da qualidade. Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte.

ABSTRACT

It is known that the care with the entire logistics chain of transportation of medicines becomes essential to ensure the quality of these products. When essential elements of this set of actions are not observed, compromises in the stability of pharmaceutical products are expected. Therefore, the Good Distribution, Storage and Transportation Practices (GDSTP) can ensure the stability of drugs during the logistics processes. The central objective of this article is to describe the pharmaceutical supply chain and the main impacts that can occur with non-compliance with GDSTP on the stability of pharmaceutical products. A systematized review, qualitative and exploratory approach was conducted between July and November 2021. Logistics processes are at all stages of the drug chain, from manufacturing, distribution, storage and transport. Therefore, failure to comply with the GDSTP directly impacts quality, causing therapeutic ineffectiveness, toxic metabolites and adverse reactions, causing harm to the patient and the pharmaceutical industry.

Keywords: Quality in logistics. Quality assurance. Good Practices in Distribution, Storage and Transportation.

¹ Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário Salesiano, E-mail: deize12@hotmail.com.

² Farmacêutico, Mestre em Biotecnologia, professor Universitário do Centro de Universitário Salesiano, UNISALES, E-mail: mmattar@ucv.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A logística passou por diversas mudanças a partir da década de 90, transitando de entregador de alimentos e suprimentos bélicos ao gerenciamento de toda a cadeia de suprimentos, desde a entrega de insumos nas indústrias, transporte, armazenamento, planejamento e gerenciamento de estoque, separação e entrega dos pedidos (DIAS, 2012; SOARES, 2015).

Logística farmacêutica é ramo voltado ao gerenciamento dos processos de armazenamento, transporte e distribuição de produtos farmacêuticos. Diante da importância possui legislação específica, Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 430 de 2020 dispõe de normas e diretrizes que padronizam as ações e garantem qualidade nos processos logísticos, assegurando produto farmacêutico eficaz e seguro a população. Todas as modalidades logísticas de medicamentos obrigatoriamente requerem profissional farmacêutico habilitado com o escopo de assegurar o cumprimento das legislações vigentes (CARVALHO JUNIOR; MADEIRA MACEDO, 2010; BRASIL, 2019).

Diversos tipos de embalagens são utilizados nas indústrias farmacêuticas entre elas, primária, secundárias e caixas de embarque validadas são fatores determinantes na estabilidade dos produtos farmacêuticos, quando elaboradas protegem o conteúdo interno contra agentes externos como luz, umidade, garantindo assim, barreira física entre os ambientes. As caixas de embarque utilizadas durante o transporte minimizam avarias, podem ocorrer durante transporte, distribuição e armazenamento. Ademais, as caixas de embarques destinadas a termolábeis são indispensáveis e essenciais, garantindo os padrões de temperatura e umidade estabelecido pelo fabricante (OLIVEIRA, 2019).

Os produtos de cadeia fria de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são medicamentos sensíveis a variações bruscas de temperatura e umidade, não devem ultrapassar de 2° C a 8° C de temperatura. O Brasil é um país com condições climáticas distintas, classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como IV-b, zona quente e úmida. O excursionamento de temperatura e umidade é quando o produto farmacêutico fica exposto a temperaturas diferentes do estabelecido pelo fabricante nos estudos de estabilidade. As excussões de temperatura podem ocorrer em qualquer fase da cadeia logística (ORIGUI et al., 2011; BRASIL, 2020).

De acordo com os dados publicados pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) o número de profissionais registrados em distribuidoras de medicamentos e importadoras no ano de 2020 chegou a 4,722 profissionais, do total de 234.301 farmacêuticos ativos em todo território nacional, chegando a expressão de apenas 2% atuantes no setor de logística de medicamento, números impressionante baixos em relação a extensão territorial brasileira (Conselho Federal de Farmácia, 2021).

Quais os impactos da cadeia logística farmacêutica podem trazer à estabilidade dos produtos farmacêuticos. Por conseguinte, as boas práticas de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos asseguram a estabilidade dos fármacos durante os processos logísticos.

Diante do exposto anteriormente, produtos farmacêuticos fazem parte do dia a dia de milhares de Brasileiros, durante diversas vezes ao longo da vida utilizamos produtos farmacêuticos. Medicamento seguro é eficaz é direito de todos os indivíduos e as BPDAT asseguram tais processos. O presente artigo trouxe pontos relevantes a cerca do tema. O trabalho realizado teve como objetivo, descrever a

cadeia logística farmacêutica e os principais impactos que podem ocorrer com o não cumprimento das Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte (BPDAT) na estabilidade dos produtos farmacêuticos, compreender os métodos realizados para determinar a validade dos produtos, compreender os impactos da RDC nº 430 de 2020 nos processos de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos, definir os principais problemas que o profissional farmacêutico encontra na cadeia logística farmacêutica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 LOGÍSTICA FARMACÊUTICA DE MEDICAMENTOS

A palavra logística é muito utilizada em diversos ramos na atualidade, descrita diversas vezes erroneamente apenas para retratar o transporte e entrega de mercadorias. Todavia apesar de ser um conceito moderno, a necessidade apareceu com o homem, desde o seu aprimoramento com a caça e o fogo, surgindo assim a demanda e também o instinto de acumular certos objetos a fim de garantir a sua sobrevivência, entretanto os primórdios da logística têm formação por volta de 200 a. C, na extensa trajetória comercial chamada de rota da seda, saiam da China antiga e chegavam até o leste Europeu, próximo da península da Crimeia. Durante o percurso realizavam diversas trocas de mercadorias e intenso comércio se formou entre as cidades próximas do itinerário da seda, surgindo assim, os primeiros registros de transporte de mercadorias por longas distâncias (DIAS, 2012).

De acordo com Soares (2015) os conceitos de logística foram mudando com passar das décadas, antes de 1950 estavam ligadas a guerra e ao militarismo, no transporte de alimentos para abastecer as tropas e os suprimentos bélicos. A partir de 1990 houve integração entre os sistemas de cadeia de suprimento passando a controlar desde o início da linha de produção, com a chegada das matérias-primas nas indústrias ao armazenamento dos produtos acabados, embalagens, controle de estoque e inventários, abrangendo ainda, os pedidos e as entregas ao consumidor final, além dos custos de transporte e os modais que serem utilizados. Desta forma a logística passou de simples entregador de mercadorias para participar e integrar todos os processos dos bens de consumo atual.

De acordo a associação Americana *Council of Supply Chain Management Professionals* (Conselho de profissionais da gestão de cadeia de suprimentos), a cadeia logística está presente em todas as etapas de produção, desde a obtenção das matérias-primas ao armazenamento e distribuição dos produtos acabados, os processos logísticos devem ser lucrativos e eficazes para as empresas envolvidas no processo (apud DIAS, 2012).

Os componentes da logística farmacêutica foi idealizado recentemente no Brasil, voltado para o planejamento do transporte, armazenamento e controle da distribuição de medicamentos, desde os insumos farmacêuticos, passando pela fabricação, transporte até o distribuidor chegando ao usuário final, garantindo assim, os padrões de eficácia, qualidade e integridade dos produtos desde a matéria-prima usada na fabricação, ao produto que é dispensado ao consumidor final (CARVALHO JUNIOR, MADEIRA MACEDO, 2010).

Segundo alguns dados fornecidos pela IQVIA Holding e publicado no relatório anual de atividades do sindicato da indústria de produtos farmacêuticos (SINDUSFARMA) no ano de 2020, o Brasil ocupa a 7ª posição no ranking mundial de vendas de

medicamentos e as expectativas são de crescimento para ocupar a 5ª posição no ano de 2023. Pode-se ainda destacar a importância e a grandeza da cadeia logística no Brasil, com o número de empregos formais gerados no setor no ano de 2019, cerca de 700.330, números estes que mostram a relevância e dimensões do setor logístico na economia brasileira atualmente (Relatório anual de atividades Sindusfarma 2020, 2020).

Ainda de acordo com a Associação Brasileira de Logística (ABRALOG), a logística farmacêutica Brasileira possui papel fundamental e indispensável na sociedade atual, garantindo a integridade dos medicamentos até o destinatário final, independente de qual região do Brasil o produto é expedido, da sua infraestrutura de transporte a ser utilizado e o clima do estado que a mercadoria está sendo entregue e/ou expedida. Possuindo assim de acordo, com está mesma associação importância de saúde pública (Associação Brasileira de Logística, 202?).

A RDC nº 430 de outubro de 2020 determina as boas práticas de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos, seu principal objetivo e estabelecer normas e ações padronizadas entre as empresas que participam de quaisquer processos na cadeia logística de medicamentos, exceto de empresas de gases medicinais e embalagens. As responsabilidades das empresas envolvidas nos processos são de zelar pela qualidade e integridade dos medicamentos. A resolução foi publicada em 09 de outubro de 2020, entrando em vigor a partir do dia 16 de março de 2021 em todo território nacional Brasileiro trazendo uniformização em relação as publicações anteriores como: RDC nº 360/2020 e a nº 304/2019 (BRASIL, 2020).

De acordo com o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF-SP) (2019), o farmacêutico responsável técnico é o profissional habilitado e capacitado para implementar o sistema de gestão da qualidade nos processos logísticos de medicamentos e assegurar o cumprimento das Boas práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos (BPDAT) frente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O farmacêutico detém o discernimento técnico e os principais impactos causados pelos não cumprimento das BPDAT, possuindo o conhecimento dos processos realizados nos testes de estabilidade na indústria farmacêutica, sendo qualificado para indicar os desvios de qualidade encontrados em qualquer fase de distribuição, armazenagem e transporte.

Ademais, segundo a resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF), RDC nº 679, de 21 de novembro de 2019, publicada em 04 de fevereiro de 2020, pelo Diário Oficial da União, dispõe sobre as atribuições do profissional farmacêutico frente a área da logística farmacêutica seus insumos, medicamentos, substâncias controladas pela portaria nº 344/1998, cosméticos, alimentos, saneantes, produtos biológicos entre outros. As atribuições abrangem desde o armazenamento, transporte, distribuição e importação ou exportação, sendo estes praticados independente do modal a ser utilizado, terrestre, aéreo e aquaviário (BRASIL, 2019).

Entre os meios de transporte de cargas mais utilizadas no Brasil destacam-se: o modal rodoviário, realizado por veículos automotivos que utilizam a estrutura de malhas rodoviárias do país, está entre os modais mais utilizadas no Brasil. O modal aéreo é realizado por aeronaves, que podem percorrer grandes distâncias em curtos espaços de tempo. O modal ferroviário, realizado através de locomotivas, utilizado para percorrer longas distâncias com cargas volumosas e pesadas. Ainda possuímos o modal aquaviário, transporte que se utiliza de barcos e se locomove

por meio aquático, por rios (fluvial) ou por mares (marítimo) (NEVES et al., 2018; SOUSA; VIEIRA; ANDRADE, 2019).

2.2 LEGISLAÇÕES DO ESTUDO DE ESTABILIDADE

A elaboração e fabricação dos medicamentos evoluiu ao passar dos anos e sucedeu diversos aperfeiçoamentos ao longo da história. Antes da Segunda Guerra Mundial em, 1939, a população realizava consultas com o médico, logo em seguida era solicitado ao boticário o medicamento prescrito, geralmente de plantas medicinais, animais e outros recursos oferecidos na época, fazendo seu uso no local ou eram acondicionados em frascos fornecidos com a quantidade adequada ao tratamento, diferente do que ocorre nos dias atuais. Após esse período de guerra por volta de 1945, com a globalização e modernização das fábricas houveram avanços na fabricação dos fármacos, que passaram a ser modificados quimicamente nas indústrias e passaram a ser produzidos em grandes quantidades. Estabelecendo assim, a demanda de garantir a qualidade e a conservação dos produtos farmacêuticos por vários meses, entre diferentes condições climáticas (WANCZINSKI; SANCHES; WOLF, 2007).

Com a globalização das indústrias farmacêuticas, surgiu a necessidade de uniformizar os procedimentos e os testes realizados nas fábricas de medicamentos, com intuito de estabelecer parâmetros universais entre os países. Assim a partir de uma convenção realizada na cidade de Bruxelas na Bélgica, em abril de 1990, o International Council for Harmonisation (Conselho Internacional de Harmonização - ICH) abordou tópicos de segurança, qualidade e eficácia dos fármacos. Os membros fundadores do conselho foram: União Europeia, Japão e os Estados Unidos da América (International Council for Harmonisation, [200?]).

O ICH reelegeram o Brasil como membro do comitê gestor regulador, decisão tomada em 03 de junho de 2021. Tornando-se assim, o único membro regulador da América do Sul, deliberação que traz maior conformidade aos parâmetros analíticos realizados no Brasil com os parâmetros utilizados internacionalmente, trazendo maior confiança e notoriedade ao país e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021).

A primeira legislação que surgiu no Brasil para normatizar os estudos de estabilidade de medicamentos entre os fabricantes, foi a resolução RDC nº 485 de 2002, regulamentado pela ANVISA. Após surgiram algumas novas alterações como a resolução nº 560/2002, nº 398/2004, outras modificações como: a nº 01/2005 que trouxeram os estudos de estabilidade de longa duração levando em consideração pela primeira vez desde a criação das normas as condições climáticas do país (MINÉ; DE MORAIS, 2013).

Além do Brasil possuir extenso território é um país muito diverso em relação ao clima, que pode variar muito dependendo da região e estado, sendo os principais agravantes as excursões de temperatura e umidade. As excursões de temperatura são quando a temperatura externa, dita o ambiente que o produto está acondicionado, se encontra fora do previsto estabelecido pelo fabricante, podendo isso ocorrer em qualquer fase da cadeia logística farmacêutica (DI MAIO; SILVA, 2014).

Os medicamentos termolábeis, também chamados de medicamentos de cadeia de frios, necessitam ser acondicionados em temperaturas estabelecidas de 2 a 8° C, são fármacos sensíveis as mudanças bruscas de temperatura, necessitando assim, de cuidados especiais durante manuseio. Desta forma existe grande preocupação

das indústrias farmacêuticas sobre o excursionamento de temperatura durante os processos logísticos, muitas vezes processos estes que os fabricantes de medicamentos encontram certas dificuldades em manter gerenciamento, fazendo assim, necessário o cumprimento das BPDAT (DI MAIO; SILVA, 2014).

De acordo com a RDC nº 50 de 2011 o Brasil está classificado como zona climática IV-B (quente e muito úmida), classificação que foi estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com a finalidade de estabelecer parâmetros para os testes de estabilidade acelerado de medicamentos (ORIGUI et al., 2011; BRASIL, 2011).

A última atualização da ANVISA em relação aos estudos de estabilidade foi a RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, dispõe e estabelece os critérios para realização dos estudos de estabilidade na indústria farmacêutica, exceto de produtos biológicos e dos insumos farmacêuticos utilizados na própria fabricação dos produtos, ou seja, insumos sem o princípio ativo farmacológico (BRASIL, 2019).

2.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE DOS FÁRMACOS

Os estudos de estabilidade, de acordo com a RDC nº 318/2019 são procedimentos que possuem a finalidade de mensurar as variações físico-químicas dos componentes farmacêuticos utilizados nos medicamentos, ou seja, dos princípios ativos quando expostos a condições prolongadas como: temperatura, luz e umidade, mas também a fatores inerentes ao próprio produto, como a composição química da formulação, além dos fatores externos. O tipo de embalagem primária que irá no projeto final de comercialização, também é estabelecido nos estudos de estabilidade. O principal objetivo de todos os procedimentos realizados é determinar o prazo de validade do medicamento, em outras palavras, período que é seguro utilizar determinado produto sem a ocorrência de degradação, produção de substâncias tóxicas ou mesmo o decréscimo dos princípios ativos (BRASIL, 2019).

Segundo Florence e Attwood (2011), existem processos de degradações químicas que podem levar a perda total ou parcial ou reduções de eficácia das substâncias ativas, mas também podem levar a modificações na aparência física do produto final. As reações químicas podem ocorrer em formas farmacêuticas: líquidas, semissólidas e sólidas, entre as reações químicas mais comuns de ocorrer estão: isomerização, hidrólise, oxidação, polimerização e decomposição fotoquímica.

Na indústria farmacêuticas são realizados diversos testes de estabilidade, de acordo com a forma farmacêutica e nos insumos que serão utilizados na formulação. De acordo com os autores, os testes de estabilidade devem contemplar os testes químicos, microbiológico e físico-químicos, com a finalidade de cumprir as legislações vigentes e garantir um produto seguro e eficaz ao usuário (MELO; DOMINGUES; LIMA, 2018).

Segundo a ANVISA os estudos de estabilidade de medicamentos, são divididos em etapas como: estudos de estabilidade de longa duração, têm por finalidade sugerir o prazo de validade dos itens farmacêuticos que são testados em condições de armazenamento. As análises realizadas durante os ensaios são: análises físicas, químicas e microbiológicas devem ser realizadas a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo e uma vez por ano a partir do terceiro ano. Os estudos são submetidos a temperaturas variando de 30° C e 35% a 75% de umidade relativa do ar (UR), conforme descrito na (Tabela 1) (BRASIL, 2019).

Já os estudos de estabilidade acelerado desfrutam-se de análises realizadas a partir do terceiro mês e no sexto mês que os produtos estão sendo armazenados nas condições acima de 40° C e variando entre 25% e 75% de UR, dependendo da forma farmacêutica do produto, conforme foi descrito na (Tabela 1). Avalia-se alguns parâmetros como: teor, aspecto, potencial hidrogeniônico (pH), doseamento de antioxidantes, metabólitos que se formaram a partir da degradação e contagem microbiológica. Os estudos de estabilidade de acompanhamento, dispõem da finalidade de confirmar o prazo de validade proposto pelo estudo de estabilidade acelerado (BRASIL, 2019).

Os estudos de degradação forçada têm o interesse de gerar degradações sobre os meios de temperatura, umidade, luz, oxidação e hidrólise. Os produtos formados a partir destas degradações são citados em compêndios oficiais e avaliam a toxicidade, reduções ou a ineficácia do composto ativo. Estudos de degradação forçada possuem ainda a finalidade de validação metodológica de métodos analíticos (BRASIL, 2019).

O estudo de fotoestabilidade é avaliado o efeito da luz direta sobre o princípio ativo farmacêutico, devem ser realizados fora da embalagem primária de comercialização, a não ser que o produto a ser analisado esteja na literatura científica descrito que possui fotosensibilidade, assim deve-se usar embalagens fotoprotetoras. Ao final dos testes é avaliado características físicas e químicas das fórmulas avaliadas (BRASIL, 2019).

De acordo com a RDC nº 318 de 2019, os estudos de estabilidade de longa duração devem ser realizados por no mínimo seis meses antes da solicitação de: adição de substâncias, alteração de forma farmacêutica ou mudanças de concentração. Entretanto, ocorre somente se o fármaco já possuir substância(s) ativa(s) aprovada(s) pela ANVISA. O estudo de estabilidade acelerado deve estar concluído no ato da solicitação do registro, com a finalidade de atender alguns requisitos como: prazo de validade, condições de armazenamento e conservação do medicamento. Além disso, os estudos de estabilidade devem ser realizados utilizando a proposta de embalagem primária e demais embalagens que serão destinadas ao mercado fracionado, a utilização do recipiente proposto para comercialização possui a finalidade demonstrar se a embalagem proposta e a mais apropriada/adequada para armazenamento do produto (BRASIL, 2019).

Quadro 1- Requisitos de armazenamento dos estudos de longa duração e acelerado

Requisitos de armazenamento	Estudos de longa duração	Estudos de estabilidade acelerado
Temperatura ambiente (15° C e 30° C) - Base aquosa.	30° C ± 2° C / 35% UR ± 5% UR	40° C ± 2° C / 25% UR ± 5% UR
Temperatura ambiente (15° C e 30° C) - Demais produtos.	30° C ± 2° C / 75% UR ± 5% UR	40° C ± 2° C / 75% UR ± 5% UR

Fonte: Adaptado BRASIL, 2019.

3. METODOLOGIA DA PESQUISA

Trata-se de artigo de revisão sistematizada, de abordagem qualitativa e exploratória, desenvolvido no período de julho a novembro de 2021.

Utilizaram-se artigos científicos publicados no período de abril de 2011 a agosto de 2021. Com base nos seguintes bancos de dados científicos: Scientific Electronic Library Online (Scielo), Pubmed e Portal de periódicos da CAPES. Foram aceitos artigos publicados em língua inglesa e portuguesa. Diante das dificuldades de encontrar artigos publicados sobre o tema, foram utilizados descritores como: “estabilidade de medicamentos”, “logística farmacêutica”, “logística de medicamentos”, “indústria farmacêutica”, “estudos de estabilidade”, “transporte farmacêutico”, “boas práticas de transporte”. Utilizou-se como critério de exclusão monografias, dissertações e teses.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a etapa de levantamento bibliográfico sobre o assunto logística farmacêutica, foram experimentadas dificuldades em encontrar literatura diretamente relacionada ao tema. Embora seja novo e pouco abordado pelos Conselhos de Classe e também por estudiosos, é indiscutível a relevância deste tema. As primeiras legislações vieram para regulamentar e orientar a prática de estabilidade de medicamentos nas indústrias farmacêuticas e surgiram por volta do ano de 2002, regulamentadas pela ANVISA, já as Boas Práticas de Distribuição, Transporte e Armazenagem surgiu com a Portaria nº 802 de 1998, sendo assim, assunto pouco explorado na literatura acadêmica, principalmente em artigos publicados em língua portuguesa.

Diante das dificuldades encontradas, foram abordados o assunto medicamentos termolábeis, mais explorados na literatura nacional e internacional, por serem produtos geralmente mais caros e sensíveis a variações bruscas de temperatura e umidade, requerendo cuidados maiores nos processos logísticos, processos logísticos mal estabelecidos podem gerar prejuízos de perda da carga, ineficácia terapêutica e reações adversas aos usuários.

Diante da relevância do assunto proposto foram selecionados os seguintes os artigos expostos no Quadro 2.

Quadro 2- Resultados do levantamento bibliográfico

Autor	Data	Título	Breve resumo	Conclusão
FÉLIX et al.	2021	Venda ilegal de medicamentos: fatores que influenciam na sua estabilidade.	Estudo de campo qualitativo, análise física dos medicamentos Ibuprofeno e Dipirona Sódica, adquiridos em drogaria e feira livre no estado de Fortaleza no Ceará. Utilizou-se a metodologia de peso médio (20 comprimidos) e dureza (10 comprimidos), os resultados apresentados conduziram-se de acordo com Farmacopeia Brasileira 5ª edição.	Segundo Félix et al. (2021) os comprimidos oriundos do comércio ilegal apresentaram alterações significativas em relação aos adquiridos na drogaria. Sugerindo alterações físico-químicas. Os autores destacaram a importância dos profissionais, com a finalidade de reprimir a venda ilegal de medicamentos.
MORAES et al.	2021	Análise do mapeamento térmico de medicamentos termolábeis em transporte hidroviário estado do Pará.	Estudo de campo descritivo, do mapeamento térmico de medicamentos termolábeis, realizado por transporte hidroviário no estado do Pará. Utilizou-se dois tipos de caixas de transporte: com dupla parede e com parede simples. As medições foram realizadas internamente por pistola de infravermelho. Realizou-se no total 12 medições até o destino dos fármacos.	De acordo com Moraes et al. (2021) a caixa de transporte com paredes simples apresentou excursionamento de temperatura e umidade, sendo descartado para uso. Os autores concluíram que o modal escolhido causou pouquíssimo impacto, mas sim a caixa de transporte não adequada ao transporte dos fármacos. Destacaram ainda, a importância da qualificação térmica de rotas e caixas de transporte.

(Continua)

SILVA et al.	2021	Systematic assessment of the drugs cold chain in Brazil by pharmaceutical professionals	Estudo transversal, realizou-se através de questionário disponível na internet no ano de 2019, para farmacêuticos de todas as regiões do país, durante 45 dias. O estudo realizou questionamentos sobre: local de trabalho, área de ocupação, equipamentos utilizados para armazenamento, grau de instrução entre outras perguntas aplicadas no questionário.	Silva et al. (2021) descreu falhas nos processos logísticos de medicamentos termolábeis, desde a falta de informações entre os profissionais até a falta de equipamentos adequados para armazenamento e monitoramento de temperatura e umidade. Os autores sugerem a criação de programas de treinamento por parte do sistema único de saúde (SUS) e os órgãos fiscalizadores.
DESAI; COLANDENE; ADAMS.	2020	Comprehensive temperature excursion management program for the commercial distribution of biopharmaceutical drug products	Levantamento de dados, acerca do tema regulatórios, estudos de estabilidade, ciclagem térmica e programas de justificativa térmica em termolábeis.	Desai, Colandene e Adams (2021) ressaltaram a importância de realizar programas de gerenciamento de excursões de temperatura e umidade. Destacaram a relevância dos estudos de ciclagem térmica nos testes de estabilidade de medicamentos, que auxiliará nas tomadas de decisões mediante a variações de temperatura e umidade.

(Continua)

LONER, Carly et al.	2018	Effet of fluctuating extreme temperatures on tranexamic acid	<p>Estudo experimental, do medicamento ácido tranexâmico, anti-hemorrágico em temperatura de congelamento e descongelamento por 12 horas seguidas durante período de 7(sete) dias seguidos. Utilizou-se nos ensaios o aparelho de espectrometria de massa para análise das amostras. Utilizou-se os parâmetros da Farmacopeia Americana (USP).</p>	<p>De acordo com Loner et al. (2018) o estudo não demonstrou degradações significativas do ácido tranexâmico, podendo ser utilizado em questões de adversidade extrema como: resgates e situações de conflitos. Entretanto, os autores destacaram que limitações no estudo, como não verificação da capacidade fibrinolítica do fármaco.</p>
CARDOSO; MILÃO	2016	Logística farmacêutica e o transporte de medicamentos termolábeis	<p>Revisão bibliográfica do transporte de medicamentos termolábeis. Os autores destacaram a relevância da qualificação térmica das caixas de transporte e as principais consequências com o não cumprimento dos padrões de temperatura e umidade estabelecidos pelos fabricantes.</p>	<p>De acordo com Cardoso e Milão (2016) o mercado de termolábeis está em constante crescimento e evolução, apesar das dificuldades encontrados como: clima distintos e malhas rodoviárias precárias. Os autores destacaram a necessidade de realizar mais estudos voltados para a área de termolábeis, assim como a elaboração de guias de apoio nos testes de estabilidade.</p>

(Continua)

LEMES et al.	2016	Estudo de estabilidade de Maleato de Dexclorfeniramina, solução oral, acondicionado em embalagem PET	Estudo de campo quantitativo, realizado no estado de Goiás. Avaliou-se viabilidade de mudança da embalagem primária do medicamento Maleato de Dexclorfeniramina, frasco de vidro para recipiente PET, através de análises físico-químicas do estudo de estabilidade acelerado. Utilizou-se cromatografia de alta eficiência para as análises.	Segundo Lemes et al. (2016) as análises demonstraram que a mudanças não trouxeram prejuízos significativas e nem impactos nas análises de teor. A mudança poderia proporcionar reduções nos custos de transporte, que são praticados por peso das mercadorias, além das reduções de custo nos processos de fabricação, sendo o vidro mais caro em relação ao PET.
SILVA et al.	2014	Comparação da estabilidade do Paracetamol Solução Oral e armazenada em frasco de vidro e Polietileno	Estudo de campo, análise comparativa entre dois frascos de embalagens primárias: vidro âmbar e polietileno. Utilizou-se fármaco Paracetamol 200 mg/ml em estudo de estabilidade acelerado, por 30,60 e 90 dias. A metodologia utilizada foi a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, os parâmetros analisados: pH, teor, avaliação de impureza do 4-aminofenol e densidade. Nas análises foram utilizados métodos cromatográficos.	Conforme foi descrito por Silva et al. (2014) os dois tipos de embalagens primárias estariam dentro dos padrões estabelecidos pela ANVISA. Entretanto, os autores ressaltaram que frasco de vidro âmbar seria o mais adequado, por apresentar-se nos estudos realizados uma menor variação em relação ao vidro âmbar, apresentando melhor estabilidade e por conseguinte prazo de validade mais adequado.

(Conclusão)

SILVA et al.	2012	Comparação da degradabilidade do ibuprofeno em suspensão oral armazenada em embalagem primária de polietileno e vidro	Estudo experimental, realizado com medicamento Ibuprofeno 50 mg/ml de forma farmacêutica suspensão oral em duas embalagens primárias: vidro âmbar e plástico de polietileno. Avaliou-se nas análises: pH, teor, dissolução e perda de peso, usando metodologia de acordo com a United States Pharmacopeia (USP-NF32, 34) em estudos de estabilidade acelerado por 90 dias.	Segundo Silva et al. (2021), ambas as embalagens primárias apresentaram resultados semelhantes sem sinais de degradação ao medicamento Ibuprofeno. Entretanto, os autores destacaram que o frasco de polietileno se mostrou uma alternativa lucrativa e competitiva ao mercado por ser 42% mais barato em relação ao praticado pelo vidro.
OLIVEIRA; YOSCHIDA; GOMES.	2011	Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica	Levantamento bibliográfico sobre os estudos de análises térmicas nas indústrias farmacêuticas e as metodologias usuais, como: Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), destacando a relevância de cada metodologia.	Os autores Oliveira, Yoschida e Gomes (2011) destacaram que as análises térmicas são importantes instrumentos nas análises realizadas na indústria, podendo ser utilizada desde a formulação dos medicamentos aos estudos de estabilidade é até como parâmetros para escolha de embalagens.

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os autores Lemes et al. (2016) por meio de análise experimental avaliaram a viabilidade de mudança da embalagem primária do medicamento Maleato de Dexclorfeniramina, na forma farmacêutica solução oral. Durante as análises utilizaram embalagens de vidro âmbar e de tereftalato de polietileno (PET), plástico largamente utilizado na fabricação de embalagens nas indústrias de medicamentos. Os estudos foram realizados em câmaras climáticas para testes de estabilidade de longa duração e acelerado. Ao final dos estudos de estabilidade identificaram que o fármaco Dexclorfeniramina poderia ser acondicionado na embalagem plástica, não trazendo impactos nem prejuízos relevantes nas análises de teor.

Lemes e colaboradores (2016) relataram que as embalagens primárias, além de serem fatores determinantes para a estabilidade dos fármacos, são imprescindíveis

nos custos finais de fabricação e transporte dos produtos. A embalagem PET traz reduções de custos desde o processo de fabricação ao transporte, sendo assim, não quebram durante o manuseio, prática que pode levar a acidentes graves como cortes, ainda ocupam espaços menores nas caixas de embarques em relação aos vidros, são mais leves, suportam pequenas pressões sem que ocorra o rompimento e podem trazer economia de 28% em relação ao frete praticado na logística.

Silva et al. (2014) relataram através de análise comparativa, entre embalagem primária plástica (material polietileno) e embalagem de vidro âmbar, do medicamento Paracetamol 200mg/ml, solução oral. As embalagens juntamente com a solução foram submetidas aos estudos de estabilidade forçada em temperaturas variando de 50° C, em câmaras climáticas. As coletas das amostras para as análises foram realizadas nas respectivas ordens: antes de serem armazenadas, após 30, 60 e 90 dias. Os parâmetros analisados: pH, teor, densidade e avaliação de impurezas do 4-aminofenol.

Segundo os autores citados acima, as análises demonstraram variações entre as duas embalagens primárias, a solução oral armazenada na embalagem de polietileno apresentou coloração levemente mais escura em relação ao armazenado no vidro âmbar. O pH também apresentou maior variação em comparação ao vidro, sugerindo assim, processo chamado de lixiviação. Tal processo pode ocorrer em formas farmacêuticas: líquidas ou semissólidas, sugerindo processo de troca química entre o recipiente utilizado e a formulação, afetando diretamente na estabilidade e conseqüentemente na validade do produto. Apesar das variações entre as duas embalagens, ambas estariam aprovadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Entretanto, os autores recomendaram o vidro âmbar para envase do medicamento, garantindo maior qualidade e segurança na estabilidade do medicamento e ao paciente, apesar dos custos envolvidos em relação aos processos logísticos, e o fato do vidro ser material relativamente mais pesado e mais instável em relação ao plástico.

A partir de estudo experimental quantitativo, os autores Silva et al. (2012) descreveram as análises de duas embalagens primárias: frasco de vidro âmbar e polietileno em estudos de estabilidade acelerado do medicamento Ibuprofeno 50mg/ml, forma farmacêutica suspensão oral. Os aspectos analisados conduziram-se: aspecto, teor, pH, dissolução e perda de peso os parâmetros analíticos utilizados foram de United States Pharmacopeia (USP-NF 32, 34). De acordo com os autores as duas embalagens primárias estariam dentro dos parâmetros aceitáveis para serem utilizadas, garantindo a estabilidade ao fármaco. Ademais, os autores ressaltaram os custos envolvidos em cada processo: a embalagem de polietileno possui valor de custo 42% menor em relação ao vidro, optando assim, as indústrias farmacêuticas pelos benéficos destes materiais com intuito de reduzir custos de fabricação a operacionais, além de menor risco de acidentes e preço competitivo ao mercado.

Embalagens primárias de produtos farmacêuticos possuem papel extremamente relevante na qualidade dos medicamentos, asseguram que o conteúdo sustente a estabilidade durante todo o prazo de validade determinado pelo fabricante nos estudos de estabilidade. Ademais, protegem o conteúdo farmacêutico dos agentes externos como: luz solar, oxigênio e umidade caso a embalagem seja impermeável. Além disso, são determinantes nos valores finais de mercado do produto (DI MAIO; SILVA, 2014).

Apesar das embalagens primárias, assegurarem produtos de qualidade as caixas de embarques no caso de medicamentos termolábeis são essenciais e asseguram padrões de temperatura e umidade conforme foi levantado pelos autores Cardoso, Milão (2016) e Moraes e seus colaboradores (2021).

Os autores Cardoso e Milão (2016) através de estudo bibliográfico, destacaram os cuidados que a cadeia logística farmacêutica de fármacos termolábeis deve dispor ao serem transportados, armazenados e distribuídos, por serem produtos sensíveis a variações de temperatura e umidade. As alternâncias de temperaturas em termolábeis podem trazer, além da perda dos produtos, riscos intrínsecos aos pacientes, reações adversas e problemas dermatológicos como vermelhidão e coceira. Relataram a relevância da qualificação e validação dos recipientes térmicos utilizados no transporte de medicamentos de cadeia fria, com a finalidade de garantir os padrões de temperatura e umidade. Os autores orientam a qualificação térmica das caixas de embarques em rotas conhecidas, nos períodos mais críticos do ano no Brasil como: inverno e verão, durante os quais ocorre diversas transições de temperatura e umidade, dependendo da região que está sendo realizado o deslocamento, determinando assim, as condições térmicas que as caixas de embarque enfrentam até o seu destino final.

Através de estudo descritivo Moraes et al. (2021) relataram mapeamento térmico de medicamentos termolábeis, transportados pelo modal hidroviário no estado do Pará, região norte do país. O estudo se valeu de dois tipos diferentes de caixas térmicas para realizar o transporte dos medicamentos, um com padrão exportação, parede dupla e especial, outro com parede simples, ambos dos mesmos fornecedores. Observou-se que após 12 horas de transporte a caixa térmica com paredes simples apresentou 17,4° C temperatura e 84% de UR, parâmetros acima do preconizado pelo fabricante, trazendo como consequência a perda e descarte do lote transportado. Desta forma os autores destacaram que o modal hidroviário utilizado causou um menor impacto no transporte dos medicamentos, apesar do não cumprimento das BPDAT. As caixas de embarque onde foram acondicionados os medicamentos trouxeram relevância significativa na qualidade e no cumprimento da temperatura e umidade dos produtos farmacêuticos que foram transportados. Os autores citados anteriormente enfatizaram a relevância do profissional farmacêutico nos portos, sendo profissional essencial, a fim de cumprir os requisitos estabelecidos pelos fabricantes, mas também os cumprimentos das legislações estabelecidas pela ANVISA.

A qualificação térmica das caixas de embarque e das rotas logísticas são processos ligados diretamente com os cumprimentos das BPDAT, processos que visam as condições e avaliações de temperatura e umidade durante todo o trajeto até o destinatário final. De acordo com a OMS o Brasil está classificado como zona climática IV-B (quente e muito úmida), condições estas que podem gerar diversos danos aos medicamentos termolábeis quando expostos sem as condições adequadas de temperatura e umidade (ORIQUE et al., 2011; BRASIL, 2011).

Diante disso, os autores Silva et al. (2021) realizaram estudo transversal, no ano de 2019 com 1.793 farmacêuticos de todas as regiões do Brasil, que trabalham em diferentes áreas, entre elas: hospitais públicos e privados, indústrias farmacêuticas, distribuidoras de medicamentos, transportadoras entre outras. O estudo foi conduzido através de questionários com questões relacionadas a medicamentos de cadeia fria e os autores chegaram a conclusão que 74,1% dos farmacêuticos que participaram relataram que um dos processos mais críticos em relação aos medicamentos termolábeis é o modal a ser utilizado, muitas vezes é utilizado o

transporte rodoviário. Outro dado relevante é que 59,8% dos profissionais não conseguem atestar que os medicamentos fornecidos chegaram ao paciente com a temperatura estabelecida pelo fabricante, mostrando assim, a fragilidade e como os termolábeis estão chegando ao usuário em desacordo com as legislações vigentes podendo levar á ineficácia terapêutica, reações de adversas ou ainda a geração de metabólitos tóxicos.

Silva e colaboradores (2021) abordam ainda, o processo de recebimento dos produtos: 56,6% dos farmacêuticos relataram excursões de temperatura no ato do recebimento, sendo preconizado de acordo com a RDC nº 430/2020, temperaturas entre 2° a 8° C para termolábeis. Em relação ao armazenamento relatou-se, a utilização de geladeiras domésticas em cerca de 7,8% dos participantes, o que pode levar maior variação de temperatura, principalmente se estiverem armazenadas na porta do refrigerador, local que possui maior intercorrência de temperatura, além de não serem fabricadas para está finalidade. Relataram ainda, o armazenamento de alimentos e bebidas, juntamente com os medicamentos trazendo risco a população, mas também aos funcionários, já que algumas termolábeis possuem patógenos em suas formulações.

Desai, Colandene e Adams (2020) descreveram através de revisão bibliográfica os impactos que as excursões de temperaturas levam aos produtos de cadeia fria e a importância dos estudos de ciclagem térmica, como apoio nas tomadas de decisões. As oscilações de temperatura de produtos biofarmacêuticos como: vacinas e anticorpos monoclonais, acima do estabelecido entre 2° C e 8° C podem levar ao congelamento gerando por exemplo: desnaturação das proteínas, agregados e mudanças de pH. Devendo assim, tomar medidas para evitar as alterações bruscas de temperatura e caso ocorra ter medidas bem esclarecidas para padrões "aceitáveis" e padrões "não aceitáveis" de variações de temperatura e umidade. Os autores relataram que as instituições devem criar programa de gerenciamento de excursão de temperaturas em todos os processos logísticos desde a saída da indústria farmacêutica ao distribuidor mais próximo do consumidor final, neste caso, drogarias e hospitais.

Desai, Colandene e Adams (2020) destacaram pontos relevantes sobre os testes de ciclagem térmica, com a finalidade de realizar levantamento de dados e quantificar quantas excursões de temperaturas são viáveis antes do condenamento dos lotes envolvidos. Os autores citados sugeriram os seguintes testes: congelamento e descongelamento, temperaturas acima de 8° C e baixo de 2° C durante algumas horas e dias. Os estudos de ciclagem são realizados por alguns países como a Austrália e o Brasil antes da sua comercialização, geralmente são realizados nas fases clínicas do estudo de medicamentos, geralmente estudos clínicos de fase 3, fase excelente segundo os autores para a realização do estudo de ciclagem térmica, tempo este o suficiente até o produto estar disponível ao mercado consumidor.

Loner et al. (2018) apresentaram estudo experimental de amostras de ácido tranexâmico, fármaco anti-hemorrágico, muito utilizado em situações de conflitos e resgates, nos quais são situações extremas de temperaturas muitas vezes em ambientes adversos como desertos, montanhas e aeronaves, de difícil controle de temperatura e umidade. Os testes foram separados: teste controle (temperatura ambiente até 26° C), teste congelamento (- 20° C) e teste de aquecimento (50° C), realizados a cada 12 horas, durante período de 7 dias de oscilações de temperatura. Os resultados não demonstraram degradações significativas entre a amostra controle e as amostras que sofreram stress de temperatura, demonstrando assim grande

resistência do fármaco em situações atípicas em curto período de flutuações de temperaturas.

Apesar de Loner e colaboradores (2018) não avaliarem as ações fibrinolíticas, os estudos mostram se de grande valia e demonstra a importância dos estudos de excursionamento de temperatura e umidade, principalmente em medicamentos utilizados em condições adversas. Os autores não citaram marca e nem fabricante do medicamento.

Oliveira, Yoshida e Gomes (2011) descreveram os estudos de análise térmica, como termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), empregados para avaliação de diversos parâmetros com finalidade farmacêuticas como: determinação de pureza e umidade, identificação de polimorfismo, cinética da degradação térmica, compatibilidade de formulas farmacêuticas e utilizado nas avaliações de estabilidade. Os testes de estabilidade em medicamentos são de extrema importância para saúde pública do país e de grande aplicabilidade para indústrias farmacêuticas. Os estudos de estabilidade realizados pela indústria irão determinar o prazo de validade e as condições de armazenagem, transporte dos produtos, oportunizando acesso a produtos mais seguros e eficazes. Os autores citados acima relataram os testes TG e DSC são alternativas, embora não possam ser substituídos pelos testes estabelecidos pela ANVISA. Entretanto, destacaram ainda que as metodologias são alternativas eficazes em estudos de compatibilidade farmacêutica.

Félix et al. (2021) realizaram estudo de campo na capital de Fortaleza no estado do Ceará, região nordeste do Brasil, através da análise física de dois medicamentos: Ibuprofeno e a Dipirona Sódica, entretanto, um adquirido na drogaria e outra em feira livre do município derivado de: extravio de carga, roubo ou furto de mercadorias. As amostras foram submetidas ao teste de dureza e peso médio. De acordo com Félix e colaboradores (2021) em todos os testes realizados nos medicamentos Dipirona e Ibuprofeno oriundos da feira ficaram abaixo dos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Durante os testes realizados, observou-se mudança da coloração, branca característica do produto Dipirona para coloração amarelada do medicamento advindos do mercado ilegal. Trazendo indícios de alterações químicas e riscos a população como por exemplo a geração de metabólitos tóxicos, além dos problemas gerados pela automedicação.

Entretanto, apesar do estudo mencionado de Félix e colaboradores (2021) apresentarem testes mais físicos do que químicos, poderia trazer aspectos mais relevante dos reais impactos gerados pelos não cumprimentos das BPDAT. Pode-se destacar o comércio ilegal de medicamentos em locais sem as devidas condições de armazenagem, expostos ao calor, umidade e luz. Os autores não citaram durante o estudo se os medicamentos comprados possuíam caixas com a identificação de fabricação. Ademais, os autores ressaltaram o livre comércio de produtos farmacêuticos advindos de extravio, furto e roubo de cargas, que chegam livremente a população.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível a presença dos processos logísticos em todos os âmbitos farmacêuticos, desde a fabricação à entrega do produto. As Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte garantem a estabilidade e integridade dos produtos farmacêuticos, medidas e controles que afirmam produto seguro e eficaz a

população. Processos logísticos mal estabelecidos podem gerar ineficácia terapêutica, metabólitos tóxicos e reações adversas, trazendo impacto ao paciente, mas também a indústria farmacêutica.

O farmacêutico é o profissional qualificado e capaz de assegurar os processos em todas as fases da cadeia logística. A atualização a cerca do tema e das legislações vigentes é indispensável, principalmente em relação aos medicamentos termolábeis, produtos distintos e sensíveis as variações de temperatura e umidade. A RDC nº 430/2020 trouxe maior uniformização entre os padrões a serem seguidos por empresas no seguimento logístico de medicamentos, apesar ainda da sua imaturidade e as empresas estarem ainda se adequando aos processos.

Os estudos de estabilidade acelerado em conjunto com os de longa duração determinam o prazo de validade e as condições de armazenamento e transporte de produtos farmacêuticos. O prazo de validade será confirmado mediante os estudos de acompanhamento.

Diante da relevância do tema, existem poucos artigos publicados, principalmente sobre as medidas e decisões a serem tomadas sobre excursionamento de medicamentos de cadeia fria. O artigo acadêmico se faz necessário abordar tema tão relevante para à saúde pública e segurança da população.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa e reeleita como membro do comitê gestor do ICH**, 2021. Disponível em:< <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-e-reeleita-como-do-membro-do-comite-gestor-do-ich> >. Acesso em: 28 de jun. 2021.

Associação Brasileira de Logística (ABRALOG). **Logística farmacêutica**, 2021. Disponível em:< <https://www.abralog.com.br/comites/logistica-farmaceutica> >. Acesso em: 05 de set. 2021.

BRASIL. **Resolução da agência nacional de vigilância sanitária - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019**, Diário Oficial da União, Brasília, 2019. Disponível em:< <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-318-de-6-de-novembro-de-2019-226513805> >. Acesso em: 5 de jun. 2021.

BRASIL. **Resolução da agência nacional de vigilância sanitária - RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011**, Diário Oficial da União, Brasília, 2011. Disponível em:< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0050_20_09_2011_rep.html >. Acesso em: 6 de jul. 2021.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada- RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020**, Diário Oficial da União, Brasília, 2020. Disponível em:< <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-430-de-8-de-outubro-de-2020-282070593> >. Acesso em: 4 de jul. 2021.

BRASIL. **Resolução do Conselho Federal de Farmácia, nº 679, de 21 de novembro de 2019**, Diário Oficial da União, Brasília, 2019. Disponível em:< <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-679-de-21-de-novembro-de-2019-241336577> >. Acesso em: 4 de jul. 2021.

CARDOSO, Gabriele Carlos; MILÃO, Denise. Logística farmacêutica e o transporte de medicamentos termolábeis. **Revista da Graduação**, Rio Grande do Sul, v. 9, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/graduacao/article/view/23952>>. Acesso em: 15 de set. 2021.

CARVALHO JUNIOR, Saulo; MADEIRA MACEDO, Sonja Helena. **Logística farmacêutica comentada**. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma, 2010. Conselho Federal de Farmácia (CFF). **Dados dos números de registro no ano de 2020**, 2021. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2020>>. Acesso em: 20 de out. 2021.

Conselho regional de farmácia do estado de São Paulo (CRF-SP). **Manual de orientação ao farmacêutico: Gerenciamento de risco em distribuição e transporte de medicamentos e produtos para saúde**. São Paulo, CRF-SP, 2019. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/190524_manualorient_gerenciamentorisco_baixa.pdf>. Acesso em: 5 de jun. 2021.

DESAI, Kashappa Goud; COLANDENE, James D.; ADAMS, Monica. Comprehensive temperature excursion management program for the commercial distribution of biopharmaceutical drug products. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 109, n. 7, p. 2131-2144, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354920301994>>. Acesso em: 6 de out. 2021.

DI MAIO, Claudia Aparecida; SILVA, Jose Luís Gomes da. Armazenagem e distribuição de medicamentos na cadeia fria. **LAJBM**, Taubaté:SP, v. 5, n. 2, p.115-133, 2014. Disponível em: <<https://www.lajbm.com.br/index.php/journal/article/view/209/114>>. Acesso em: 08 de jul. 2021.

DIAS, Marco Aurélio P. **Logística, transporte e infraestrutura: armazenador, operador logístico, gestão de Ti, multimodal**. São Paulo: Atlas, 2012.

FÉLIX, Isa Fabiane da Rocha et al. Venda ilegal de medicamentos: fatores que influenciam na sua estabilidade. **Brazilian Journal of Technology**, Curitiba, v. 4, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJT/article/view/27292>>. Acesso em: 5 de out. 2021.

FLORENCE, Alexandre T; ATTWOOD, David. **Princípios físico-químicos em farmácia**. Trad. Zuleika Rothschild e colaboradores. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

ICH - International Council for Harmonisation. **History The international Council for harmonization (ICH), [200?]**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/history>>. Acesso em: 16 de jun. 2021.

LEMES, Erick de Oliveira et al. Estudo de Estabilidade de Maleato de Dexclorfeniramina, Solução Oral, Acondicionado em Embalagem PET. **UNICIÊNCIAS**, Anápolis: GO, v. 20, n. 1, p. 26-33, 2016. Disponível em: < <https://uniciencias.pgsskroton.com.br/article/view/4342> >. Acesso em: 15 de set. 2021.

LONER, Carly et al. Effect of fluctuating extreme temperatures on tranexamic acid. **Prehospital and disaster medicine**, Cambridge:Inglaterra, v. 34, n. 3, p. 340-342, 2019. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/journals/prehospital-and-disaster-medicine/article/abs/effect-of-fluctuating-extreme-temperatures-on-tranexamic-acid/E7154BCD4F761F750521A99BD1FAC2AE> >. Acesso em: 16 de set. 2021.

MELO, Cilene Aparecida de Souza; DOMINGUES, Robson José de; LIMA, Anderson Bentes de. **Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos**. Belém: PA, 2018. Disponível em: < <https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf> >. Acesso em: 5 de jun. 2021.

MINÉ, Tânia Mara Finazzi; DE MORAIS, Danyelle Cristine Marini. Revisão das Legislações que vigoram sobre a Estabilidade dos Medicamentos na Indústria Farmacêutica Brasileira. **FOCO: caderno de estudos e pesquisas**, Araras: SP, n. 4, p. 21-38, 2013. Disponível em: < <https://mail.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/20> >. Acesso em: 5 de jun. de 2021.

MORAES, Leiliane da Costa Lobato et al. Análise do mapeamento térmico de medicamentos termolábeis em transporte hidroviário no Estado do Pará. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista: SP, v. 10, n. 6, p.30710615787 - 30710615787, 2021. Disponível em: < <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15787> >. Acesso em: 18 de set. 2021.

NEVES, Eduarda Araújo et al. **Modais de transporte: Análise do panorama atual Brasileiro em um estudo bibliométrico**. Maceió: AL, 2018. Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/TN_STP_258_481_35131.pdf. Acesso em: 08 de jul. 2021.

OLIVEIRA, Marcelo Antonio de; YOSHIDA, Maria Irene; LIMA GOMES, Elionai Cassiana de. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/qn/a/dfssC6vHxXWHcmKMgyKNCK/?lang=pt> >. Acesso em: 15 de set. de 2021.

OLIVEIRA et al. **Guia de orientação do exercício profissional em transportadora de produtos de interesse á saúde e boas práticas em transporte**. Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CRF-PR). Curitiba, 2019. Disponível em: < <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/36166/4U1VAA0NoOuvrDR-y7aoH57Zp97VvXTw.pdf> >. Acesso em: 01 de nov. 2021.

ORIQUI, Luciana R. et al. Definição de shelf life para produtos químicos: a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento. **Química nova**, v. 34, p. 1869-1874, 2011. Disponível

em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/xhPYyYd4JY8LRKwDKmxffHg/?lang=pt&format=pdf>
. Acesso em: 6 de jul. 2021.

Relatório anual de atividades Sindusfarma 2020 (SINDUSFARMA), 2020. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/comunica%C3%A7%C3%A3o/RAA_Sindusfarma_2020_LD_abr21.pdf>. Acesso em: 5 de jun. 2021.

SILVA, Joel Rocha et al. Comparação da degradabilidade do ibuprofeno em suspensão oral armazenada em embalagem primária de polietileno e de vidro. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 16, n. 6, 2012. Disponível em: <<https://ensaioeciencia.pgsskroton.com.br/article/view/2598>>. Acesso em: 6 de out. 2021.

SILVA, Joel Rocha et al. Comparação da Estabilidade do Paracetamol Solução Oral Armazenada em Frasco Vidro e Polietileno. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 18, n. 3, 2014. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/ensaioeciencia/article/view/1141>>. Acesso em: 2 de out. 2021.

SILVA, Thiago Douberin da et al. Systematic assessment of the drugs cold chain in Brazil by pharmaceutical professionals. **Research, Society and Development**, Pernambuco, v. 10, n. 7, p. 5010716144 - 5010716144, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16144>>. Acesso em: 5 de out. 2021.

SOARES, Leandro. Logística e gestão da cadeia de suprimentos: conceitos e diferenças. **Cadernos UNISUAM de Pesquisa e Extensão**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 4, p. 46-53, 2015. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/55734100/Gestao_da_cadeia_de_suprimentos_06fev18-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1637422843&Signature=HAM4Zr1QoiaLAWRAkiVYeZ3i4MLPb9oijlmOgNIKeciDbRXPghSpBap8OV-bbSEUTQrzqTz2keS3miAqmo2Uw9YgYG8iA4-MtSx6-LuLrLN61krDChITjMDP2Be5wyMEgyU3rOG9UPnhukN3wSw19NB5dLcx5h4AuJU5H2vduGghNQa4ab5wydcBdLjZoUA9Sjb2xjrOkUkh2oGGA4W9VJq2pBzgO2tWzBCnWYq~ph4IPTKEw~yxrQKftrO6ASzbwv8cfa2uvU~K~Nsy4oO20cEv8Ab98ABp2QkAWzReDtnXOLnoYV9P3xWGMfdH8Yi0a0NURWDnPwu20NaXAMEE-Q_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA>. Acesso em: 10 de jul. 2021.

SOUSA, Douglas Oliveira; VIEIRA, Aldenir Alves; ANDRADE, Winston Aparecido. **A utilização dos modais de transporte e seus impactos no Brasil**. Guarulhos: SP, 2019. Disponível em: <<https://fateclog.com.br/anais/2019/A%20UTILIZA%C3%87%C3%83O%20DOS%20MODAIS%20DE%20TRANSPORTE%20E%20SEUS%20IMPACTOS%20NO%20BRASIL.pdf>>. Acesso em: 08 de jul. 2021.

WANCZINSKI, Bruna Juliana; SANCHES, Dayeni Sist; WOLF, Thais Grandes. Estabilidade de medicamentos. **Revista uningá**, [S.l.], v. 12, n.1, 2007. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/569/225>>. Acesso em: 4 de jul. 2021.